

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. W. T. Knoefel

Langzeitresultate der chirurgischen Behandlung von primär
duktalen Adenokarzinomen des Pankreas

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Ourania Röttges

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. Cupisti
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Graf

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	4
1.1. Allgemeine Klassifikation der Pankreastumoren	5
1.2. Die malignen Tumoren des exokrinen Pankreas	6
1.2.1. Ätiologische Aspekte	7
1.2.2. Pathogenese	8
1.2.3. Inzidenz, Geschlechts- und Altersverteilung	8
1.2.4. Lokalisation	9
1.2.5. Histologische Diagnosesicherung	10
1.2.6. Metastasierungswege	14
1.2.7. American Society of Anaesthesiologists-Klassifikation	14
1.2.8. Klinische Manifestation	15
1.2.9. Diagnostik	15
1.2.10. Therapie	17
1.2.11. Prognose	23
2. PATIENTEN UND METHODEN	24
2.1. Herkunft der Patientendaten	24
2.2. Ziel der Studie	25
2.3. Biometrische Analysen	25
3. ERGEBNISSE	27
3.1. Patientenkollektiv	28
3.2. Tumorlokalisation	28
3.3. Klassifikation	29
3.3.1. Tumorhistologie	29
3.3.2. Tumorstadien und Differenzierungsgrad	29
3.4. Therapie	30
3.4.1. Chirurgische Primärtherapie	30
3.4.2. Residualtumor	31
3.5. Krankheitsverlauf	31
3.5.1. Lokalrezidive	31

3.5.2. Metastasen	31
3.5.3. Überleben nach Operation	32
3.5.3.1. Überleben in Abhängigkeit von der Operationsart	32
3.5.3.2. Überleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie	35
3.5.3.3. Überleben in Abhängigkeit vom Grading	38
3.5.3.4. Überleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen	41
3.5.3.5. Überleben in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation	44
4. DISKUSSION	47
5. ZUSAMMENFASSUNG	53
6. LITERATURVERZEICHNIS	54
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	69
8. TABELLENVERZEICHNIS	70

1. EINLEITUNG

Das Pankreaskarzinom zeigt eine weltweit steigende Inzidenz. In Europa steht es an fünfter Stelle der tumorbedingten Todesursachen (Andr n-Sandberg 2004, Böhmig et al. 2001, Jemal et al. 2008), in den USA belegt es bereits Rang vier. In den westlichen Industrienationen sterben jährlich ca. 185.000 Patienten an einem Pankreaskarzinom, davon allein ca. 40.000 in Europa. Mit einer insgesamt beschriebenen 5-Jahresüberlebensrate von weniger als 5% stellt das Pankreaskarzinom eine der aggressivsten Tumorerkrankungen überhaupt dar (Di Magno 1999). Trotz großer klinischer Anstrengungen hat sich die Langzeitprognose von Pankreaskarzinompatienten nur unwesentlich verändert (Gudjonsson 2002, Li et al. 2004, Neoptolemos et al. 2004, Oettle et al. 2007).

Die Chirurgie des Pankreaskarzinoms hat in den vergangenen 10 Jahren allerdings wesentliche Fortschritte gemacht. Heute können mehr Patienten reseziert werden, weil die Operationen sicherer und mit geringer Morbidität und Mortalität verbunden sind (Malats 2004).

Das größte Problem stellt der häufig späte Zeitpunkt der Diagnosestellung dar. Nur 15-20% aller Patienten präsentieren sich bei der Primärdiagnose mit einem resektablen Primärtumor. Nach Resektion,  berleben weniger als 2% der Patienten mehr als fünf Jahre, die mediane Überlebenszeit beträgt achtzehn bis zwanzig Monate (Böhmig et al. 2004, De Brand 2004, Di Magno 1999, Hezel 2006, Schneider 2005 et al.). Ohne Behandlung liegt die mediane Überlebensrate im metastasierten Erkrankungsstadium bei etwa drei bis vier Monaten. Der Erkennung der Ursachen, einer frühzeitigen Diagnosestellung sowie einer multimodalen Therapie kommt daher eine zunehmende Bedeutung zu (Heinemann 2002, Künzli et al. 2004).

1.1. Allgemeine Klassifikation der Pankreastumoren

Entsprechend dem Aufbau des Pankreas differenzieren sich Pankreastumoren entweder zu endokrinen oder exokrinen Tumoren, die benigne sind, maligne entarten oder zu einer Tumorgruppe mit unsicherem malignen Potential gehören können. Je nach Herkunft ist ebenfalls eine Einteilung in mesenchymale und epitheliale Tumoren möglich. Die nachfolgende anerkannte Internationale histologische Klassifikation der WHO, die seit 1996 existiert, gibt einen kurzen Überblick über die möglichen exokrinen Tumorarten in der Bauchspeicheldrüse (Klöppel et al. 1996):

Tumorart		Tumorort		
		Duktal	Intraduktal papillär	unspezifiziert
Benigne	muzinös		Intraduktaler papillär-muzinöser Tumor (IPMT) • reifes Teratom	Muzinöses Zystadenom
	serös			Seröses Zystadenom
Borderline (mit unsicherem malignem Wachstum)	muzinös			Muzinöser zystischer Tumor mit massiver Dysplasie
	unspezifiziert		Intraduktaler papillär-zystischer Tumor mit mässiger Dysplasie	Solid-pseudopapillärer Tumor
Maligne	muzinös	Duktales Adenokarzinom • muzinöses nicht-zystisches Karzinom	Intraduktales papillär-muzinöses Karzinom (nichtinvasiv)	Muzinöses Zystadenokarzinom (nichtinvasiv)
	serös			Seröses Zystadenokarzinom
	unspezifiziert	Duktales Dysplasie/ Carcinoma in situ Duktales Adenokarzinom • Adenosquamöses Karzinom • Gemischtes duktal-endokrines Karzinom • Siegelring Zell Karzinom • Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom		Osteoklasten ähnlicher Riesenzelltumor Pankreatoblastom Solid-pseudopapilläres Karzinom Gemischte Karzinome Acinuszellkarzinom • Acinuszellzystadenokarzinom • Gemischtes acinus-endokrines Karzinom

Tab. 1: Histologische WHO-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren

Eine eindeutige Einteilung der endokrinen Pankreastumoren, gestaltet sich schwieriger, da lange Zeit keine einheitliche Klassifikation existierte. Erst seit 1997 wurde eine Klassifikation für diese Tumoren durch Solcia aufgestellt (Solcia et al. 1997):

benigne	grenzwertige	geringgradig maligne	hochgradig maligne
gut differenziertes Adenom	gut differenzierter nicht-angioinvasiver Tumor	gut differenzierter nicht-angioinvasiver Tumor	kaum differenziertes Karzinom (z.B. Kleinzellkarzinom): • funktionell • non-funktionell
non-funktionelles Adenom	non-funktioneller Tumor	non-funktioneller Tumor	
Insulinom	Insulinom	Insulinom	
	Gastrinom	Gastrinom	
	Vipom	Vipom	
	Glukagonom	Glukagonom	
	Somatostinom	Somatostinom	
	Andere	Andere	

Tab. 2: Klassifikation der endokrinen Pankreastumoren

1.2. Die malignen Tumoren des exokrinen Pankreas

Der überwiegende Teil der bösartigen Pankreastumoren, etwa 80%, sind Karzinome (Büchler et al. 2004). Das Pankreaskarzinom wurde zum ersten Mal im Jahr 1836 definiert und beschrieben (Da Costa 1858, Mondière 1836). Zum Ende des 19. Jahrhunderts fand die erste histogenetische Einteilung der exokrinen Tumoren in duktale und acinäre Neoplasien statt (Bard et al. 1888), welche schließlich als Grundlage für die Einteilung der exokrinen Pankreastumoren diente (Cubilla et al. 1980). Der Begriff der malignen Neoplasien des Pankreas wird hauptsächlich durch Pankreaskarzinome geprägt, wovon mehr als 85% auf das duktale Adenokarzinom fallen (Butturini et al. 2011, Adsay et al. 2005, Li et al. 2004, Warshaw et al. 1992, Wasif et al. 2010). Das duktale Karzinom repräsentiert damit den häufigsten Typ und kann als Prototyp angesehen werden. Diese Bezeichnung basiert auf der Pathomorphologie des Karzinoms, die verschiedene histologische Varianten aufweisen kann.

Nachfolgend soll ein Überblick über das Pankreaskarzinom unter Berücksichtigung seiner ätiologischen und pathogenetischen Eigenschaften gegeben werden.

1.2.1. Ätiologische Aspekte

Die Entstehung des Pankreaskarzinoms ist multifaktorieller Genese. Ein exogener Risikofaktor ist der Tabakkonsum, in enger Korrelation zur Anzahl der packyears. Raucher von 40 oder mehr packyears zeigten im Vergleich zu Nichtrauchern ein fünffach erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Ghadirian et al. 1991, Larsson et al. 2005, Lowenfels et al. 2000, Silverman et al. 1994). Eine Exposition gegenüber aromatischen Aminen, erhöht das Risiko um etwa 5% (Lowenfels et al. 2004).

Ein Einfluss der Ernährung auf die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist nicht eindeutig nachgewiesen, doch scheinen hohe Kalorienzufuhr, insbesondere ein hoher Fettanteil in der Nahrung und Übergewicht ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) das Risiko zu erhöhen (Berrington et al. 2003, Huxley et al. 2005, Larsson et al. 2005, Pezzilli et al. 2005). Vermehrter Verzehr von Obst und Gemüse und Bewegung verringert das Risiko (De Brand 2004, Lowenfels et al. 2004). Alkohol ist der Hauptrisikofaktor für eine chronische Pankreatitis, die oft einem Pankreaskarzinom vorangeht (Karlson et al. 1997, Michaud et al. 2001, Silverman 2001).

Alle Arten chronischer Pankreatitiden (alkoholische, idiopathische, hereditäre, tropische) stellen einen erhöhten Risikofaktor dar. (Böhmig et al. 2001, Michaud et al. 2001).

Langbestehender Diabetes mellitus ist ein weiterer Risikofaktor. Huxley et al. (2005) beschreibt ein zweifach höheres Risiko für Patienten mit länger als einem Jahr bestehendem Diabetes mellitus. Das Risiko bei neu auftretendem Diabetes mellitus ist schwer zu bestimmen, da er auch eine erste Manifestation des Karzinoms sein kann. Desweiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit neu aufgetretenem (<5 Jahre) Diabetes mellitus ein 6,8fach höheres Risiko haben als Patienten mit länger bestehendem (≥ 5 Jahre) Diabetes mellitus. (Wang et al. 2006)

Hereditäre Faktoren spielen in weniger als 10% der Fälle eine Rolle. Mehr als zwölf genetische Störungen sind bekannt, am häufigsten tritt eine Mutation im BRCA2 Gen auf. Das Pankreaskarzinom ist zudem Bestandteil sehr seltener vererbter Syndrome wie dem Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) (Böhmig et al. 2004, Li et al. 2004). Zudem wird von einer positiven Familienanamnese berichtet (Greenhalf et al. 2008, Lowenfels et al. 2004), eine statistische Absicherung dieser Zusammenhänge gelang bisher noch nicht.

1.2.2. Pathogenese

Der Prozess der malignen Transformation einer normalen in eine maligne Zelle umfasst einen schrittweisen Vorgang, während dem es zur progressiven Akkumulation genetischer Veränderungen und Störungen in zellulären Prozessen wie Zellzyklus und Apoptose kommt. In den letzten Jahren wurde für das duktales Pankreaskarzinom ein Progressionsmodell beschrieben. Das normale Pankreasepithel entwickelt sich hierbei über eine flache Epithelhyperplasie (PanIN-1A) und eine papilläre Hyperplasie ohne oder mit Atypien (PanIN-1b oder PanIN-2) zu einem Carcinoma in situ (PanIN-3), das in ein invasives Pankreaskarzinom übergeht (Hruban et al. 2005). Diese morphologische Progression korreliert mit genetischen und epigenetischen Veränderungen, die in ihrer Summe zum Pankreaskarzinom führen (Hruban et al. 2000).

1.2.3. Inzidenz, Geschlechts- und Altersverteilung

In den letzten Jahren ist weltweit eine deutliche Zunahme der Inzidenz des Pankreaskarzinoms beobachtet worden. Aufgrund der schlechten Prognose liegt die Mortalität nahe an der Inzidenz. In den westlichen Industrienationen liegt die Inzidenz derzeit bei 11 Fällen auf 100.000 Einwohner, die der jährlichen Mortalitätsrate dieser Tumorerkrankung entspricht. In den Vereinigten Staaten werden jährlich etwa 32.180 neue Fälle registriert (Yang et al. 2005), in Deutschland etwa 15.000 (Krebsregister in Deutschland 2006) und in Japan etwa 19.700 (Kakizoe 2002).

Der internationale Vergleich zwischen Frauen und Männern zeigt, dass das Pankreaskarzinom bei Männern häufiger auftritt (Rate Männer:Frauen 1,5:1). Die Inzidenz- und Mortalitätsrate für Männer beträgt 7 bis 9 Fälle, für Frauen 4,5 bis 6 Fälle auf 100.000 Einwohner (Jemal et al. 2006, Parkin et al. 2005). In den letzten Jahren wurde ebenfalls über eine Zunahme der Krankheitsentwicklung unter Frauen berichtet. Laut statistischem Bundesamt starben im Jahr 2006 7.213 weibliche Personen und 6.729 männliche Patienten (Krebsregister in Deutschland 2006). Diese Tendenz ist ebenfalls in den USA zu beobachten (Lowenfels et al. 2004).

Das Pankreaskarzinom ist bei Männern nach dem Lungen- (26%), Darm- (13%), Prostata- (11%); und Magenkarzinom (7%) mit 6% die fünfthäufigste krebbsbedingte Todesursache, bei Frauen mit 6% die vierthäufigste krebbsbedingte Todesursache nach Brustdrüsen- (18%),

Darm- (16%) und Lungenkarzinom (9%) (Boyle et al. 2005).

Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung älterer Menschen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei über 68, für Frauen bei etwa 70 Jahren und somit höher als bei anderen Krebsarten. In den USA wird das Karzinom bei nur 13% aller Patienten unter dem 60. Lebensjahr diagnostiziert. Die Hälfte der Patienten ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über 75 Jahre alt (Ries et al. 2005).

1.2.4. Lokalisation

Die Lokalisation des Pankreaskarzinoms kann variieren und von Kopf, Körper oder Schwanz ausgehen. Jedoch geht aus allen Statistiken eine Bevorzugung des Pankreaskopfes (75%) hervor. Die übrigen werden im Korpus (ca. 20%) bzw. im Kaudabereich (ca. 5%) lokalisiert. Tumoren des Pankreaskopfes sind jene, die rechts vom linken Rand der V. mesenterica superior liegen. Der Processus uncinatus wird als Teil des Pankreaskopfes betrachtet. Die Tumore des Pankreaskörpers entstehen zwischen linkem Rand der V. mesenterica superior und linkem Rand der Aorta. Die Tumoren des Pankreasschwanzes wachsen zwischen linkem Rand der Aorta und Milzsinus (Wittekind et al. 2005).

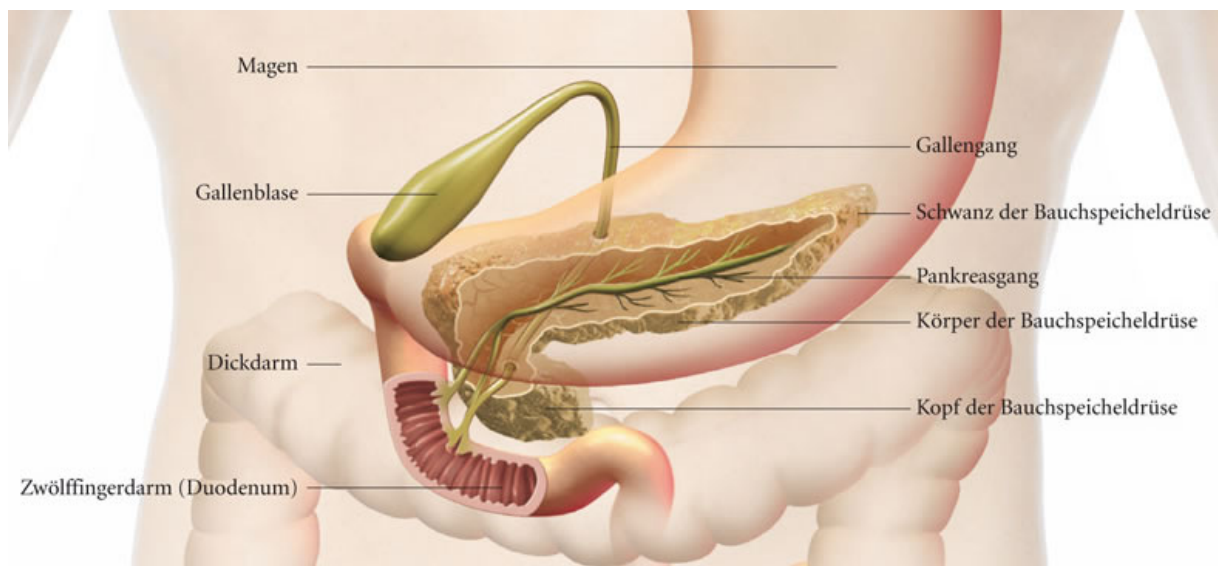


Abb.1: Anatomische Einteilung des Pankreas (mit freundlicher Genehmigung der Firma Roche)

Mit der Lokalisation des Karzinoms sind jeweils eine etwas anders beginnende Symptomatik und damit ein anderer Zeitpunkt der Diagnosestellung der Erkrankung verbunden. Tumoren im Pankreaskörper und Pankreasschwanz sind dann im Vergleich zu Pankreaskopftumoren, die auf Grund der engen Lagebeziehung zu den Gallenwegen eher symptomatisch werden, meist grösser und haben bereits zu Lebermetastasen oder einer Peritonealkarzinose geführt (Takhar et al. 2004).

1.2.5. Histologische Diagnosesicherung

Zur histologischen Diagnosesicherung eines Tumors gehört einerseits die Dignitätsbestimmung und seine Typisierung, andererseits die Beurteilung des Malignitätsgrades (Grading) und der Tumorausbreitung (Staging).

Entsprechend allen anderen (gastrointestinalen) Karzinomen stützt sich die Klassifikation des Pankreaskarzinoms auf Empfehlungen der Weltgesundheits-Organisation (WHO) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Die sorgfältige Zuordnung bei Diagnosestellung im Rahmen der TNM-Klassifikation ist eine Grundvoraussetzung für die angemessene Therapieplanung und Prognoseabschätzung. Die aktuelle TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2002 (Wittekind et al. 2005) bietet eine gute Grundlage für eine adäquate Therapie. Jedoch wird an dieser Stelle zunächst die alte Klassifikation aus dem Jahr 1997 erwähnt, da ein Teil des Patientenkollektivs dieser Arbeit noch nach dieser klassifiziert wurde (Sobin et al. 1997):

TNM-System UICC (1997)	
T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf das Pankreas beschränkt ohne direkte Ausdehnung über das Pankreas hinaus, maximaler Durchmesser ≤ 2 cm
T2	Tumor auf das Pankreas beschränkt ohne direkte Ausdehnung über das Pankreas hinaus, maximaler Durchmesser > 2 cm
T3	Tumorausdehnung über das Pankreas hinaus, ins Duodenum, Ductus choledochus oder peripankreatisches Bindegewebe*
T4	Tumor erstreckt sich direkt in Magen, Milz, Kolon oder benachbarte große Gefäße**
*Peripankreatisches Gewebe umfasst das umgebende Fettgewebe (retroperitoneales Weichgewebe oder retroperitonealer Raum), eingeschlossen Mesenterium (mesenteriales Fett), Mesokolon, großes und kleines Netz und Peritoneum. Direkte Invasion der Gallengänge und des Duodenums schließt Befall der Ampulla vateri ein.	
**Benachbarte große Gefäße sind die Pfortader, der Truncus coeliacus und die Arteria mesenterica superior sowie die Arteria und Vena hepatica communis (nicht die Milzgefäße).	
N - Regionäre Lymphknoten	
NX	über den Befall der regionären Lymphknoten kann keine Aussage gemacht werden
N0*	regionäre Lymphknoten nicht befallen
N1	regionäre Lymphknoten befallen
N1a*	Metastase in einem einzelnen Lymphknoten
N1b	Metastase in multiplen regionären Lymphknoten
*die Kategorie pN0 und pN1a setzt voraus, dass das untersuchte Lymphadenektomiepräparat 10 Lymphknoten oder mehr enthält	
M - Fernmetastasen	
MX	über eine Fernmetastasierung kann keine Aussage gemacht werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachweisbar

Tab. 3: TNM-System UICC (1997)

Die genaue Stadieneinteilung wird von der American Joint Committee for Cancer (1997) erfasst (Hermanek 1998):

TNM-Stadiengruppierung (UICC 1997)			
Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	T1-3	N1	M0
IVA	T4	jedes N	M0
IVB	jedes T	jedes N	M1

Tab. 4: TNM-Stadiengruppierung (UICC 1997)

Das histologische Grading der duktaalen Adenokarzinome in hoch, mäßig und niedrig differenzierten Gruppen ist ein prognostisch wichtiges Kriterium. Die unterschiedlichen histologischen Strukturen und Veränderungen werden in der folgenden Tabelle 5 zusammengefasst (Klöppel et al. 1996):

<u>Histologisches Grading für duktaale Adenokarzinome des exokrinen Pankreas</u>				
Tumor Grade	Drüsen Differenzierung	Mucin Produktion	Atypische Mitosen	Zellkern
1	gut differenzierte duktal-ähnliche Drüsen	intensiv	≤ 5	schwacher Polymorphismus
2	mässig differenziert duktal-ähnliche und tubuläre Drüsen	unregelmäßig	6 - 10	mässiger Polymorphismus
3	schlecht differenzierte, mukoepidermoide und pleomorphe Drüsen	keine	>10	Polymorphismus und Kerngrößenzunahme

Tab. 5: Histologisches Grading für duktaale Adenokarzinome des exokrinen Pankreas

Im Vergleich zur aufgeführten TNM-Klassifikation wird in der folgenden überarbeiteten sechsten Auflage der UICC (2002) die Unterteilung der Kategorie N1 in N1a und N1b wieder rückgängig gemacht (Hermanek et al 2007):

TNM-System (UICC 2002)	
T-Klassifikation	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A.mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A.mesenterica superior
N-Klassifikation	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
M-Klassifikation	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tab. 6: TNM-System (UICC 2002)

Die Stadieneinteilung des AJCC wurde ebenfalls überarbeitet. Die Stadien I und II werden in der Klassifikation von 2002 in IA und IB, bzw. IIA und IIB unterteilt. Diese Unterverteilung fehlt bei der Klassifikation von 1997. Weiterhin wurde in der aktuellen Klassifikation die Unterteilung des Stadiums IV in IVA und IVB rückgängig gemacht. Zusammenfassend werden die Tumoren in der aktuellen Auflage der UICC (2002), in eine niedrigere Kategorie bzw. einem niedrigerem Stadium zugeordnet:

STADIUM UICC 2002	TNM-System		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tab. 7: Stadium UICC 2002/TNM-System

Weiterhin ist es nach einer Operation von entscheidender Bedeutung, ob der Tumor vollständig entfernt wurde. Hierzu wird der Operationserfolg wie folgt beschrieben:

R= Residualtumor (Resttumor nach OP)

- RX Residualtumor kann nicht bestimmt werden
- R0 Kein Residualtumor
- R1 Mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
- R2 Sichtbarer Residualtumor

1.2.6. Metastasierungswege

Die Metastasierung des Pankreaskarzinoms ist Ursache für 90% der tumorbedingten Todesfälle (Schneider et al. 2005). Zum Zeitpunkt der Diagnose der Erkrankung hat der Tumor meist die Organgrenze überschritten und sich bereits im Rahmen seiner ausgesprochenen Metastasierungsfreudigkeit ausgebreitet. Die Karzinome des Pankreas führen frühzeitig zur Invasion des peripankreatischen Gewebes. Dabei kommt es zur Invasion der Adventitia der großen Gefäße, vor allem der V. mesenterica superior bzw. der V. portae. Besonders typisch ist die perineurale Infiltration, die auch die charakteristischen Rückenschmerzen verursacht (Büchler et al. 2004). Die lymphatische Metastasierung betrifft die peripankreatischen, die paraaortalen und die parakavalen Lymphknoten, sowie die Lymphknoten der Leberpforte (Inoue et al. 1995, Rau et al. 2002, Slidell et al. 2008, Wolfrum et al. 2005). Eine hämatogene Metastasierung erfolgt, nach absteigender Häufigkeit, in die Leber, die Lunge, die Nebennieren, die Nieren und in das Skelettsystem (Welzel et al. 2003).

1.2.7. American Society of Anesthesiologists (ASA) – Klassifikation

Hauptgegenstand der organspezifischen Tumordokumentation ist die Klassifikation der Tumoren. Zur Einschätzung des Operationsrisikos wird die ASA-Klassifikation angewendet. Sie ist ein globaler Index, der objektive Befunde, den allgemeinen subjektiven klinischen Eindruck und ein klinisches Urteil umfasst. Der ASA-Index ist weltweit an Millionen von Patienten erprobt worden (Carillo et al. 2004).

Die 5-ASA-Klassen lauten (Friess et al.2003):

ASA 1: Patient im Rahmen der Normwerte gesund

ASA 2: Patient mit mässig schwerer systemischer Krankheit

ASA 3: Patient mit schwerer systemischer Krankheit, die aber nicht physisch Handlungsunfähig macht.

ASA 4: Patient mit schwerer systemischer Krankheit, die physisch handlungs-Unfähig macht und/oder ständig das Leben bedroht.

ASA 5: Patient moribund; Tod mit oder ohne Operation innerhalb von 24 Stunden zu erwarten.

1.2.8. Klinische Manifestation

Die Symptome des Pankreaskarzinoms sind meistens unspezifisch und ähneln denen der chronischen Pankreatitis, wodurch die Differentialdiagnose erschwert wird. Die Patienten klagen über Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Epigastrium und der Lumbalgegend (Okusaka et al. 2001). Das Leitsymptom der Pankreaskopftumoren ist der durch die Stenose des distalen Ductus choledochus verursachte schmerzlose Ikterus, während Pankreasschwanzkarzinome häufig durch Oberbauchbeschwerden auffallen. Die Obstruktion des Pankreasganges führt zu einer obstruktiven Pankreatitis, die wiederum zur Maldigestion mit Diarrhoe bzw. Steatorrhoe und Gewichtsverlust führen kann (Rosewicz et al. 1997). Der erste positive Palpationsbefund ist meist die Stauungsgallenblase (sog. Courvoisierzeichen), wesentlich später der Pankreastumor selbst.

Aufgrund der nicht vorhandenen charakteristischen Symptome weist zum Zeitpunkt der Diagnose der Tumor meist ein fortgeschrittenes Stadium auf, hat die Organgrenze überschritten und ist ins peripankreatische Gewebe und in die Lymphgefäße eingebrochen (Takhar et al. 2004, Yang et al. 2005).

1.2.9. Diagnostik

Den größten Fortschritt, sowohl hinsichtlich der Diagnosesicherung als auch der präoperativen Planung beim Pankreaskarzinom, haben bildgebende Verfahren erbracht

(Bluemke et al. 1995, Trede et al. 1985).

Die transabdominelle Sonographie ist, nach Anamnese und körperlicher Untersuchung, die zumeist ersteingesetzte bildgebende Methode in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen. Dabei ergeben sich wertvolle Hinweise auf das Vorliegen eines Tumorbefundes im Pankreas. Zusätzlich können die Nachbarorgane, insbesondere die Leber hinsichtlich der Frage nach Metastasen abgeklärt werden. Ferner kann die Sonographie erkennen, ob ein Tumor der Bauchspeicheldrüse den Gallengang einengt und einen Galleaufstau bewirkt. Die Beurteilung ist oft durch die Lage des Organs und häufige Luftüberlagerungen erschwert, so dass weitere bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen müssen (Kächele et al. 2004, Rösch et al. 2000).

Weit verbreitet ist inzwischen die Endosonographie, die zudem eine präzise Abschätzung der lokalen Tumorausbreitung in Nachbarorgane oder in Lymphknoten erlaubt. Eine Darstellung des Ductus pancreaticus und des Ductus choledochus ist mittels der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) möglich, die für die Differentialdiagnose zwischen Pankreastumoren und chronischer Pankreatitis Hinweise liefern kann (Adamek et al. 1997, Brentnall et al. 1999).

Wird der Verdacht auf einen Pankreastumor geäußert, muss zur weiteren Therapieplanung die lokale Tumorausdehnung erfasst und eine evtl. vorliegende Fernmetastasierung ausgeschlossen werden. Zur Bestimmung der Resektabilität kommen die Schnittbildverfahren Magnetresonanztomographie (MRT) und Multidetektor-Computer-Tomographie (MDCT) zum Einsatz (Birchard et al. 2005, Grenacher et al. 2004, Jimenez et al. 2000, Mazzeo et al. 2007, Wintersperger et al. 2004). Zur Beurteilung einer Gefäßinfiltration kann ergänzend eine magnetresonanztomographische Darstellung der Oberbauchgefäße, eine sog. Magnetresonanzangiographie (MRA) und zur Abbildung des Pankreas- und Gallengangssystems eine sog. Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) durchgeführt werden (Havano et al. 2012, Holland et al. 1996, Leung et al. 1996, Reinhold et al. 1996).

Ist aufgrund der bildgebenden Verfahren eine eindeutige Diagnosestellung nicht möglich, so kann aus der suspekten Pankreasregion mittels perkutaner Feinnadelpunktion (FNA) unter Ultraschallkontrolle versucht werden, Gewebe zur zytologischen Aufarbeitung zu gewinnen. Bei potenziell operablem Pankreaskarzinom sollte dies wegen der Gefahr der Tumorverschleppung und des erhöhten Risikos einer peritonealen Aussaat vermieden werden (Camacho et al. 2005, Gaa et al. 1998, Yang et al. 2005).

Bezüglich der differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom wurde die Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie (PDG-PET) eingeführt (Higashi et al. 1997, Pedrazzoli et al. 2005). Durch diese kann eine Abschätzung der Stoffwechselaktivität im Gewebe erfolgen, die häufig in Tumoren erhöht ist. Sie muss allerdings hinsichtlich ihrer klinischen Wertigkeit noch weiter evaluiert werden und gehört daher bislang nicht zu den etablierten Staginguntersuchungen (Sahani et al. 2005).

Da der größte Teil der Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits inoperabel ist, wurden innerhalb der letzten Jahre zur Verbesserung der Früherkennung große Hoffnungen auf die sogenannten Tumormarker gesetzt. Diese umfassen Enzyme, Proteine, Peptide und tumorassoziierte onkofetale Antigene. Eine Spezifität dieser Tumormarker liegt jedoch letztendlich nicht vor, so dass sie im Rahmen einer Verdachtsdiagnose in Kombination mit den genannten bildgebenden Verfahren eingesetzt werden und bei der prä- und postoperativen Therapiekontrolle und der Prognosebeurteilung hilfreich sind. Im Pankreaskarzinom finden sich viele verschiedene Antigene wie CEA, AFP, Ca 19-9, Ca 12-5, Ca 24-2, Ca 50, Ca 51, Ca 72-4, DU-PAN-2, Span-1 und TAG-72 als Tumormarker. Hinweisende bzw. für die Verlaufskontrolle wichtige Parameter sind aber die häufig im Serum in erhöhter Konzentration nachweisbaren Tumormarker CEA und Ca 19-9 (Halm et al. 2000, Jiang et al. 2004, Sperti et al. 1996, Welzel et al. 2003).

1.2.10. Therapie

Die radikale chirurgische Resektion mit Erreichen einer R0-Situation stellt die einzige kurative Therapie beim Pankreaskarzinom dar (Allema et al. 1995, Hartwig et al. 2009, Tzeng et al. 2012, Winter et al. 2006). Adjuvante und neoadjuvante Therapiekonzepte rücken auch beim Pankreaskarzinom immer mehr in das therapeutische Interesse (Erkan et al. 2012, Nukui et al. 2000).

Die Indikation zur Resektion eines lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms die Risikofaktoren von lokalen Tumorkomplikationen und die lokale Tumorausbreitung bestimmt. Irresektabilität ergibt sich bei Vorhandensein von Fernmetastasen und Peritonealkarzinose (Werner et al. 2010). Eine Pfortaderinfiltration war früher eine Kontraindikation zur kurativen Resektion, ist es heute aber nicht mehr. Mittlerweile ist die Teilresektion der Pfortader, wie durch eine Reihe von Studien belegt wird, eine Option bei der

Resektion des Pankreaskarzinoms, wenn dieses die Pfortader infiltriert, um möglichst eine R0-Situation herbeizuführen (Amano et al. 2009, Friess et al. 2003). Somit gilt zurzeit als internationaler Standard, dass eine isolierte Infiltration der Pfortader bzw. der V. mesenterica superior zumindest keine Kontraindikation für eine Tumoresektion darstellt (Müller et al. 2009, Adler et al. 2007, Aramaki et al. 2003, Boadas et al. 2000, Harrison et al. 1998, Takahashi et al. 1994). Weiterhin kann anhand der heute zur Verfügung stehenden Daten bei Lymphknotenmetastasen für die erweiterte Lymphadenektomie (paraaortal, Truncus coeliacus und Ursprung A. mesenterica superior), verglichen mit der Standardlymphknotenresektion (regionäre Lymphknoten des Pankreas) bei Patienten mit Pankreaskarzinom, kein Überlebensvorteil gezeigt werden (Riediger et al. 2009, Yeo et al. 2000).

Insgesamt gibt es vier Möglichkeiten der operativen Pankreaskarzinomresektion:

1. OP nach WHIPPLE
2. OP nach TRAVERSO (pylorus-erhaltende partielle Pankreatiko-Duodenektomie, PPPD)
3. Pankreaslinksresektion
4. totale Pankreatektomie

Für die Pankreaskopfkarzinome stellen die klassische OP nach Kausch-Whipple oder die pyloruserhaltende Operation nach Traverso die Standardoperation dar.

Die klassische Operation nach Kausch-Whipple besteht aus einer kompletten Entfernung des Pankreaskopfes, des Duodenums, der Gallenblase zusammen mit dem distalen Choledochus, der peripankreatischen Lymphknoten sowie der Lymphknoten im Bereich des hepatoduodenalen Ligaments und der distalen Hälfte bzw. des distalen Drittels des Magens. Die Rekonstruktion erfolgt durch die klassische Pankreatikojejunostomie (PJ) oder durch eine Pankreatikogastrostomie (PG). Eine Metaanalyse zeigte, dass es weder für die eine oder andere Anastomosentechnik einen signifikanten Vorteil bezüglich des Überlebens, der postoperativen Komplikationsrate und der Lebensqualität gibt (Wente et al. 2007). In der aktuell noch laufenden randomisierten kontrollierten multizentrischen Studie RECO-PANC soll gezeigt werden, dass das Auftreten von postoperativen Pankreasfisteln (POPF) bei einer PG geringer ist als bei einer PJ. Im weiteren Operationsablauf erfolgt dann eine biliodigestive Anastomose und eine antekolische Duodeno- bzw. Gastrojejunostomie. Hierbei sind verschiedene Rekonstruktionsverfahren möglich, wie eine Zwei- bzw. Dreischlingenrekonstruktion (Jamieson et al. 2012, Kleespies et al. 2009, Künzli et al. 2004).

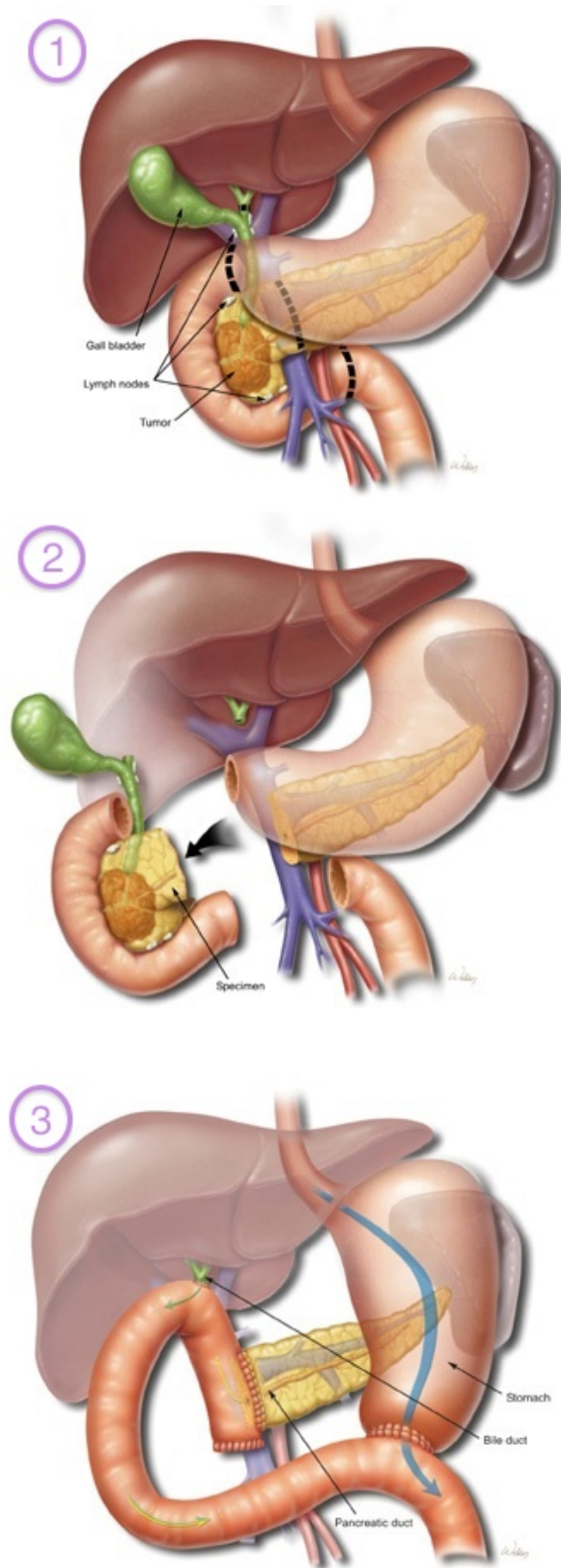


Abb. 2: Whipple-OP (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Uhl, Klinikum Bochum)

Eine organerhaltende Alternative zum klassischen Whipple stellt die Pylorus-erhaltende partielle Pankreatiko-Duodenektomie nach Traverso (PPPD) dar, wobei der gesamte Magen inklusive des Pylorus und die ersten Zentimeter des Duodenums erhalten bleiben. Dieses Operationsverfahren bietet in Bezug auf Operationszeit und Blutverlust möglicherweise Vorteile und findet daher zunehmende Akzeptanz (Chromik et al. 2011, Seiler et al. 2000).

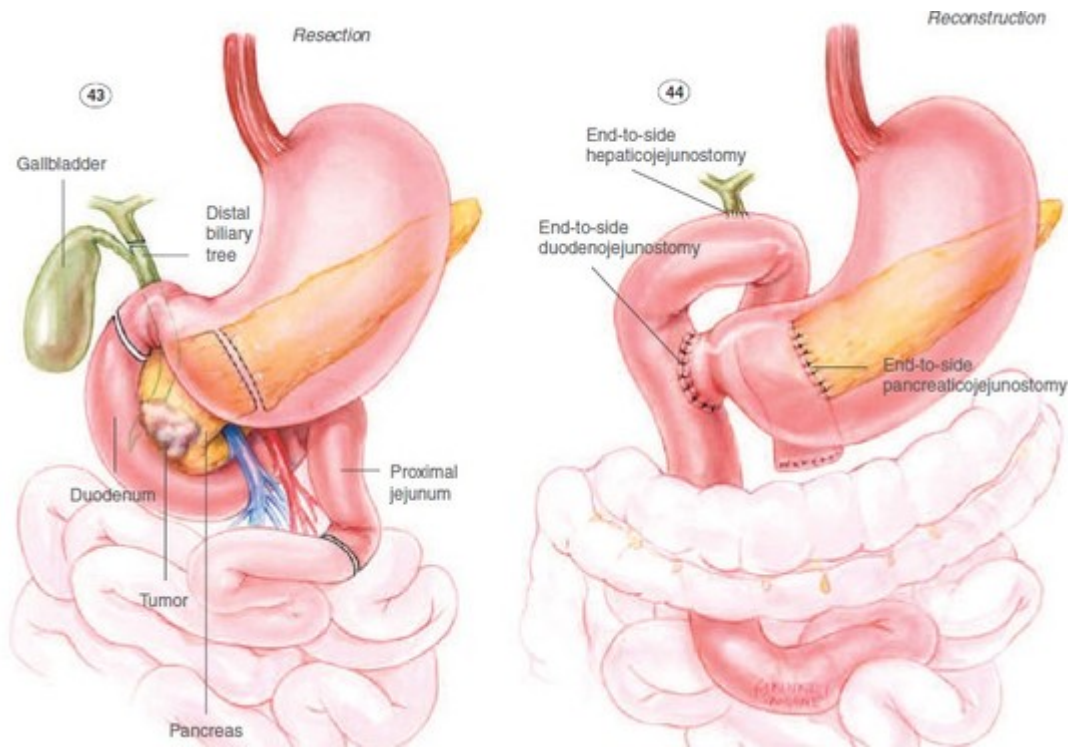


Abb. 3: pylorus-erhaltende Whipple-OP (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Uhl, Klinikum Bochum)

Für die übrigen im Pankreaskorpus- und Pankreasschwanzbereich auftretenden Karzinome gilt die Pankreaslinksresektion mit Milzentfernung als Standardoperation. Die Pankreaslinksresektion, welche auch als distale Pankreatektomie bezeichnet wird, umfasst die Entfernung des Pankreaskörpers und des Schwanzes zusammen mit den peripankreatischen Lymphknoten und der Milz, um eine ausreichende Radikalität zu erreichen.

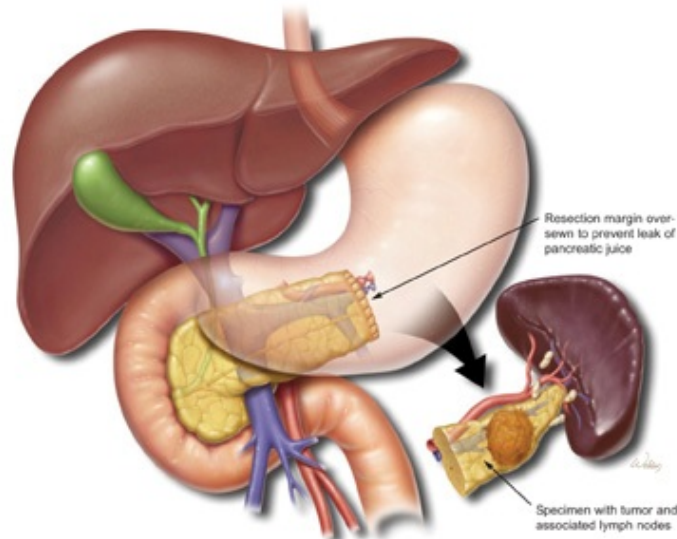


Abb. 4: Pankreaslinksresektion (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Uhl, Klinikum Bochum)

Die Wahl der Resektionsgrenze richtet sich nach der Ausdehnung des Tumors und kann von einer Entfernung des Pankreasschwanzes bis zur subtotalen Pankreatektomie, die bis in den Pankreaskopf reicht, ausgeweitet werden. Am Pankreasstumpf wird entweder ein Blindverschluss oder eine Pankreatikojejunostomie vorgenommen (Künzli et al. 2004, Schnelldorfer et al. 2008).

Die totale Pankreatektomie vereint die Standard-Duodenopankreatektomie (Whipple-Operation) mit einer Pankreaslinksresektion inklusive einer Splenektomie. Das gesamte Pankreas wird zusammen mit den Lymphknoten entlang der A. gastrica sinistra, der A. lienalis und entlang des Truncus coeliacus entfernt. Die Rekonstruktion erfolgt durch eine End-zu-Seit-Hepatojejunostomie sowie einer Gastroenterostomie. Aufgrund des durch die Pankreatektomie induzierten Diabetes wird dieses Verfahren nur bei onkologischer Notwendigkeit angewendet (Friess et al. 2003).

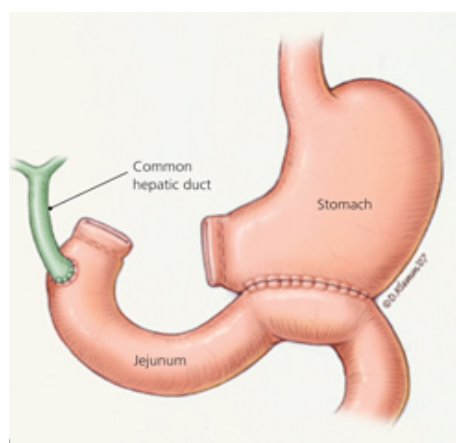


Abb. 5: totale Pankreatektomie (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Markus, Elisabeth-Krankenhaus Essen)

Zur Verbesserung der Langzeitergebnisse des resektablen Pankreaskarzinoms wird eine adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Folsäure angewandt, die laut Neoptolemos et al. (2010) die Überlebenszeit signifikant verlängert.

Ist eine kurative Therapie nicht möglich, muss eine palliative Therapie durchgeführt werden. Diese zielt darauf ab, das Überleben zu verlängern und die tumorbedingte Symptomatik zu lindern. Die Behandlung ist operativ durch Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA), die zwischen Ductus hepaticus und einer nach Y-Roux ausgeschalteten Darmschlinge angelegt wird, möglich, sowie durch die nicht operativen Verfahren der endoskopischen bzw. der transhepatischen Drainage (PTCD) und endoskopischen Stenteinlage (Kaplan et al. 1958). Bei biliärer Obstruktion ist die Stentanlage mittels ERCP (endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie) die Maßnahme der Wahl mit geringer Komplikationsrate. Falls die Gallenwegsobstruktion endoskopisch jedoch nicht behebbar ist, sollte eine BDA in Betracht gezogen werden.

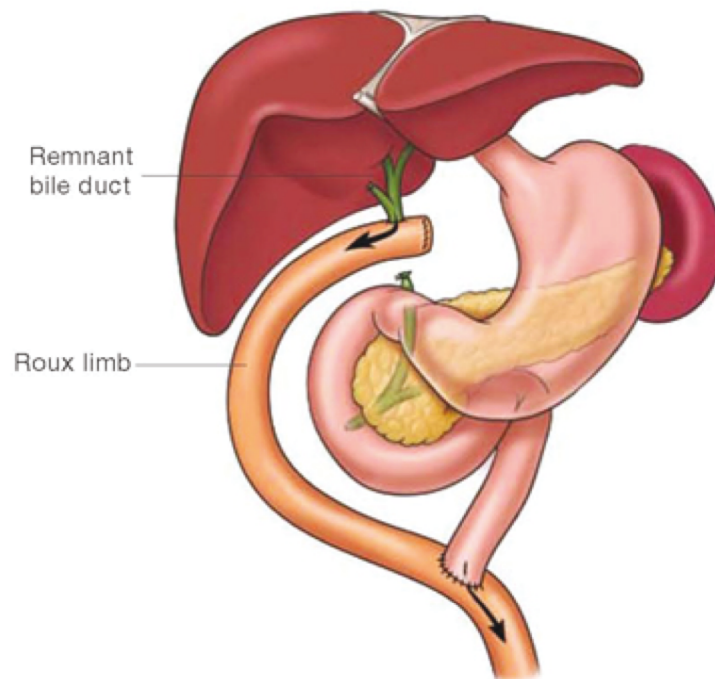


Abb. 6: Y-Roux OP (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Markus, Elisabeth-Krankenhaus Essen)

Als weitere Therapie ist noch die adjuvante Chemotherapie zu erwähnen, die innerhalb von sechs Wochen nach stattgefundener Operation, unabhängig von der R-Klasse-Situation, begonnen werden sollte (Neoptolemos et al. 2004, Stocken et al. 2005, Oettle et al. 2007,

Neoptolemos et. al. 2009). Diese wird aktuell mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil durchgeführt wird.

1.2.11. Prognose

Das Pankreaskarzinom hat die schlechteste Prognose aller soliden Tumore und mit weniger als 5% die niedrigste 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Krebserkrankungen. Der durchschnittliche Krankheitsverlauf von den ersten Symptomen bis zum Tode an Metastasierung, Blutungen, Kachexie etc. beträgt etwa sechs Monate (Böhmig et al. 2004, Di Magno et al. 1999, Kopper et al., Wasif et al. 2010). Eine R0-Resektion steigert die 5-Jahres-Überlebensrate auf etwa 15-20% (Fischer et al. 2003). Aber auch die meisten der kurativ resezierten Patienten erleiden ein Lokalrezidiv oder versterben im Laufe der ersten beiden Jahre nach der Operation an den Folgen der Fernmetastasierung. Nur ca. 20% der resezierten Patienten überleben fünf Jahre (Botsis et al. 2010). Die mediane Überlebenszeit nach Resektion liegt ca. zwischen 20 bis 25 Monaten (Bilimoria et al. 2007, Richter et al. 2003, Wagner et al. 2004). Der histologische Malignitätsgrad ist ein prognostisch stratifizierendes Kriterium (Chatterjee et al. 2012, Barton et al. 2009, Rosewicz et al. 2002).

2. Patienten und Methoden

2.1. Herkunft der Patientendaten

Die Daten aller Patienten mit Pankreaskarzinom werden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Uniklinikums Düsseldorf (UKD) retrospektiv in einer Datenbank erfasst und anschließend pseudonymisiert. Ein positives Ethikvotum liegt vor.

In dieser Studie wurden Krankheitsverläufe von insgesamt 225 Patienten analysiert, die in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des UKD im Sinne einer primären Pankreaskarzinomresektion bzw. einer palliativen Operation operiert wurden. Die erste eingeschlossene Operation fand am 18.09.1995 und die letzte am 04.08.2004 statt. Die ersten erhobenen Daten stammen aus dem September 1995, die letzten Daten (Überlebenszeiten) wurden im November 2011 erfasst, so dass sich ein Gesamtbeobachtungszeitraum von mehr als 16 Jahren ergibt.

Der Beobachtungszeitraum der einzelnen Patienten erstreckt sich jeweils von der Erstdiagnose der Erkrankung bis zum letzten vorhandenen Kontaktdaten. Ist ein Sterbedatum nicht bekannt, wird das letzte aufgezeichnete Behandlungsdatum als letzter Überlebenszeitpunkt gesetzt.

Die Evaluation erfolgte hinsichtlich der allgemeinen Merkmale des Patientenkollektivs (wie z.B. Alter, Geschlecht etc.), der ASA-Klassifikation, der Charakteristika des Primärtumors (Histologie, Grading, Residualtumor, Tumorgroße), der Therapieart und des Krankheitsverlaufs.

Zunächst wurde festgestellt, ob der Patient bereits eine Tumoroperation hatte. Die Behandlung in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Kinderchirurgie des UKD zählt als "Hauptoperation". Jeder weitere Eingriff wird als Nach- oder Rezidivoperation gewertet. Für die Operation in der chirurgischen Abteilung kamen folgende Alternativen in Frage:

- Partielle Duodenopankreatektomie (klassische Kausch-Whipple-Operation)
- Pyloruserhaltende Partielle Duodenopankreatektomie (PPPD)
- Pankreaslinksresektion
- Totale Pankreatektomie
- Probelaaparotomie (PL)

- Gastroenterostomie (GE)
- Biliodigestive Anastomose (BDA)

Im Zuge der operativen Behandlung wurden der Tumordurchmesser und die OP-Radikalität dokumentiert. Postoperative Komplikationen und mögliche Metastasenbildungen werden ebenfalls in dieser Kategorie erfasst.

Das Gewebe, aus dem das histologische Präparat entnommen wurde, wurde dokumentiert. In dieser Studie handelt es sich um Pankreasschnitte. Es ist aber möglich, dass von einem Patienten zusätzlich noch weitere Gewebeproben entnommen worden sind, wie z.B. Lymphknoten und Metastasen aus Nachbarorganen.

Die histologische Klassifikation umfasst folgende Pankreastumoren:

- Duktales Adenokarzinom
- Papillenkarzinom
- Intraduktale papillär mucinöse Neoplasie (IPMN)
- Andere (endokrines Adenokarzinom, neuroendokrines Adenokarzinom, hellzelliges Adenokarzinom)

2.2. Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, herauszufinden, ob es signifikante Unterschiede in Bezug auf die Prognose der Patienten, die an einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas erkrankt sind, in Abhängigkeit der durchgeführten chirurgischen Therapien gibt.

2.3. Biometrische Analysen

Die statistische Evaluation der erhobenen Daten erfolgte durch das Statistikprogramm SAS „Prozedur Lifetest“, welches die Schätzung von Verweildauern mit Hilfe nichtparametrischer Methoden berechnet.

Die Analyse der erfassten Daten geschah zunächst in deskriptiver Form, um eine Übersicht der wichtigsten Charakteristika des Kollektivs zu erhalten. Hierdurch wurde es möglich,

unsere Patientenpopulation mit denen anderer Studien in der Literatur zu vergleichen.

Die Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode (Kaplan et al. 1958).

Die Beobachtungszeit für eine Person beginnt mit dem Tag der Pankreaskarzinomresektion bzw. des Datums der Operation und endet entweder mit dem Datum des Todes oder mit dem Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung des Patienten.

Bei der Kaplan-Meier-Methode wird berücksichtigt, dass eine Person im Beobachtungszeitraum aus der Studie ausscheidet, ohne dass das interessierende Ereignis eingetreten ist, oder dass das interessierende Ereignis bis zum Ende der Beobachtungszeit nicht eingetreten ist (zensierte Beobachtung).

In der univariaten Analyse werden für einzelne kategorische Merkmale der Log-rank-, und der Wilcoxon-Test angewandt. Zur gleichzeitigen Untersuchung mehrerer Faktoren wurde die Cox-Regression durchgeführt.

Aussagen, die als Alternativhypothesen formuliert worden waren, wurden in unserer Analyse als statistisch abgesichert gewertet, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war (Cox 1972).

3. Ergebnisse

Klinische Eigenschaften der Patienten		
	n	%
Patienten	225	100
Alter, Jahr (mittleres $\pm$ SD)	63,8	± 8.9
Geschlecht		
männlich	126	56.0
weiblich	99	44.0
Tumorhistologie		
Ductales Adenokarzinom	161	71.6
Papillenkarzinom	10	4.4
IPMN	4	1.8
Andere	50	22.2
Tumorgrösse in cm		
≤ 2	17	7.5
> 2	95	42.2
x	84	37.3
Tumorgrading	27	20.5
G1	5	2.2
G2	87	38.7
G3	101	44.9
G4	6	2.2
GX	26	11.6
Vorhandensein von befallenen regionalen Lymphknoten		
Ja	96	42.6
Nein	44	19.6
x	85	37.8
Fernmetastasen bei Diagnose		
Ja	68	30.2
Nein	157	69.8
R-Status		
R0	65	28.9
R1	48	21.3
R2	8	3.6
RX	104	46.2
Resektion		
Ja	142	63.1
Nein	55	24.4
Explorative Laparotomie	28	12.4
Residualtumor		
Ja	56	24.9
Nein	65	28.9
X	104	46.2
Metastasen		
Ja	69	30,6
Nein	156	69,4

Tab. 8: Zusammenfassung der klinischen Daten des gesamten Patientenkollektivs

3.1. Patientenkollektiv

126 (56%) der 225 Patienten dieser Studie waren männlich und 99 (44%) weiblich. Der Altersdurchschnitt der Patienten liegt bei 64 Jahren, 65 Jahre bei den Frauen und 63 Jahre bei den Männern. Die jüngste Frau erkrankte bei dieser Untersuchung im Alter von 36,5 Jahren, während das Alter des jüngsten männlichen Patienten 41,5 Jahren beträgt. Die älteste Frau erkrankte im Alter von 82 Jahren, wohingegen der älteste Mann mit 84 Jahren ein Pankreaskarzinom entwickelte.

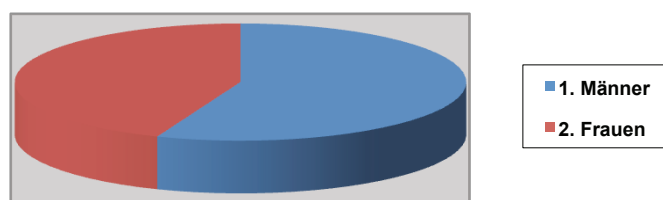


Abb. 7: Geschlechterverteilung

3.2. Tumorlokalisation

Bei 162 der Patienten (72%) lag ein Karzinom des Pankreaskopfes vor. In 8,9% der Fälle (n=20) konnte eine Lokalisation am Pankreaskörper nachgewiesen werden und in 8,9% (n=20) am Pankreasschwanz. Die restlichen 10,2% der Fälle (n=23) zeigten eine diffuse Lokalisation.

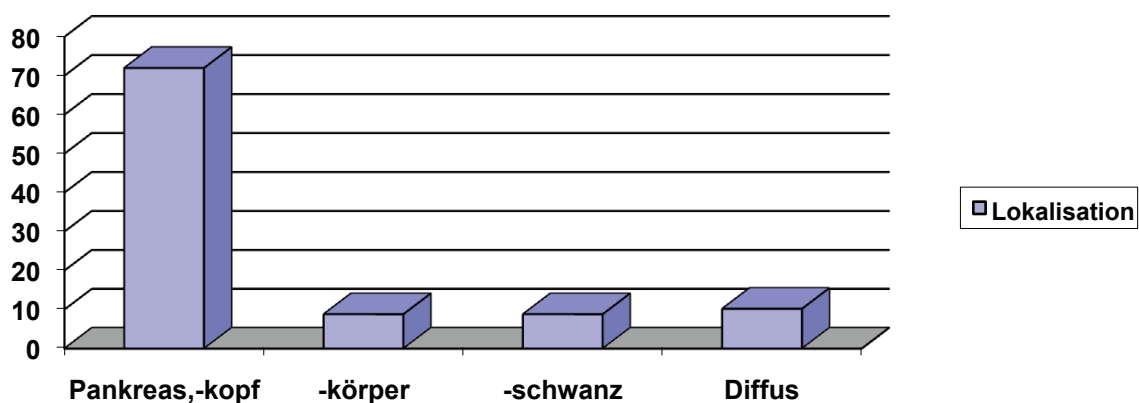


Abb. 8: Lokalisation des Pankreaskarzinoms

3.3. Klassifikation

3.3.1. Tumorhistologie

Unter den Pankreaskarzinomen war das duktales Adenokarzinom (n=161, 71,6%) am häufigsten vertreten, gefolgt vom Papillenkarzinom (4,4%; n=10) und der IPMN (1,8% ; n=4). Bei 50 Patienten (22,2%) fanden sich Karzinome mit einer anderen Tumorhistologie, wie endokrines, neuroendokrines und hellzelliges Adenokarzinom.

3.3.2. Tumorstadien und Differenzierungsgrad

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befand sich der Großteil des Patientenkollektivs bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Bei 103 der 225 Patienten (45,8%) hatte der Tumor bereits die Organgrenze überschritten und wurde als T3 bzw. T4-Tumor diagnostiziert. Lediglich bei 38 Patienten (16,9%) war der Tumor noch auf das Pankreas begrenzt und konnte als T1 bzw. T2-Tumor eingestuft werden. Von diesen war der Tumor bei 95 Patienten (42,2%) grösser als 2 cm im maximalen Durchmesser und bei 17 Patienten (7,5%) kleiner als bzw. genau 2 cm im größten Durchmesser. Bei 84 Patienten (37,3%) gab es keine Angaben in den vorhandenen Patientenunterlagen hinsichtlich des Tumorstadiums T. Außerdem fehlten bei 113 Patienten (50,2%) die Angaben zur Tumorgroße. Daher wurden diese Variablen, wegen der zu hohen unbekannten Rate, von der Auswertung ausgeschlossen.

101 Tumore (44,9%) waren schlecht differenziert (G3), während 87 Tumore (38,7%) als mässig differenziert (G2) und 5 Tumore (2,2%) als gut differenziert (G1) eingestuft wurden. Nur in 5 Fällen (2,2%) war der Tumor undifferenziert (G4). Bei 27 (12%) Patienten war die Differenzierung der Tumoren nicht angegeben.

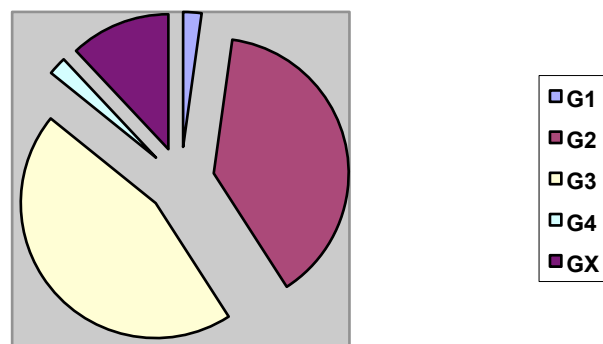


Abb. 9: Grading des Pankreaskarzinoms

Einen Befall der regionalen Lymphknoten wiesen 96 Patienten (42,6%) auf. Bei 44 Patienten (19,6%) waren keine Lymphknotenmetastasen vorhanden und bei 85 Patienten (37,8%) konnten die regionären Lymphknoten nicht beurteilt werden, da keine Angaben vorhanden waren. Bezüglich der geringen Fallzahlen wurde diese Variable nicht ausgewertet.

Eine Einteilung nach dem AJCC-System 2002 kann Aufgrund der geringen bzw. fehlenden Angaben über den T- und N-Status nicht erfolgen.

3.4. Therapie

3.4.1. Chirurgische Primärtherapie

Alle Patienten dieser Studie wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des UKD operiert.

Es wurden 142 Patienten (63,1%) kurativ reseziert und 55 Patienten (24,4%) palliativ operiert. Bei 28 Patienten (12,4%) wurde eine explorative Laparotomie (EL) durchgeführt.

Operation	Patientenzahl (Gesamt n=225)	Prozent
Kurative Resektion	142	63,1%
Palliativ	55	24,4%
Explorativ	28	12,4%

Tab. 9: Verteilung der verschiedenen Operationsarten bei den Pankreastumoren

Die ASA-Klassifikation der Patienten wird in Tabelle 10 angegeben.

ASA-Stadien	n=225
1	6
2	112
3	71
4	7
fehlende Angabe	29

Tab. 10: Verteilung der ASA-Stadien

3.4.2 Residualtumor

In 65 Fällen (45,8%) konnte der Primärtumor vollständig (R0) entfernt werden. Ein mikroskopisch nachweisbarer Tumor (R1) fand sich in 48 Fällen (21,3%). Ein intraoperativ sichtbarer Residualtumor (R2) lag in 8 Fällen (3,6%) vor. Bei 104 Fällen (46,2%) gab es bezüglich des Residualtumors (RX) in den vorhandenen Patientenunterlagen keine Angaben.

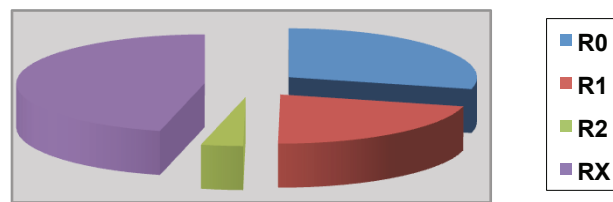


Abb. 10: Residualtumor

3.5 Krankheitsverlauf

3.5.1 Lokalrezidive

Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums diagnostizierte man bei 6 Patienten (2,6%) ein Lokalrezidiv. Bei der Hälfte der Fälle entstand das Rezidiv nachdem der Primärtumor vollständig entfernt worden war (R0-Resektion).

3.5.2 Metastasen

Bei 68 Patienten (30,2%) wurden bei den im Rahmen der Operation entnommenen Gewebeproben histopathologisch Metastasen diagnostiziert. In den vorliegenden Patientenunterlagen ist der Manifestationsort der Metastasen nicht ersichtlich. Von diesem Patientenkollektiv wurden dennoch 20 Patienten (8,9%) reseziert.

Bei 157 Patienten (69,8%) waren keine Metastasen vorhanden. Bei 9 Patienten (4,0%) wurden in der Nachbeobachtungszeit Fernmetastasen diagnostiziert, bei denen der Ort der

Erstmanifestation von Metastasen die Leber (55,5%; n=5), gefolgt von Lymphknoten (11,1%; n=1), Bauchdecke (11,1%; n=1), Darm (11,1%; n=1) und Knochen (11,1%; n=1) war.

3.5.3. Überleben nach Operation

Der erste Patient wurde am 23.12.1995, der letzte am 04.08.2004 in diese Studie eingeschlossen. Am 18.11.2011 endete unser Beobachtungszeitraum. Bis zu diesem Tag waren 206 (91,5%) der eingeschlossenen 225 Patienten verstorben und 19 (8,5%) lebten noch.

3.5.3.1 Überleben in Abhängigkeit von der Operationsart

Patienten nach Resektion hatten eine signifikant längere Überlebenszeit als nicht resezierte Patienten ($p < 0,0001$, Abb. 11).

Resektion vs. keine Resektion

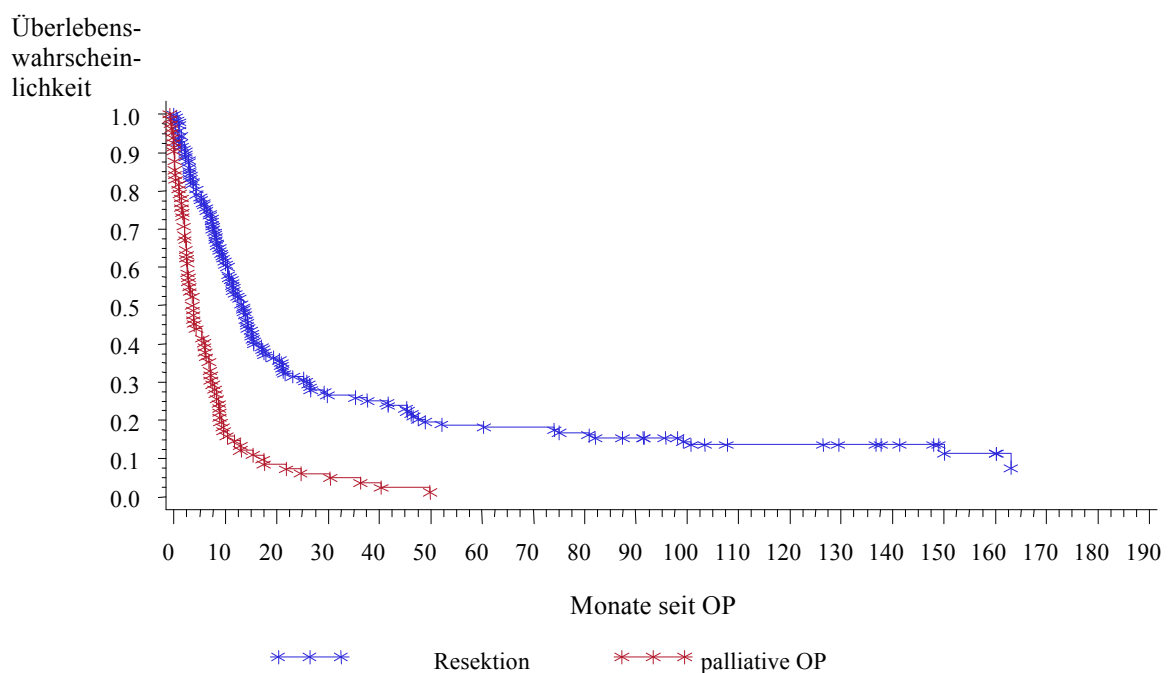


Abb. 11: Resektion im Vergleich zur palliativen OP

Die mediane Überlebenszeit betrug bei den resezierten Patienten 14 Monate, bei den nicht resezierten Patienten 4 Monate.

Nach diesen Ergebnissen wurde zusätzlich eine separate Analyse der Daten nach dem Geschlecht durchgeführt.

In der Abbildung 12 erfolgt die graphische Darstellung bezüglich der Operationsart des männlichen Patientenkollektivs:

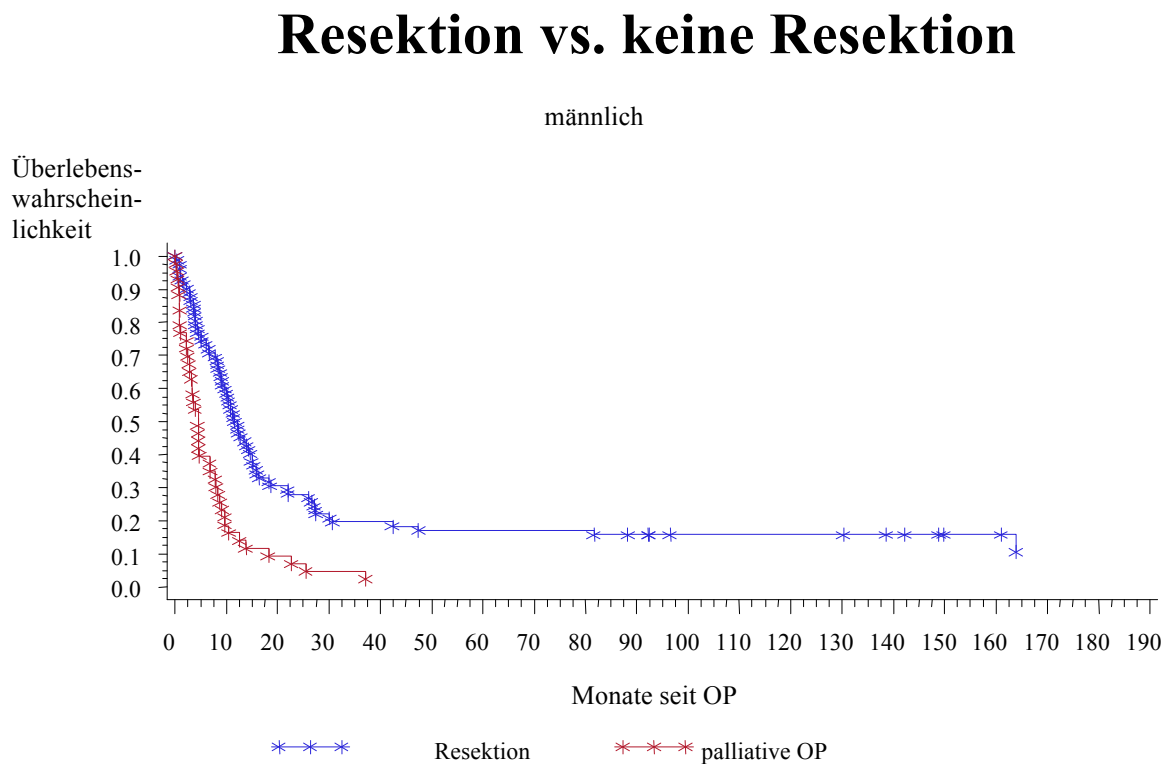


Abb. 12: Resektion im Vergleich zur palliativen OP beim männlichen Patientenkollektiv

Die mediane Überlebenszeit der Männer die reseziert wurden betrug 12 Monate, dem gegenüber überlebten im Median die palliativ operierten 4 Monate ($p < 0,0001$).

In der Abbildung 13 wird die graphische Darstellung des weiblichen Patientenkollektivs bezüglich der Operationsart abgebildet:

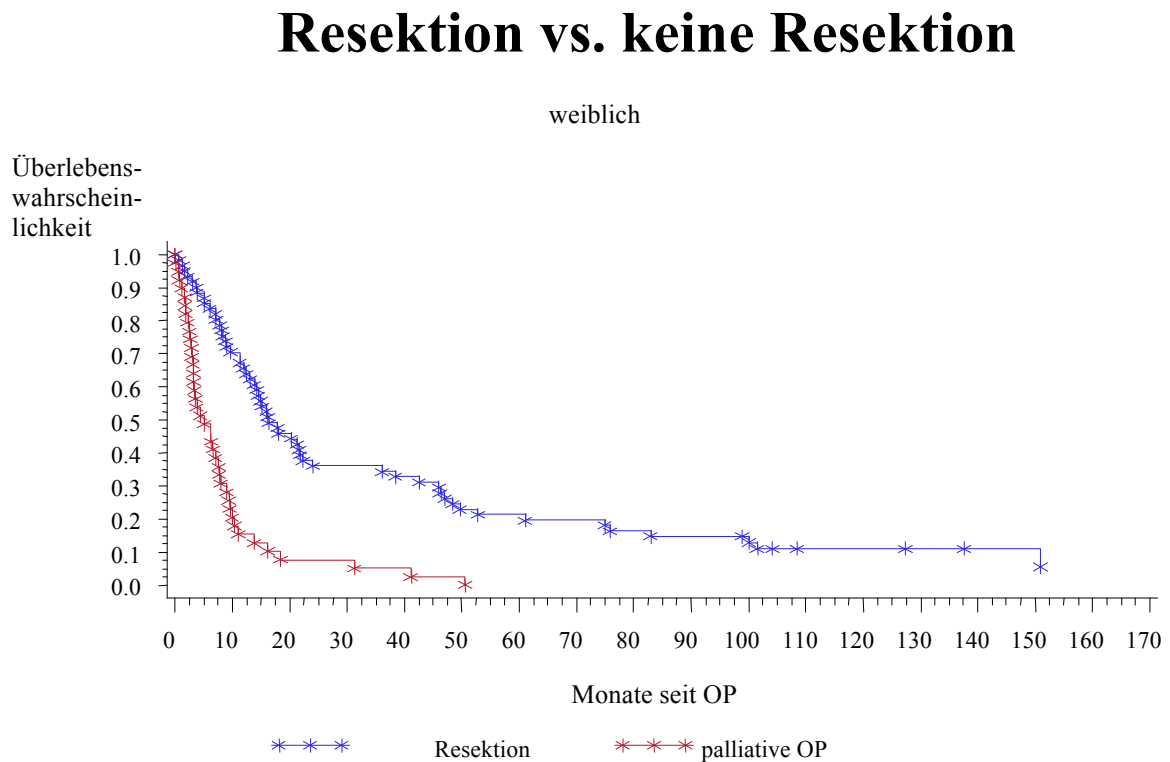


Abb. 13: Resektion im Vergleich zur palliativen OP beim weiblichen Patientenkollektiv

Während bei Frauen die reseziert worden sind die mediane Überlebenszeit 16 Monate war, betrug die mediane Überlebenszeit nach einer Palliativen Operation 5 Monate ($p < 0,0001$).

3.5.3.2 Überleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom hatten im Vergleich zu Patienten, bei denen sich ein Pankreaskarzinom mit einer anderen Tumorhistologie ausgebildet hatte, eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0,0001$). (Abb. 14):

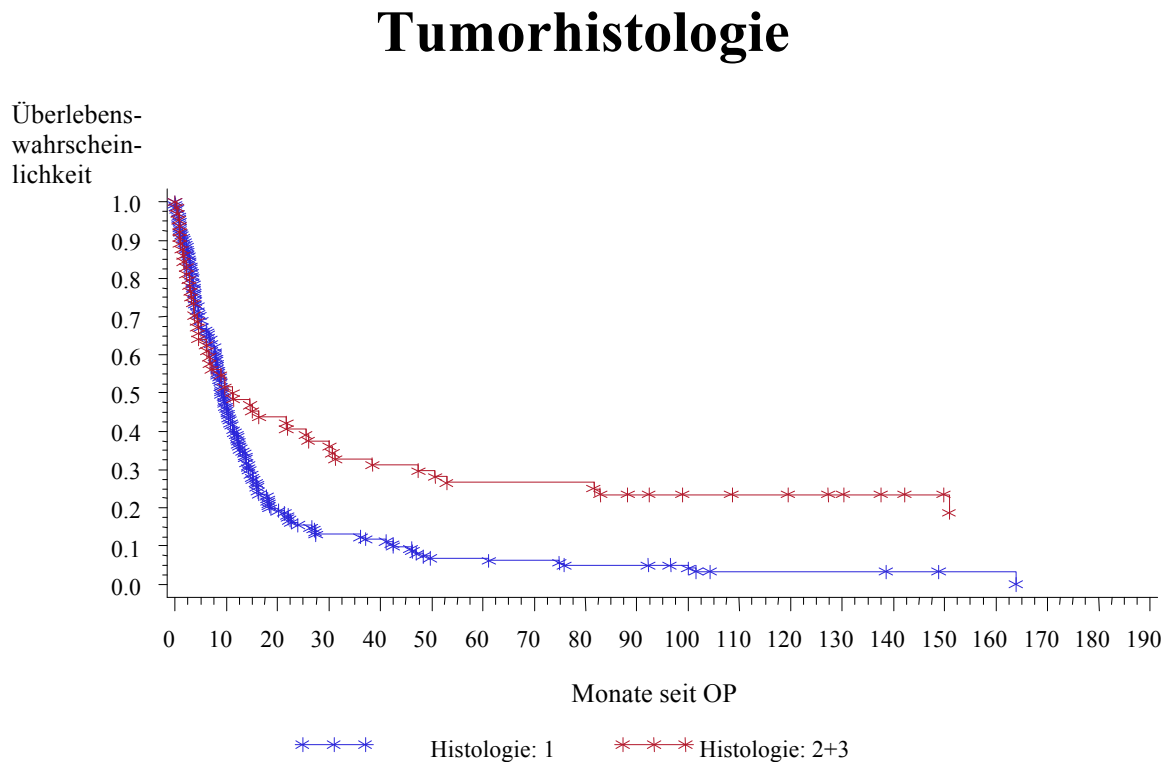


Abb. 14: Tumorhistologie (1: Adeno-Ca Pankreas, 2: Papillenkarzinom, 3: andere)

Die mediane Überlebenszeit bei den Patienten mit duktalem Adenokarzinom war auf 9 Monate beschränkt im Gegensatz zu der Gruppe mit einer anderen Tumorhistologie, wo die mediane Überlebensdauer 11 Monate betrug.

In der Abbildung 15 folgt die graphische Darstellung des männlichen Patientenkollektivs bezüglich der Histologie:

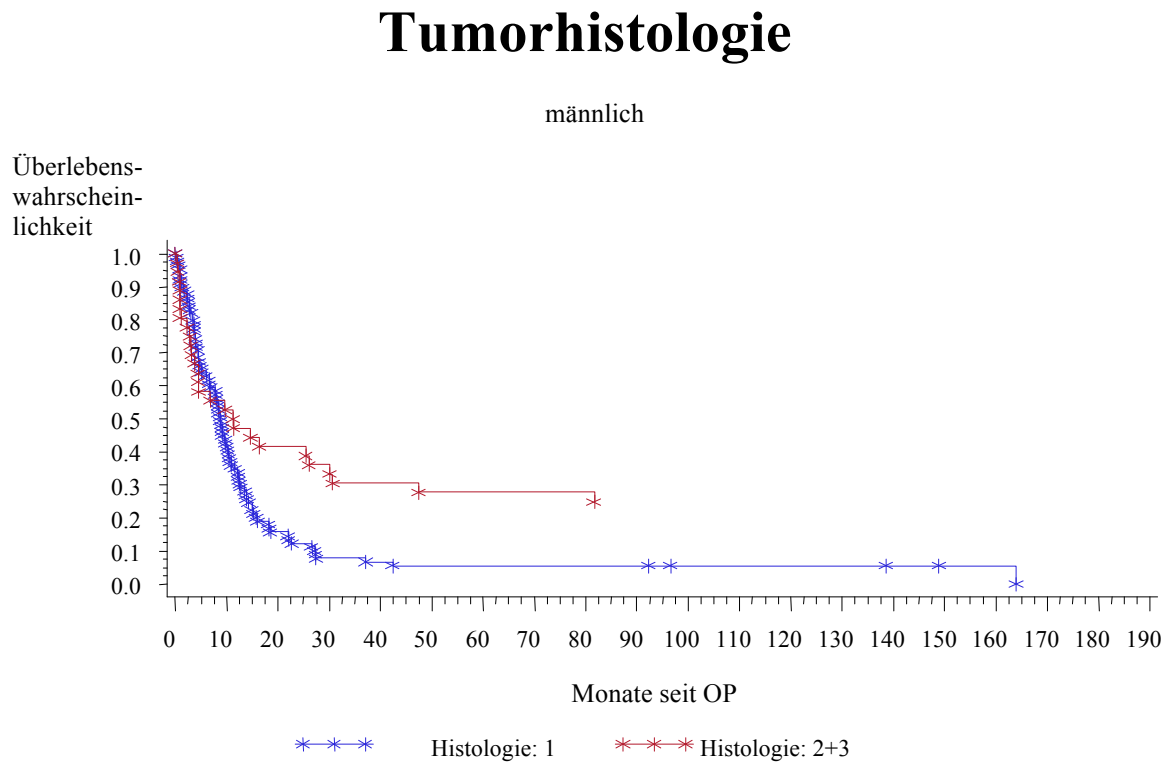


Abb. 15: Tumorhistologie (1: Adeno-CA Pankreas, 2: Papillenkarzinom, 3: andere) beim männlichen Patientenkollektiv

Bei den Männern mit duktalem Adenokarzinom betrug die mediane Überlebenszeit 9 Monate im Gegensatz zu denen mit einer anderen Tumorhistologie, wo die mediane Überlebensdauer 11 Monate war ($p < 0,0001$).

In der Abbildung 16 folgt die graphische Darstellung des weiblichen Patientenkollektivs bezüglich der Histologie:

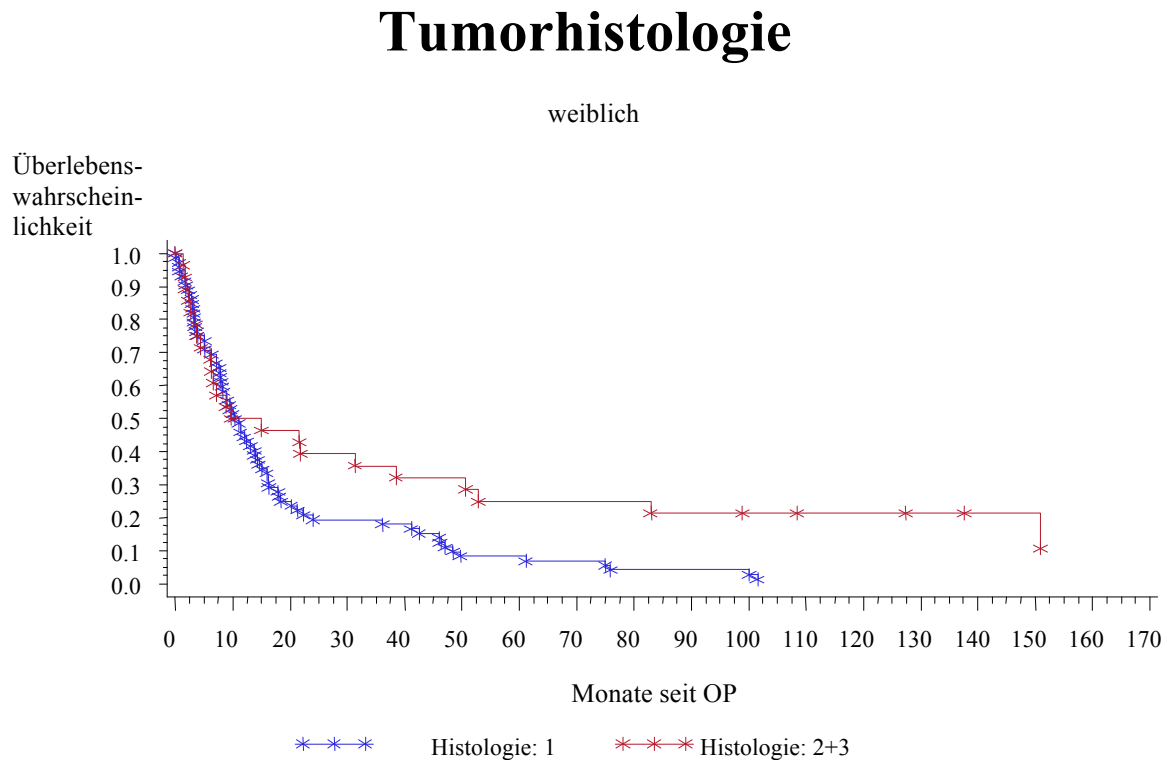


Abb. 16: Tumorhistologie (1: Adeno-Ca Pankreas, 2: Papillenkarzinom, 3: andere) beim weiblichen Patientenkollektiv

Frauen mit duktalem Adenokarzinom überlebten im Median 11 Monate, im Gegensatz zu denen mit einer anderen Tumorhistologie, die 12 Monate überlebten ($p < 0,0001$).

3.5.3.3 Überleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (G3 und G4) hatten eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Fällen mit mäßig (G2) und gut differenzierten (G1) Pankreaskarzinomen ($p=0,0004$). (Abb. 17):

Tumorgrading

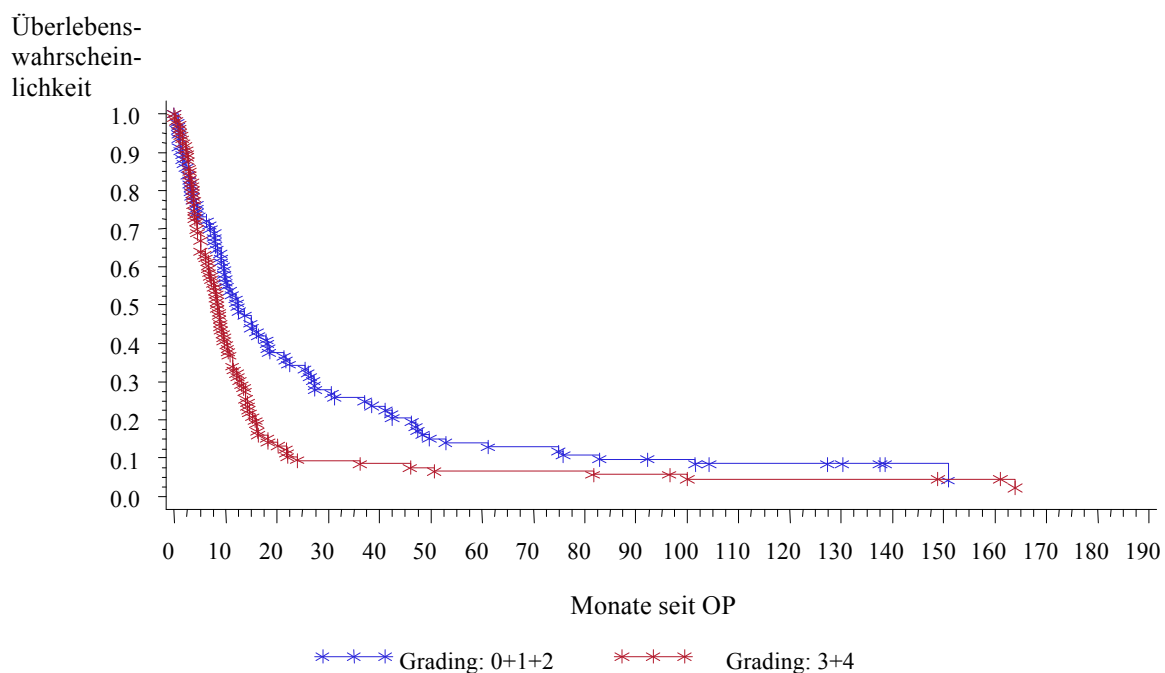


Abb. 17: Tumorgrading

Während die mediane Überlebenszeit bei den Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (G3 und G4) 8 Monate betrug, dauerte es im Median 12 Monate bei den Patienten mit niedrig (G1 und G2) differenzierten Tumoren.

Die Abbildung 18 stellt die graphische Darstellung des männlichen Patientenkollektivs bezüglich des Gradings dar:

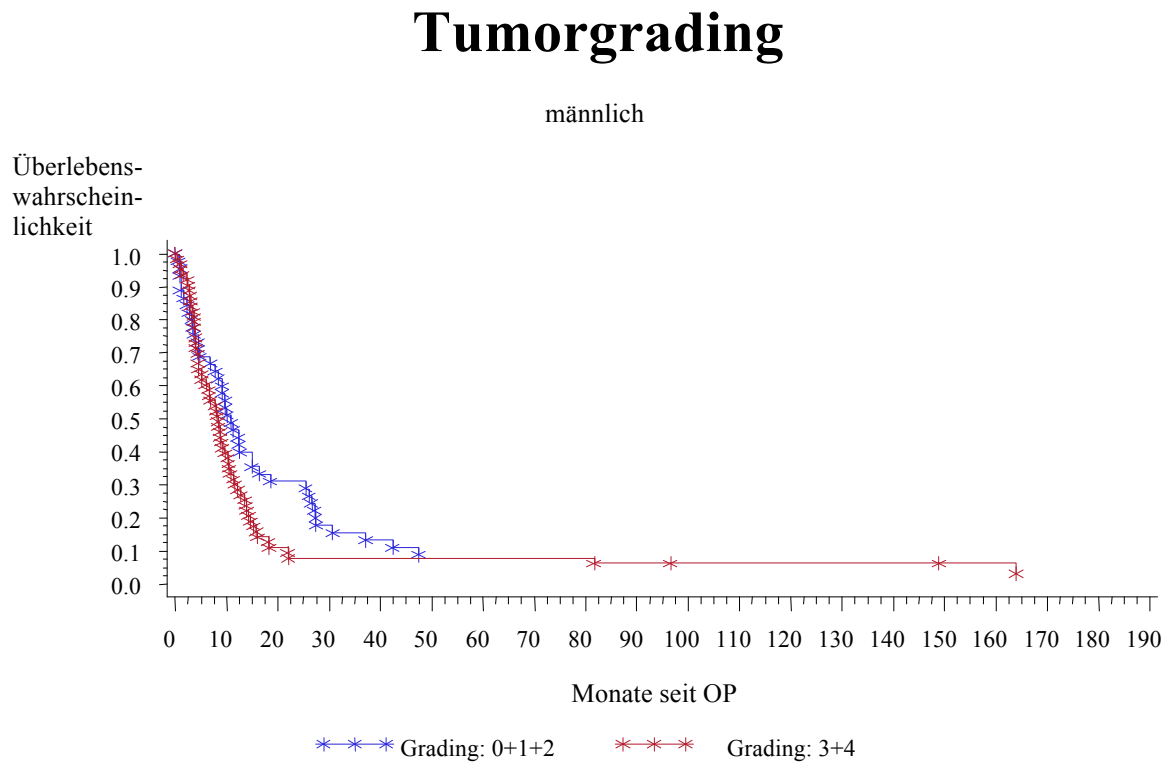


Abb. 18: Tumorgrading beim männlichen Patientenkollektiv

Männer mit niedrig differenzierten Tumoren (G1 und G2) hatten eine mediane Überlebenszeit von 11 Monate, während Männer mit schlecht differenzierten Tumoren (G3 und G4) 8 Monate im Median überlebten ($p=0,1263$).

Die Abbildung 19 stellt die graphische Darstellung des weiblichen Patientenkollektivs bezüglich des Gradings dar:

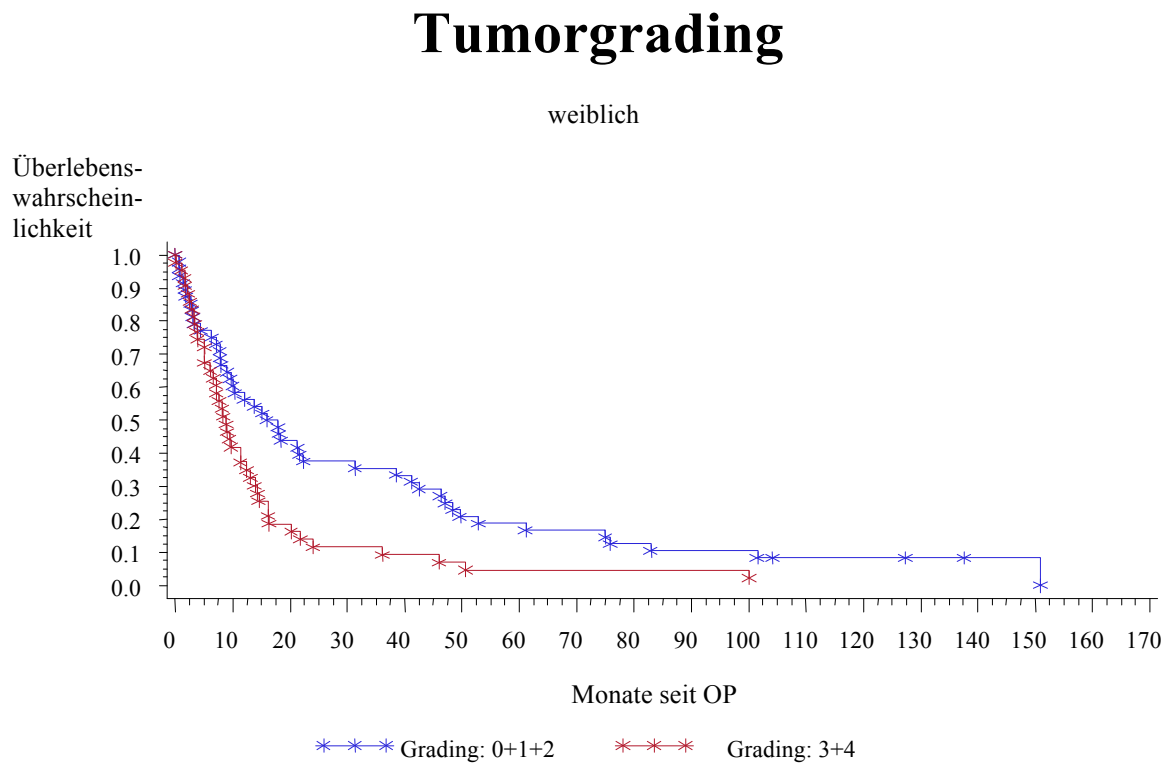


Abb. 19: Tumorgrading beim weiblichen Patientenkollektiv

Bei den Frauen mit niedrig differenzierten Tumoren (G1 und G2) zeigte sich die mediane Überlebenszeit 17 Monate, im Vergleich zu denen mit schlecht differenzierten Tumoren (G3 und G4), wo die mediane Überlebenszeit auf 9 Monate beschränkt war ($p=0,0011$).

3.5.3.4 Überleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen

Die beobachteten Unterschiede in der Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs zwischen denen mit und ohne Fernmetastasen vor der Primärtherapie (palliativ oder kurativ) sind als signifikant zu bewerten ($p < 0,0001$).

Metastasen

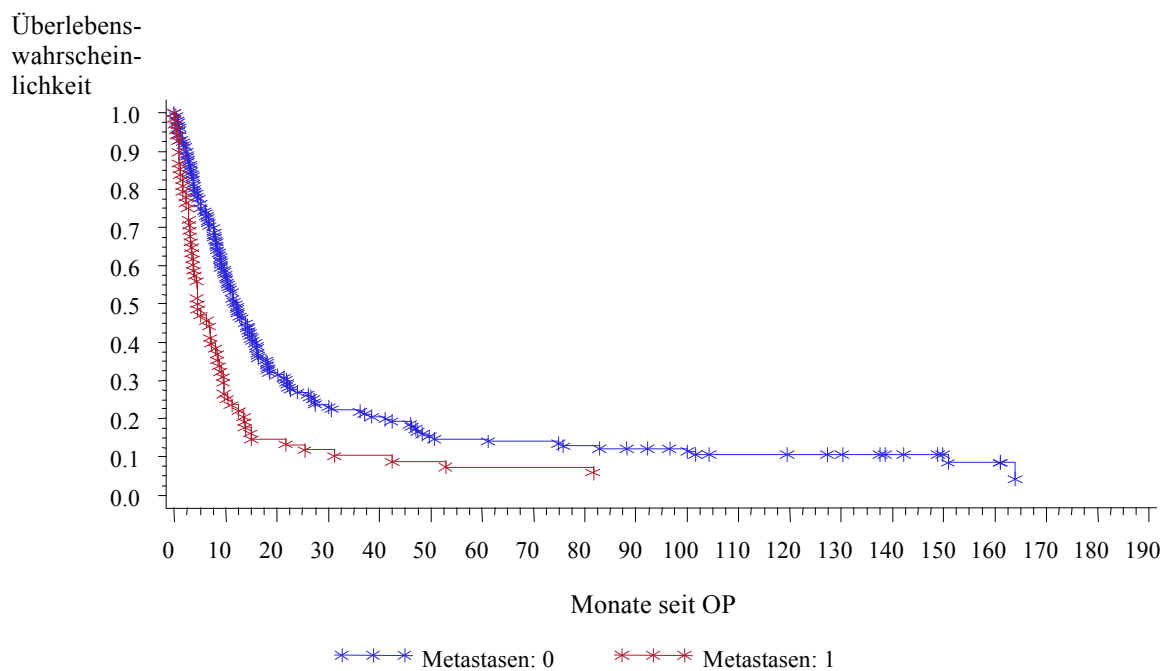


Abb. 20: Metastasen (0: nein, 1: ja)

Während die Patienten ohne Metastasen im Median 12 Monate überlebten, dauerte die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit Metastasen lediglich 5 Monate.

Die Graphische Darstellung des männlichen Patientenkollektivs bezüglich der Fernmetastasen zeigt sich in der Abbildung 21:

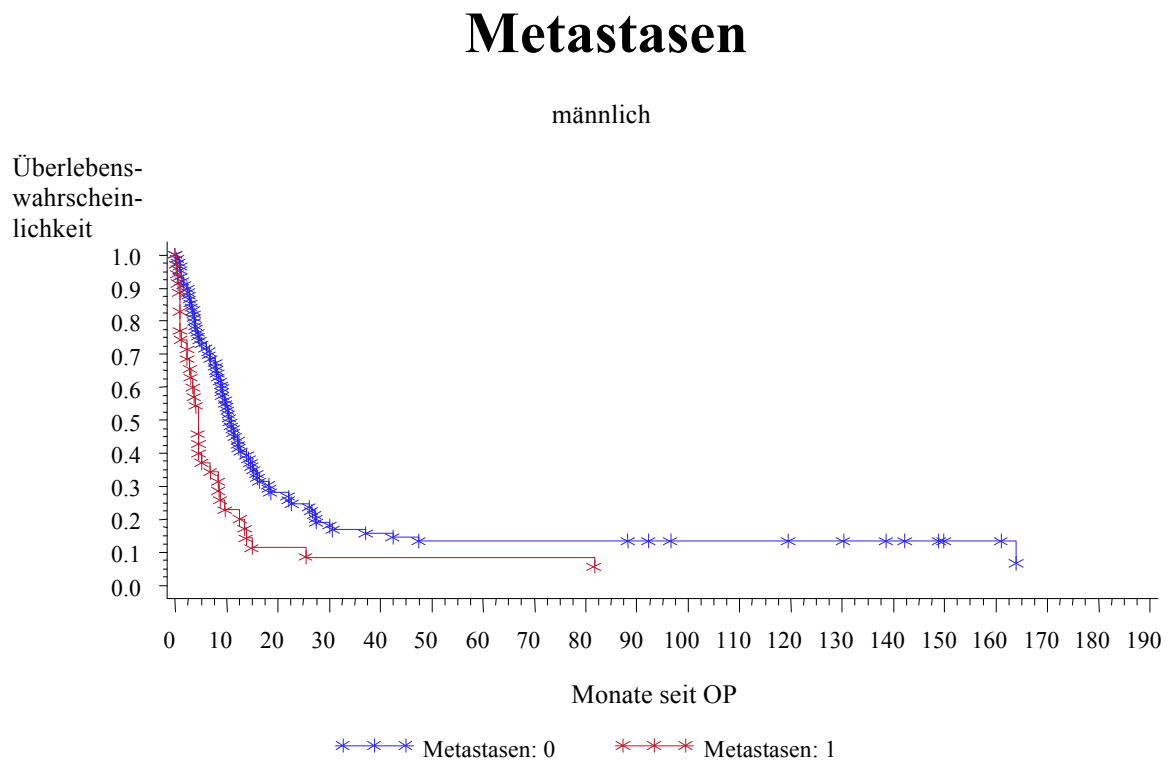


Abb. 21: Metastasen (0: nein, 1: ja) beim männlichen Patientenkollektiv

Männer ohne Fernmetastasen lebten im Median 10 Monate, im Gegensatz zu Männern mit Fernmetastasen, wo die mediane Überlebenszeit auf 7 Monate beschränkt war ($p=0,001$).

Die Graphische Darstellung des weiblichen Patientenkollektivs bezüglich der Fernmetastasen zeigt sich in der Abbildung 22:

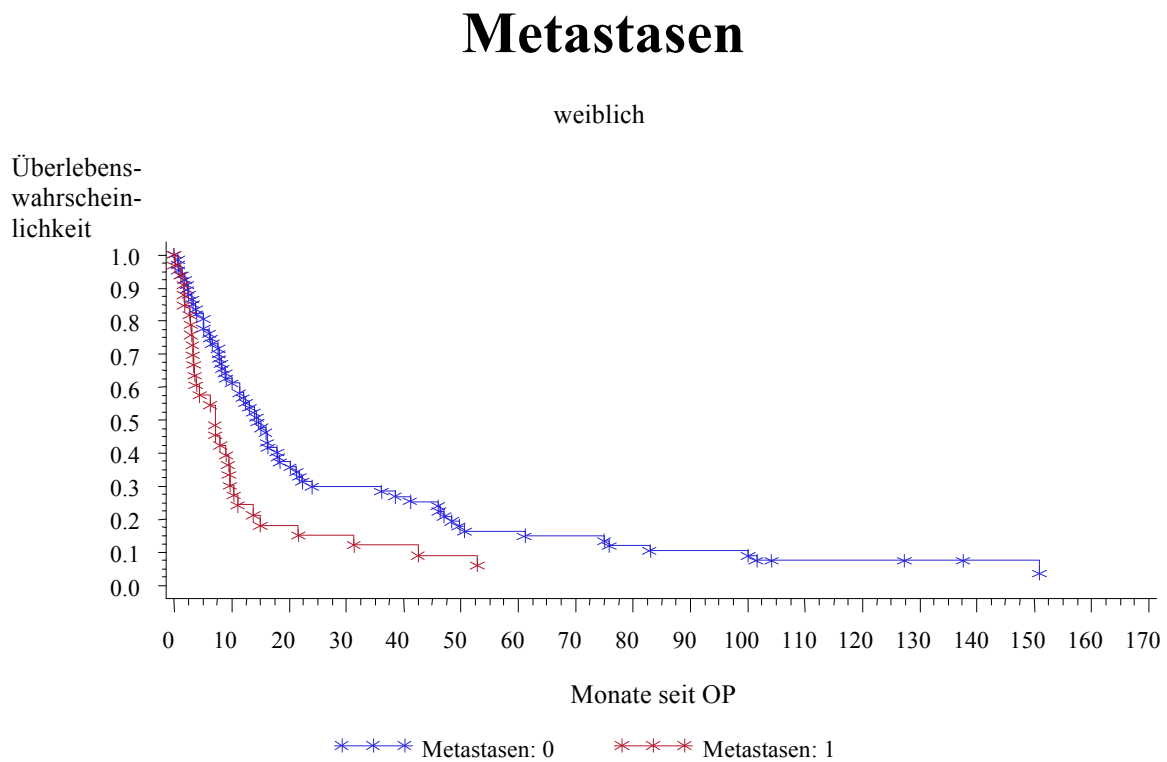


Abb. 22: Metastasen (0: nein, 1: ja) beim weiblichen Patientenkollektiv

Bei den Frauen ohne Fernmetastasen war die mediane Überlebenszeit 14 Monate, während bei den Frauen mit Metastasen die mediane Überlebenszeit 9 Monate betrug ($p=0,0033$).

3.5.3.5 Überleben in Abhängigkeit von der ASA-Klassifikation

Bei Betrachtung des Überlebenszeitraumes bezüglich der ASA-Klassifikation fanden sich signifikante Unterschiede im Vergleich der Patienten, die kurativ reseziert wurden (R0-Status), mit keiner (ASA 1) bzw. leichter (ASA 2) systemischer Erkrankung und mit schwerer (ASA 3 und 4) systemischer Erkrankung ($p < 0,005$).

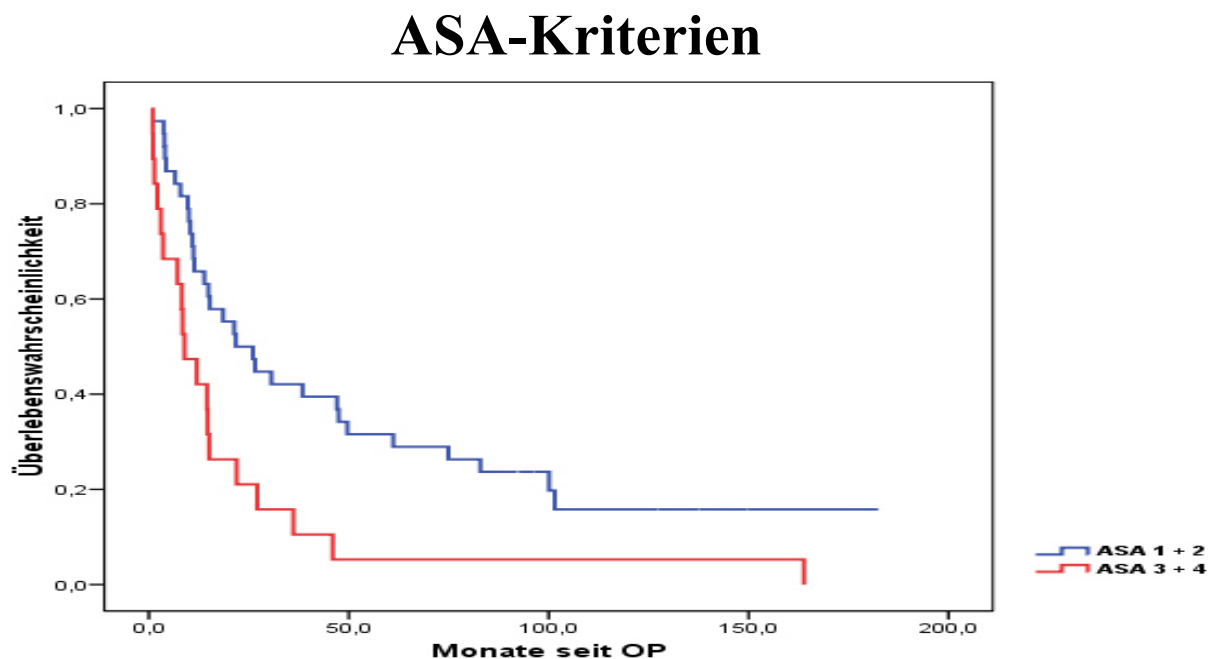


Abb. 23: ASA-Kriterien

Während die mediane Überlebenszeit bei den Patienten mit ASA 1 und 2 mehr als 21 Monaten betrug, dauerte die mediane Überlebenszeit bei den Patienten mit ASA 3 und 4 lediglich 9 Monate.

In der Abbildung 24 wird die graphische Darstellung des männlichen Patientenkollektivs gezeigt:

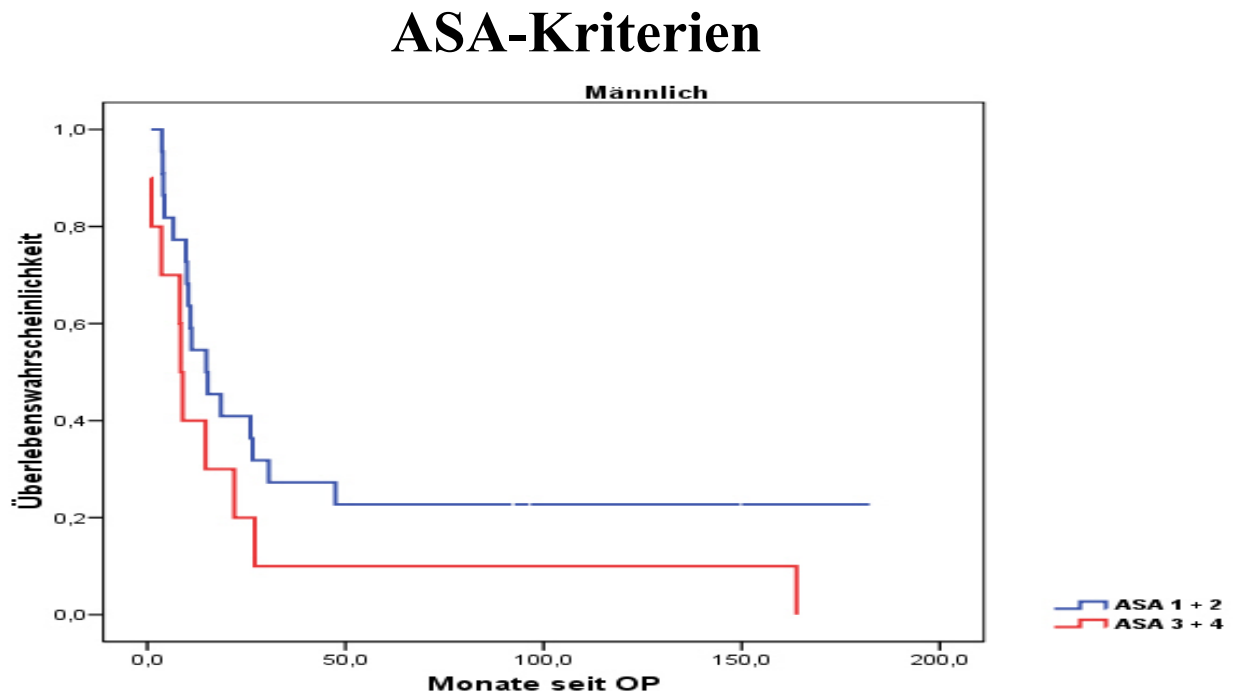


Abb. 24: ASA-Kriterien beim männlichen Patientenkollektiv

Bei den Männern mit ASA 1 und 2 war die mediane Überlebenszeit 14 Monate, während Männer mit ASA 3 und 4 im Median 8 Monate überlebten ($p=0,113$).

In der Abbildung 25 wird die graphische Darstellung des weiblichen Patientenkollektivs bezüglich der ASA-Klassifikation gezeigt:

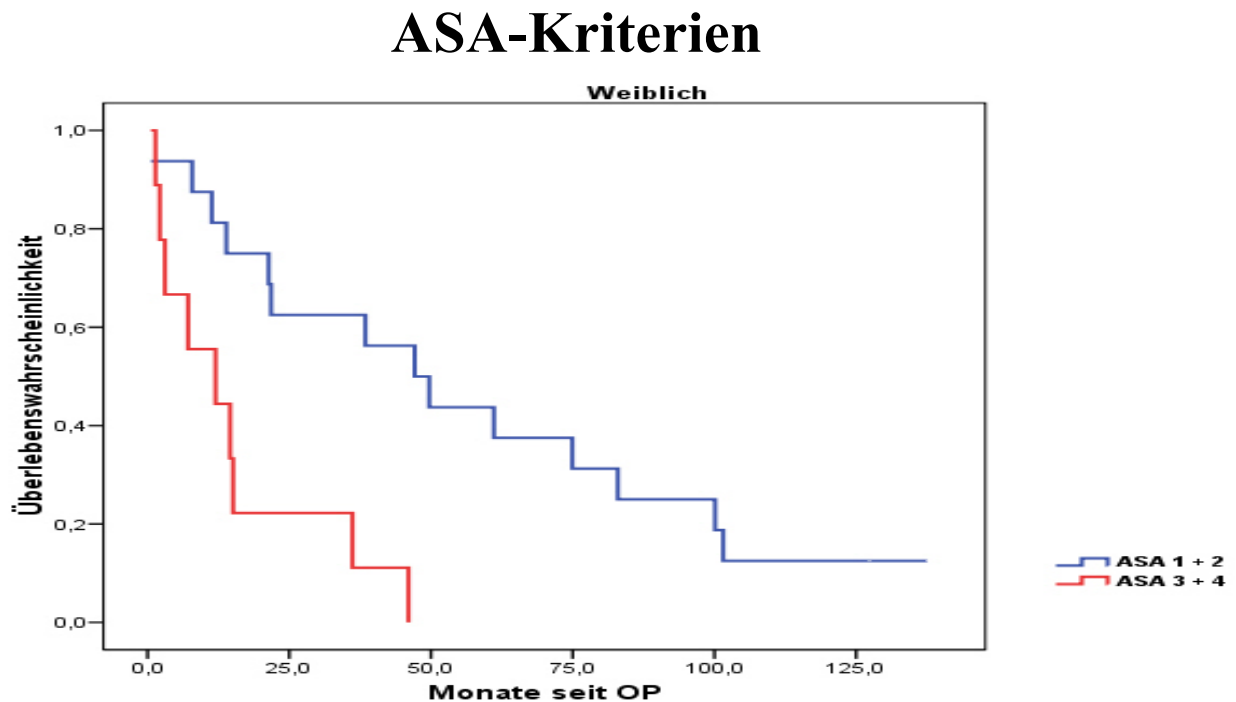


Abb. 25: ASA-Kriterien beim weiblichen Patientenkollektiv

Frauen mit ASA 1 und 2 zeigten eine mediane Überlebenszeit von 47 Monaten, wo hingegen bei Frauen mit ASA 3 und 4 die mediane Überlebenszeit auf 12 Monaten beschränkt war ($p < 0,001$).

Alle übrigen untersuchten Parameter wie Tumorgroße, Tumorausbreitung, histopathologischer Lymphknotenstatus und Residualtumor waren ohne signifikanten prognostischen Einfluss bezüglich des Überlebenszeitraums.

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie überwog das männliche Geschlecht im untersuchten Patientengut mit 56% gegenüber dem weiblichen Geschlecht mit 44%. In einer aktuellen Studie von Hartwig et al. zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse (Hartwig et al. 2009). Wie an den Werten aus Abb. 36 zu erkennen ist, entstehen Pankreaskarzinome insgesamt häufiger beim männlichen Geschlecht (Eberle et al. 2005, Gebhardt et al. 2000, Kulig et al. 2005, Milsman et al. 2005, Morganti et al. 2005, Parkin et al. 2005, Tao et al. 2002). Dies entspricht einem Geschlechtsverhältnis von 1,3 Männern pro Frau, während sich aus den u.g. Studien zusammengefasst ein Verhältnis von 1,5 ergibt. In der Studie von Bilimoria et al. war das Pankreaskarzinom häufiger bei Frauen vertreten (Bilimoria et al. 2007).

Erstautor/Jahr	n	männlich	weiblich
Hartwig/2011	1071	599	472
Bilimoria/2007	9559	4330	9552
Eberle/2005	532	291	241
Kulig/2005	45	24	21
Morganti/2005	54	30	24
Fantini/2005	400	229	171
Milsman/2005	115	73	42
Chun Ye/2003	59	39	20
Tao K.-S./2002	187	138	49
Gebhardt/2000	113	68	45

Tab. 11: Zusammenfassung aktueller Studien bzgl. der Geschlechterverteilung bei Pankreaskarzinomen

Das mediane Alter des gesamten Patientenkollektivs dieser Studie liegt bei 64 Jahren. In einer Studie von Kleeff et al. betrug das mediane Alter 60 Jahre und lag somit niedriger als in der vorliegenden Studie (Kleeff et al. 2007).

Die Altersverteilung unserer Studie mit einem medianen Alter von 63 Jahren für Männer und 65 Jahren für Frauen ist niedriger als die Altersangaben vergleichbarer Studien, in denen das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei 68 Jahren und für Frauen bei 70 Jahren liegt (Krebsregister in Deutschland 2006, Jemal et al. 2008, Kakizoe et al. 2002).

Die Angaben über die Lokalisation des Primärtumors entsprechen den Lokalisationsangaben vergleichbarer Studien (Abb. 37) (Bilimoria et al. 2007, Hermanek et al. 1998, Jeong et al. 2005, Morganti et al. 2005, Queneau et al. 2001, Settmacher et al. 2004, Takamori et al. 2006, Vanbeekevoort 2007, Ye et al. 2003). Die überwiegende Zahl der Tumore unserer Studie war am Pankreaskopf lokalisiert (72%). In 8,9% der Fälle konnte eine Lokalisation am Pankreaskörper nachgewiesen werden und in 8,9% am Pankreasschwanz. Die restlichen 10,2% der Fälle zeigten eine diffuse Lokalisation. Ein vergleichbares Ergebnis (9,2%) bezüglich der diffusen Lokalisation des Tumors zeigte sich in der Studie von Hartwig et al. (Hartwig et al. 2009).

Autor/Jahr	Pankreaskopf	Pankreaskörper	Pankreasschwanz
Hartwig/2011	784	97	91
Bilimoria/2007	6676	766	549
Takamori/2006	30	7	0
Morganti/2005	50	3	1
Jeong/2005	38	6	0
Settmacher/2004	364	35	16
Queneau/2001	51	6	7

Tab. 12: Zusammenfassung aktueller Studien bzgl. der Lokalisationsangaben bei Pankreaskarzinomen

Betrachtet man die Histologie des Primärtumors, so überwiegen die duktales Adenokarzinome über 70%, welches sich auch in vergleichbaren Studien bestätigt (Adsay et al. 2005). Neuroendokrine Karzinome, Papillenkarzinome und IPMN kommen seltener vor. In der Studie von Hartwig et al. ist das duktales Adenokarzinom sogar über 90% vertreten (Hartwig et al. 2009). Bezüglich der medianen Überlebenszeit (9 Monate) bei den Patienten mit duktales Adenokarzinom zu der Gruppe mit einer anderen Tumorphistologie (11 Monate) zeigte sich ein marginaler Unterschied.

Autor/Jahr	n	G1	G2	G3	GX	T1/Tis	T2	T3	T4	TX	N0	N1	NX	M0	M1
Hartwig/2011	1071	30	676	309		23/21	18	946	61		22	814	235	985	86
Milsmann/2005	115	3	64	41	7	55		56		-	48	64	3	108	7
Morganti/2005	54	-		-	-	0	0	27	23	-	22	22	10	48	6
Jeong/2005	44	6	21	14	-	3	2	35	4	-	25	19	-	44	0
Meyers/2004	70	9	38	20	-	12	17	23	18	4	39	31	-	-	-
Gebhardt/2000	91	13	58	14	-	13		73	5	-	25	19	-	44	0

Tab. 13: Zusammenfassung aktueller Studien bzgl. TNM-Verteilung bei Pankreaskarzinomen

In den Studien von White et al., Gebhardt et al. und Hermanek et al. (Gebhardt et al. 2000, Hermanek et al. 2007, White et al. 2005) waren die meisten Tumore in ihrem maximalen Durchmesser 2cm und grösser und wurden daher als T2 eingestuft (63%, 77,9% und 90%). Kleiner als 2cm in maximaler Ausdehnung und folglich T1 waren hingegen nur 37%, 22,1% und 10% der Pankreaskarzinome. Die Primärtumore, bei denen die Angabe hinsichtlich der Tumorgrossen bekannt war, waren in unserem Patientengut zu 84,8% T2-Läsionen, während die T1-Tumore mit 15,2% den kleineren Anteil ausmachten. Daraus ergibt sich für die von uns analysierten Fälle eine vergleichbar starke Ausprägung von T2-Primärtumoren.

Die Tumorklassifikation in T1 bis T4 ist nur in wenigen Studien angegeben worden. In diesen lässt sich übereinstimmend feststellen, dass ungefähr die Hälfte der Tumore bereits die Organgrenze überschritten hatten und wurden deswegen als T3 bzw. T4-Tumore

diagnostiziert. Daher befindet sich der Großteil der Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Auch innerhalb des T-Stadiums ließen sich in unserer Patientengruppe im Gegensatz zu Ridwelski et al. und Magistrelli et al. keine signifikante Unterschiede im Hinblick auf das postoperative Überleben nachweisen (Magistrelli et al. 2000, Ridwelski et al. 2005, Welzel et al. 2003).

In den o.g. Studien (Abb. 38) waren die Pankreaskarzinome tendenziell mäßig differenziert: Während die Anteile der G1-Tumore zwischen 2,6% (n=56) und 14,3% (n=65) schwankten, reichte die Häufigkeit der G2-Tumore von 47,7% (n=61) bis 55,7 (n=56) sowie die der G3-Tumore von 15,4% (n=65) bis zu 35,6% (n=56). Beim initialen Staging wurden in unserem Patientenkollektiv 44,9% (n=101) der Pankreaskarzinome mit G3 eingestuft, während das Grading in 38,7% (n=87) der Fälle einen G2-Tumor und in 2,2% (n=5) einen G1-Tumor ergab.

Der Differenzierungsgrad der Tumorzellen wurde bereits mehrfach in der Literatur als ein für das Pankreaskarzinom prognostisch relevanter Einflussfaktor identifiziert (Klempnauer et al. 1995, Lüttges et al. 2000, Meyer et al. 2000, Scheithauer et al. 1986). In unserer Analyse ergaben sich zwischen den Stadien G1 und G2 im Vergleich zu G3 und G4 signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Überleben. Dabei korrelierte ein hoher Differenzierungsgrad mit einer günstigen Prognose. Die Bedeutung der Tumordifferenzierung ist insofern von besonderer Relevanz, da sie prognosedeterminierend, 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 (Jarufe et al. 2004).

Ein initialer regionärer Lymphknotenbefall lag in den oben erwähnten Studien aus Tab. 13 bei 44,3% bis 83,5% der Patienten mit Pankreaskarzinom vor (Gebhardt et al. 2000, Jeong et al. 2005, Meyers et al. 2004, Milsman et al. 2005, Morganti et al. 2005, Riediger et al. 2009, Schnellendorfer et al. 2008, Slidell et al. 2008). In unserer Analyse wiesen insgesamt 68,6% der Fälle, bei denen die Angabe hinsichtlich des regionären Lymphknotenbefalls bereits bekannt war, beim ersten Tumorstaging, regionäre Lymphknotenmetastasen auf.

Der Nachweis von Fernmetastasen ist eines der prognostisch entscheidendsten Kriterien. Wird eine entsprechende Diagnose bereits präoperativ gestellt, ist ein primär kurativ-operatives Vorgehen nicht mehr möglich (Fischer et al. 2003). Eine anfängliche Fernmetastasierungsrate

von 0% bis 11% der Patienten mit Pankreaskarzinom jeglicher Lokalisation zeigten sich auch in den oben erwähnten Arbeiten (Tab. 13). Im Vergleich dazu wiesen beim initialen Staging 68 von 225 (30,2%) der in dieser Arbeit untersuchten Patienten bereits synchrone systemische Metastasen auf. Während die Patienten in unserer Studie ohne Metastasen im Median 12 Monate überlebten, dauerte die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit Metastasen ca. 5 Monate, welche in vergleichbaren Studien länger war (Inoue et al. 1995, Wolfrum et al. 2005).

In der vorliegenden Arbeit konnte der Primärtumor in 65 Fällen (45,8%) vollständig (R0) entfernt werden. Ein mikroskopisch nachweisbarer Tumor (R1) fand sich in 48 Fällen (21,3%). Ein intraoperativ sichtbarer Residualtumor (R2) lag in 8 Fällen (3,6%) vor. Bei 104 Fällen (46,2%) gab es bezüglich des Residualtumors (RX) in den vorhandenen Patientenunterlagen keine Angaben.

In vergleichbaren Studien konnte ebenfalls ein erhöhter Anteil von R1-resezierten Patienten festgestellt werden. Dieses ist durch die Etablierung von standardisierten histopathologischen Aufbereitungsalgorithmen zurückzuführen, so dass bei gleichbleibender chirurgischer Operationsmethodik sich der Anteil an befundeten R1-Resektionen von 14% (2002-2004) auf bis zu 76% (2005-2006) erhöhte (Esposito et al. 2008). Es besteht häufig eine Tumorausbreitung < 1mm am dorsalen und vor allem medialen Resektionsrand während die Pankreas- und Gallengangsabsetzungsränder tumorfrei sind.

Die Einteilung in Risikogruppen erfolgte nach der ASA-Klassifikation. Die mediane Überlebenszeit bei den Patienten mit ASA 1 und 2 zeigte eine signifikant längere Überlebensdauer von 11 Monaten im Gegensatz zu den Patienten mit ASA 3 und 4 wo die mediane Überlebenszeit 8 Monate betrug. Ein Einfluss durch die Risikofaktoren, wie sie in der 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 Überleben (Scheithauer et al. 1986).

Die Kenntnis der Prognose beim Auftreten einer malignen Erkrankung ist entscheidend für das weitere therapeutische Vorgehen (Chatterjee et al. 2012). 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 (Ferrone et al. 2008, Beger et al. 2003, Briasoulis et al. 2005, Friess et al. 2003). Die 142 Patienten unseres Patientenkollektivs,

bei denen eine kurative Tumorresektion durchgeführt worden war, erreichten eine mediane Überlebenszeit von 14 Monaten postoperativ, die mit den Ergebnissen vergleichbaren Analysen kürzer war (Allema et al. 1995, Beger et al. 2003, Bilimoria et al. 2007, Chromik et al. 2011, Neoptolemos et al. 2004, Oettle et al. 2007, Richter et al. 2003, Ridwelski et al. 2005, Sperti et al. 1996, Wagner et al. 2004). In den Studien Schnelldorfer et al. und Kleeff et al. betrug die mediane Überlebenszeit nach einer kurativen Tumorresektion jeweils 17 Monate und somit länger als in dieser Studie (Kleeff et al. 2007). Das Spektrum der in der Literatur beschriebenen 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) liegt zwischen 3% und 24% (Botsis et al. 2010, Chu et al. 2010). Bei den 55 Patienten unserer Studie, die palliativ operiert worden sind, betrug die mediane Überlebenszeit weniger als 4 Monate. Entsprechend liegt die mediane Überlebenszeit in vergleichbaren Studien zwischen 4 und 6 Monaten und die 5-JÜR zwischen 0% und 5% (Esposito et al. 2008). In der Studie von Kleeff et al. zeigte sich nach einem palliativen Eingriff eine mediane Überlebenszeit von 9,4 Monaten (Kleeff et al. 2007). Diese Ergebnisse müssen allerdings im Hinblick auf die unterschiedliche Verteilung der jeweiligen präoperativen Voraussetzungen, das intraoperative Tumorstadium und den postoperativen Resektionsstatus gewertet werden. Nur durch eine Aufschlüsselung der einzelnen Parameter kann die Frage der sinnvollen Resektabilität beantwortet und eine genauere Prognose erzielt werden.

5. Zusammenfassung

Mit einer mittleren Überlebenszeit von 14 Monaten nach kurativen Tumorresektion gehört das Pankreaskarzinom nach wie vor zu den prognostisch ungünstigsten malignen Tumoren.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 225 erwachsenen Patienten mit Pankreaskarzinom analysiert, die im Zeitraum von September 1995 bis August 2004 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des UKD im Sinne einer primären Pankreaskarzinomresektion bzw. einer palliativen Operation operiert wurden. In diesem Krankengut 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 einen operativen Eingriff unter kurativer Prämisse erfordern.

Das mediane Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Erstoperation 64 Jahre. Insgesamt wurden 142 Patienten kurativ reseziert und 55 Patienten palliativ operiert. Bei 28 Patienten wurde eine explorative Laparotomie durchgeführt. Die Patienten nach einer kurativen Tumorresektion zeigten eine deutlich längere Überlebenszeit im Gegensatz zu den palliativ operierten Patienten.

Ein hoher Zelldifferenzierungsgrad und fehlende Fernmetastasen zeigten in der univariaten Analyse einen prognostisch günstigen Einfluss.

Zusammengefasst haben Patienten mit einem inoperablen, fortgeschrittenen Pankreaskarzinom eine schlechte Prognose. Sofern keine absoluten Kontraindikationen wie Fernmetastasen vorliegen, sollte eine Radikaloperation beim Pankreaskarzinom angestrebt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Adamek HE, Weitz M, Breer H, Jakobs R, Schilling D, Riemann JF.
Value of magnetic-resonance cholangio-pancreatography (MRCP) after unsuccessful endoscopic-retrograde cholangio-pancreatography (ERCP).
Endoscopy. 1997 Oct;29(8):741-4.
2. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC et al.
S3-guideline "exocrine pancreatic carcinoma" 2007 : Results of an Evidence-Based Consensus Conference (13. - 14.10.2006).
Zeitschrift für Gastroenterologie 46 (5): 449-482. May 2008
3. Adsay NV, Basturk O, Cheng JD, Andea AA.
Ductal neoplasia of the pancreas: nosologic, clinicopathologic, and biologic aspects.
Semin Radiat Oncol. 2005 Oct;15(4):254-64.
4. Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, Koelemay MJ, Van Leeuwen DJ, de Wit LT, Gouma DJ, Obertop H.
Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region.
Cancer. 1995 Apr 15;75(8):2069-76.
5. Amano H, Miura F, Toyota N, Wada K, Katoh K, Hayano K, Kadowaki S, Shibuya M, Maeno S, Eguchi T, Takada T, Asano T.
Pancreatectomy with reconstruction of the right and left hepatic arteries for locally advanced pancreatic cancer.
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009;16(6):777-80.
6. American Cancer Society.
Cancer Facts and Figures 2005
Atlanta, Ga: American Cancer Society (2005).
7. Andr  n-Sandberg A.
Pancreatic Tumors, State of the Art in 2004: Aiming at evidence based medicine and surgery (2004).
8. Aramaki M, Matsumoto T, Etoh T, Ishio T, Himeno Y, Sasaki A, Yada K, Kawano K, Kitano S.
Clinical significance of combined pancreas and portal vein resection in surgery for pancreatic adenocarcinoma.
Hepatogastroenterology. 2003 Jan-Feb;50(49):263-6.
9. Bard L, Pic A.
Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique du cancer primitif du pancreas.
Revue de M  decine; 8: 257-282 (1888).
10. Barton JG, Bois JP, Sarr MG, Wood CM, Qin R, Thomsen KM, Kendrick ML, Farnell MB.
Predictive and prognostic value of CA 19-9 in resected pancreatic adenocarcinoma.
J Gastrointest Surg. 2009 Nov;13(11):2050-8. Epub 2009 Sep 9.

11. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH.
Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts.
World J Surg. 2003 Oct;27(10):1075-84. Epub 2003 Aug 21.
12. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E.
A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer.
Br J Cancer. 2003 Aug 4; 89(3):519-23.
13. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS.
National failure to operate on early stage pancreatic cancer.
Ann Surg. 2007 Aug;246(2):173-80
14. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al.
Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S.: utilization, outcome, and the effect of hospital volume
Cancer 2007;110:1227-34
15. Birchard KR, Semelka RC, Hyslop WB, Brown A, Armao D, Firat Z, Vaidean G.
Suspected pancreatic cancer: evaluation by dynamic gadolinium-enhanced 3D gradient-echo MRI.
AJR Am J Roentgenol. 2005 Sep;185(3):700-3.
16. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, Pitt HA, Siegelman SS, Soyer P, Fishman EK.
Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation.
Radiology. 1995 Nov;197(2):381-5.
17. Boadas J, Balart J, Capellà G, Lluís F, Farré A.
Survival of cancer of the pancreas. Bases for new strategies in diagnosis and therapy.
Rev Esp Enferm Dig. 2000 May;92(5):316-25..
18. Böhmig M and Rosewicz S.
Pankreaskarzinom.
Z Gastroenterol, 42(3): 261-8 (2004).
19. Böhmig M, Wiedenmann B, Rosewicz S.
Diagnosis and staging of pancreatic carcinomas
Dtsch Med Wochenschr. 2001 Feb 2;126(5):113-6.
20. Botsis T, Anagnostou VK, Hartvigsen G, Hripacsak G, Weng C.
Modeling prognostic factors in resectable pancreatic adenocarcinomas.
Cancer Inform. 2010 Jan 20;7:281-91.
21. Boyle P, Ferlay J.
Cancer incidence and mortality in Europe, 2004.
Ann Oncol. 2005 Mar;16(3):481-8. Epub 2005 Feb 17.
22. Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB.
Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer.
Ann Intern Med. 1999 Aug 17;131(4):247-55. Erratum in: Ann Intern Med 2000 Mar

23. Briasoulis E, Tolis C, Bergh J, Pavlidis N; ESMO Guidelines Task Force.
ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of
cancers of unknown primary site (CUP).
Ann Oncol. 2005;16 Suppl 1:i75-6.
24. Büchler MW, Uhl W, Malfertheiner P.
Pankreaserkrankungen.
2. vollständig überarbeitete Auflage (2004).
25. Butturini G, Pisano M, Scarpa A, D'Onofrio M, Auriemma A, Bassi C.
Aggressive approach to acinar cell carcinoma of the pancreas: a single-institution experience
and a literature review.
Langenbecks Arch Surg. 2011 Mar;396(3):363-9.
26. Camacho D, Reichenbach D, Duerr GD, Venema TL, Sweeney JF, Fisher WE.
Value of laparoscopy in the staging of pancreatic cancer.
JOP. 2005 Nov 10;6(6):552-61.
27. Carillo PM, Gonzalez AS, Escoboza RB, Garrigoux C, Ibarra AC.
Perioperative Risk Evaluation.
The Internet Journal of Anesthesiology: Volume 8, Number 2 (2004).
28. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Wang H, Iuga AC, Varadhachary GR, Wolff RA, Lee
JE, Pisters PW, Crane CH, Gomez HF, Abbruzzese JL, Fleming JB, Wang H.
Perineural and intraneural invasion in posttherapy pancreaticoduodenectomy specimens
predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma.
Am J Surg Pathol. 2012 Mar;36(3):409-17
29. Chromik AM, Sülberg D, Belyaev O, Uhl W.
Technical aspects of pancreatoenteric anastomosis.
Chirurg. 2011 Jan;82(1):14-25.
30. Chu CK, Mazo AE, Goodman M, Egnatashvili V, Sarmiento JM, Staley CA, Galloway JR,
Adsay NV, Jacobs S, Kooby DA.
Preoperative diabetes mellitus and long-term survival after resection of pancreatic
adenocarcinoma.
Ann Surg Oncol. 2010 Feb;17(2):502-13. Epub 2009 Nov 3
31. Cox DR.
Repression models and life tables
J Stat Soc 34: 187-220 (1972).
32. Cubilla AL, Fitzgerald PJ.
Surgical pathology aspects of cancer of the ampulla-head-of-pancreas region.
Monogr Pathol. 1980;21:67-81.
33. Da Costa, J.
Cancer of the Pancreas
North American Medico Chirurgical Review 2: 883-909 (1858).

34. De Brand F.
Cancer of pancreas.
Rev Oncol Hematol, 50(2):147-55, (2004).
35. Di Magno EP.
AGA technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma.
American Gastroenterological Association.
Gastroenterology, 117 (6): 1464-84 (1999).
36. Eberle CA, Bracci PM, Holly EA.
Anthropometric factors and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay area.
Cancer Causes Control. 2005 Dec;16(10):1235-44.
37. Erkan M, Reiser-Erkan C, Michalski CW, Kong B, Esposito I, Friess H, Kleeff J.
The impact of the activated stroma on pancreatic ductal adenocarcinoma biology and therapy resistance.
Curr Mol Med. 2012 Mar 1;12(3):288-303.
38. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW.
Most pancreatic cancer resections are R1 resections.
Ann Surg Oncol. 2008 Jun;15(6):1651-60. Epub 2008 Mar 20.
39. Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, Coit DG, Fong Y, Chung S, Tang L, Klimstra D, Allen PJ.
Pancreatic adenocarcinoma: the actual 5-year survivors.
J Gastrointest Surg. 2008 Apr;12(4):701-6. Epub 2007 Nov 20.
40. Fischer L, Friess H, Z'graggen K, Uhl W, Büchler MW.
Operative management in the treatment of pancreatic cancer
Zentralbl Chir. 2003 May;128(5):390-5.
41. Friess H, Kleeff J, Fischer L, Müller M, Büchler MW.
Surgical standard therapy for cancer of the pancreas
Chirurg. 2003 Mar;74(3):183-90.
42. Gaa J, Laub G, Edelman RR, Georgi M.
First clinical results of ultrafast, contrast-enhanced 2-phase 3D-angiography of the abdomen
Rofo. 1998 Aug;169(2):135-9.
43. Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH.
Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma.
Langenbecks Arch Surg. 2000 Jan;385(1):14-20.
44. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut.
Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends.
5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken (2006).

45. Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J.
Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada.
Cancer. 1991 May 15;67(10):2664-70.
46. Greenhalf W, Malats N, Nilsson M, Bartsch D, Neoptolemos J.
International registries of families at high risk of pancreatic cancer.
Pancreatology. 2008;8(6):558-65. Epub 2008 Sep 26.
47. Grenacher L, Klauss M, Dukic L, Delorme S, Knaebel HP, Dux M, Kauczor HU, Büchler MW, Kauffmann GW, Richter GM.
Diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: MRI versus multislice-CT -- a prospective study
Rofo. 2004 Nov; 176(11):1624-33.
48. Gudjonsson B.
Survival statistics gone awry. Pancreatic cancer, a case in point.
J Clin Gastroenterol 35: 180-4 (2002).
49. Halm U, Rohde N, Klapdor R, Reith HB, Thiede A, Etzrodt G, Mössner J, Keller T.
Improved sensitivity of fuzzy logic based tumor marker profiles for diagnosis of pancreatic carcinoma versus benign pancreatic disease.
Anticancer Res. 2000 Nov-Dec;20(6D):4957-60.
50. Harrison LE, Brennan MF.
Portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma.
Surg Oncol Clin N Am. 1998 Jan;7(1):165-81.
51. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Hassenpflug M, Strobel O, Büchler MW, Werner J
Ann Surg.
Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome.
2009 Jul;250(1):81-7
52. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, Büchler MW, Werner J.
Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome.
Ann Surg. 2011 Aug;254(2):311-9.
53. Hayano K, Miura F, Amano H, Toyota N, Wada K, Kato K, Sano K, Takeshita K, Aoyagi T, Shuto K, Matsubara H, Asano T, Takada T.
Correlation of apparent diffusion coefficient measured by diffusion-weighted MRI and clinicopathologic features in pancreatic cancer patients.
J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012 Feb 7
54. Heinemann V.
Present and future treatment of pancreatic cancer.
Semin Oncol. 2002 Jun;29(3 Suppl 9):23-31.
55. Hermanek P, Riedl S, Büchler MW.
Maligne Tumoren des Pankreas (Teil V). In: Neuhaus P., Wittekind C (Hrsg): Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts.
Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2007).

56. Hermanek P.
Pathology and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma.
Langenbecks Arch Surg. 1998 Apr;383(2):116-20.
57. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, Bardeesy N, Depinho RA.
Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma.
Genes Dev. 2006 May 15;20(10):1218-49.
58. Higashi T, Tamaki N, Honda T, Torizuka T, Kimura T, Inokuma T, Ohshio G, Hosotani R, Imamura M, Konishi J.
Expression of glucose transporters in human pancreatic tumors compared with increased FDG accumulation in PET study.
J Nucl Med. 1997 Sep;38(9):1337-44.
59. Holland GA, Dougherty L, Carpenter JP, Golden MA, Gilfeather M, Slossman F, Schnall MD, Axel L.
Breath-hold ultrafast three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of the aorta and the renal and other visceral abdominal arteries.
AJR Am J Roentgenol. 1996 Apr;166(4):971-81. Erratum in: AJR Am J Roentgenol 1996 Aug;167(2):541.
60. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, Kern SE, Klimstra DS, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJ.
Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions.
Am J Surg Pathol. 2001 May;25(5):579-86.
61. Hruban RH, Wilentz RE, Kern SE.
Genetic progression in the pancreatic ducts.
Am J Pathol. 2000 Jun;156(6):1821-5.
62. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M.
Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies.
Br J Cancer. 2005 Jun 6;92(11):2076-83.
63. Inoue S, Nakao A, Kasai Y, Harada A, Nonami T, Takagi H.
Detection of hepatic micrometastasis in pancreatic adenocarcinoma patients by two-stage polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analysis.
Jpn J Cancer Res. 1995 Jul;86(7):626-30.
64. Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, Going JJ, Glen P, Dickson EJ, Imrie CW, McKay CJ, Carter R.
Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma.
Ann Surg. 2010 Jun;251(6):1003-10.
65. Jarufe NP, Coldham C, Mayer AD, Mirza DF, Buckels JA, Bramhall SR.
Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region.
Dig Surg. 2004;21(3):202-9. Epub 2004 Jun 24.

66. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
67. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96. Epub 2008 Feb 20.
68. Jeong J, Park YN, Park JS, Yoon DS, Chi HS, Kim BR. Clinical significance of p16 protein expression loss and aberrant p53 protein expression in pancreatic cancer. Yonsei Med J. 2005 Aug 31;46(4):519-25.
69. Jiang XT, Tao HQ, Zou SC. Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2004 Aug;3(3):464-8.
70. Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW, Willett CG, McGrath D, Fernandez-del Castillo C. Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. Arch Surg. 2000 Apr;135(4):409-14; discussion 414-5.
71. Kächele V, Seufferlein T, Adler G, Brambs HJ, Juchems MS, Pauls S. Diagnostik beim Pankreaskarzinom. Onkologe 10: 1276-1284 (2004).
72. Kakizoe T. Cancer Statistics in Japan 2001. Japan National Cancer Center 2002. Foundation for Promotion of Cancer Research. Tokyo, Japan (2002).
73. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53: 457-481 (1958).
74. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Nyrén O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? Gastroenterology. 1997 Aug;113(2):587-92.
75. Kleeff J, Reiser C, Hinz U, Bachmann J, Debus J, Jaeger D, Friess H, Büchler M.W, Surgery for Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Ann Surg. 2007 April; 245(4): 566–572
76. Kleespies A, Rentsch M, Seeliger H, Albertsmeier M, Jauch KW, Bruns CJ. Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection. Br J Surg. 2009 Jul;96(7):741-50.

77. Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H, Pichlmayr R.
Multivariate analysis of prognostic factors after resection of ductal pancreatic carcinomas
Langenbecks Arch Chir. 1995;380(3):133-8.
78. Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H, Pichlmayr R.
Surgery for exocrine pancreatic cancer--who are the 5- and 10-year survivors?
Oncology. 1995 Sep-Oct;52(5):353-9
79. Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH.
Histological typing of tumors of the exocrine pancreas.
World Health Organization
International Histological Classification of Tumors.
Second Edition. Springer-Verlag 11-27 (1996).
80. Kopper L, Zaltnai A, Tímár J.
Genomics of pancreatic cancer: does it make any improvement in diagnosis, prognosis and therapy?
Pathol Oncol Res. 2005;11(2):69-73. Epub 2005 Jul 1.
81. Kulig J, Popiela T, Zajac A, Kłęk S, Kołodziejczyk P.
The value of imaging techniques in the staging of pancreatic cancer.
Surg Endosc. 2005 Mar;19(3):361-5. Epub 2004 Dec 2.
82. Künzli BM, Friess H, Kleeff J, Yekebas E, Mann O, Izbicki JR, Büchler MW.
Kurativ-operative Therapie des Pankreaskarzinoms.
Onkologie 10: 1285-1300 (2004).
83. Larsson SC, Permert J, Håkansson N, Näslund I, Bergkvist L, Wolk A.
Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts.
Br J Cancer. 2005 Nov 28;93(11):1310-5.
84. Leung DA, McKinnon GC, Davis CP, Pfammatter T, Krestin GP, Debatin JF.
Breath-hold, contrast-enhanced, three-dimensional MR angiography.
Radiology. 1996 Aug;200(2):569-71.
85. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL.
Pancreatic cancer.
Lancet, 363 (9414): 1049-57 (2004).
86. Lowenfels AB, Maisonneuve P.
Epidemiology and prevention of pancreatic cancer.
Jpn J Clin Oncol. 2004 May;34(5):238-44.
87. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC.
Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group.
Med Clin North Am. 2000 May;84(3):565-73.
88. Lüttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Klöppel G.
The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior

to the immunohistochemical assessment of proliferation.
J Pathol. 2000 Jun;191(2):154-61.

89. Magistrelli P, Antinori A, Crucitti A, La Greca A, Masetti R, Coppola R, Nuzzo G, Picciocchi A.
Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma
J Surg Oncol. 2000 May;74(1):36-40.

90. Malats N, F.X.R.
Exocrine pancreas cancer, The European Pancreatic Cancer-Research Cooperative (EPC-RC).
Felsenstein CCCP (2004).

91. Mazzeo S, Cappelli C, Caramella D, Del Chiaro M, Campani D, Pollina L, Caproni G, Battaglia V, Belcari A, Funel N, Di Candio G, Forasassi F, Boggi U, Bevilacqua G, Mosca F, Bartolozzi C.
Evaluation of vascular infiltration in resected patients for pancreatic cancer: comparison among multidetector CT, intraoperative findings and histopathology.
Abdom Imaging. 2007 Mar 27.

92. Meyer W, Jurowich C, Reichel M, Steinhäuser B, Wünsch PH, Gebhardt C.
Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas.
Surg Today. 2000;30(7):582-7.

93. Meyers MO, Meszoely IM, Hoffman JP, Watson JC, Ross E, Eisenberg BL.
Is reporting of recurrence data important in pancreatic cancer?
Ann Surg Oncol. 2004 Mar;11(3):304-9.

94. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS
Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer.
JAMA. 2001 Aug 22-29;286(8):921-9.

95. Milsmann C, Füzesi L, Werner C, Becker H, Horstmann O.
Significance of occult lymphatic tumor spread in pancreatic cancer
Chirurg. 2005 Nov;76(11):1064-72.

96. Mondière JT.
Recherches pour servir à l'histoire pathologique du pancreas.
Arch Gen Med 2e série; 3: 133-154 (1836).

97. Morganti AG, Brizi MG, Macchia G, Sallustio G, Costamagna G, Alfieri S, Mattiucci GC, Valentini V, Natale L, Deodato F, Mutignani M, Doglietto GB, Cellini N.
The prognostic effect of clinical staging in pancreatic adenocarcinoma.
Ann Surg Oncol. 2005 Feb;12(2):145-51. Epub 2005 Feb 4.

98. Müller SA, Hartel M, Mehrabi A, Welsch T, Martin DJ, Hinz U, Schmied BM, Büchler MW.
Vascular resection in pancreatic cancer surgery: survival determinants.
J Gastrointest Surg. 2009 Apr;13(4):784-92. Epub 2009 Jan 10.

99. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr

- DJ, Büchler MW;
A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer.
European Study Group for Pancreatic Cancer.
N Engl J Med. 2004 Mar 18;350(12):1200-10. Erratum in: N Engl J Med. 2004 Aug 12;351(7):726.
100. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, et al.
Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs. observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 und -3(v1) trials
Br J Cancer 100:246-50 (2009)
101. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer.
Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial.
JAMA. 2010 Sep 8;304(10):1073-81.
102. Nukui Y, Picozzi VJ, Traverso LW.
Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy improves survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma.
Am J Surg. 2000 May;179(5):367-71.
103. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gütberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H.
Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial.
JAMA. 2007 Jan 17;297(3):267-77.
104. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamasaki S, Fukushima N, Sakamoto M.
Abdominal pain in patients with resectable pancreatic cancer with reference to clinicopathologic findings.
Pancreas. 2001 Apr;22(3):279-84.
105. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.
Global cancer statistics, 2002.
CA Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
106. Pedrazzoli S, Pasquali C, Sperti C, Chierichetti F.
18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and pancreatic cancer.
Dig Surg. 2005;22(6):467-8; author reply 468-9. Epub 2006 Mar 16.
107. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Migliori M, Manca M, Bastagli L, Gullo L.
Obesity and the risk of pancreatic cancer: an italian multicenter study.
Pancreas. 2005 Oct;31(3):221-4.

108. Queneau PE, Sauvé G, Koch S, Thibault P, Cléau D, Heyd B, Manton G, Carayon P. The impact on clinical practice of endoscopic ultrasonography used for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. *JOP*. 2001 May;2(3):98-104.
109. Rau HG, Wichmann MW, Wilkowski R, Heinemann V, Sackmann M, Helmberger T, Dühmke E, Schildberg FW. Surgical therapy of locally advanced and primary inoperable pancreatic carcinoma after neoadjuvant preoperative radiochemotherapy *Chirurg*. 2002 Feb;73(2):132-7.
110. Reinhold C, Bret PM. Current status of MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Jun;166(6):1285-95
111. Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, et al. Outcome of microscopically nonradical, subtotal pancreaticoduodenectomy (Whipple's resection) for treatment of pancreatic head tumors *World J Surg* 1995;19:410-4, discussion 414-5
112. Ridwelski K, Meyer F, Schmidt U, Lippert H. Results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after R0-resection *Zentralbl Chir*. 2005 Aug;130(4):353-61.
113. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1337-44. Epub 2009 May 6.
114. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review 1975-2002. National Cancer Institute (2005).
115. Rösch T, Dittler HJ, Strobel K, Meining A, Schusdziarra V, Lorenz R, Allescher HD, Kassem AM, Gerhardt P, Siewert JR, Höfler H, Classen M. Endoscopic ultrasound criteria for vascular invasion in the staging of cancer of the head of the pancreas: a blind reevaluation of videotapes. *Gastrointest Endosc*. 2000 Oct;52(4):469-77.
116. Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet*. 1997 Feb 15;349(9050):485-9.
117. Rosewicz S. Current aspects of diagnosis and therapy of pancreatic carcinoma *Z Gastroenterol*. 2002 Dec;40 Suppl 2:62-3.
118. Sahani DV, Kalva SP, Fischman AJ, Kadavigere R, Blake M, Hahn PF, Saini S. Detection of liver metastases from adenocarcinoma of the colon and pancreas: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced liver MRI and whole-body FDG PET. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Jul;185(1):239-46.

119. Scheithauer W, Temeš EM, Karner K, Chott A, Grabner G.
Prognosis of malignant tumors of the exocrine pancreas: effect of clinical and pathologic-anatomic variables on patient survival
Acta Med Austriaca. 1986;13(2):46-54.
120. Schneider G, Schmid RM.
Pathogenesis of the ductal pancreatic adenocarcinoma: implications for future therapies?
Internist (Berl). 2005 Feb;46(2):157-65.
121. Schneider G, Siveke JT, Eckel F, Schmid RM.
Pancreatic cancer: basic and clinical aspects.
Gastroenterology. 2005 May;128(6):1606-25.
122. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, Gullerud RE, Donohue JH, Nagorney DM, Farnell MB.
Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible?
Ann Surg. 2008 Mar;247(3):456-62.
123. Seiler CA, Wagner M, Schaller B, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW.
Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomized study
Swiss Surg. 2000;6(5):275-82.
124. Settmacher U, Langrehr JM, Husmann I, Eisele R, Bahra M, Heise M, Neuhaus P.
Reconstruction of visceral arteries with homografts in excision of the pancreas
Chirurg. 2004 Dec;75(12):1199-206.
125. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Brown LM, Greenberg RS, Hayes RB, Swanson GM, et al.
Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews.
J Natl Cancer Inst. 1994 Oct 19;86(20):1510-6.
126. Silverman DT.
Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews.
Teratog Carcinog Mutagen. 2001;21(1):7-25
127. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM.
Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis.
Ann Surg Oncol. 2008 Jan;15(1):165-74. Epub 2007 Sep 26.
127. Sobin LH, Fleming ID.
TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer.
Cancer. 1997 Nov 1;80(9):1803-4.
128. Solcia E, Capella C, Klöppel G
Tumors of the Pancreas. Atlas of tumor pathology.
Published by the armed forces institute of pathology.

Washington DC. American registry of pathology.
3rd Series faciles; 20 (1997).

129. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S.
Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas.
Br J Surg. 1996 May;83(5):625-31.

130. Sperti C, Pasquali C, Guolo P, Polverosi R, Liessi G, Pedrazzoli S.
Serum tumor markers and cyst fluid analysis are useful for the diagnosis of pancreatic cystic tumors.
Cancer. 1996 Jul 15;78(2):237-43.

131. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al.
Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer,
Br J Cancer 92:1372-1381 (2005)

132. Takahashi S, Ogata Y, Tsuzuki T.
Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer.
Br J Surg. 1994 Aug;81(8):1190-3.

133. Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K, Tsuji T, Hamada C, Baba H.
Identification of prognostic factors associated with early mortality after surgical resection for pancreatic cancer-under-analysis of cumulative survival curve.
World J Surg. 2006 Feb;30(2):213-8.

134. Takhar AS, Palaniappan P, Dhingsa R, Lobo DN.
Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer.
BMJ. 2004 Sep 18;329(7467):668-73.

135. Tao KS, Lu YG, Dou KF.
Palliative operation procedures for pancreatic head carcinoma.
Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2002 Feb;1(1):133-6.

136. Trede M.
The surgical treatment of pancreatic carcinoma.
Surgery. 1985 Jan;97(1):28-35.

137. Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, Xiao L, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, Wolff RA, Varadhachary GR, Fogelman DR, Crane CH, Balachandran A, Katz MH.
Defined Clinical Classifications Are Associated with Outcome of Patients with Anatomically Resectable Pancreatic Adenocarcinoma Treated with Neoadjuvant Therapy.
Ann Surg Oncol. 2012 Jan 19.

138. Vanbeckevoort D.
Solid pancreatic masses: benign or malignant
JBR-BTR. 2007 Nov-Dec;90(6):487-9.

139. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al.
Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma
Br J Surg 2004;91:586-94

140. Wang et al
Diabetes Mellitus and Pancreatic Cancer in a Population-Based Case-Control Study in the San Francisco Bay Area, California
Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2006;15(8):1458-1463
141. Warshaw AL, Fernández-del Castillo C.
Pancreatic carcinoma.
N Engl J Med. 1992 Feb 13;326(7):455-65.
142. Wasif N, Bentrem DJ, Farrell JJ, Ko CY, Hines OJ, Reber HA, Tomlinson JS
Invasive intraductal papillary mucinous neoplasm versus sporadic pancreatic adenocarcinoma: a stage-matched comparison of outcomes.
Cancer. 2010 Jul 15;116(14):3369-77.
143. Wasif N, Ko CY, Farrell J, Wainberg Z, Hines OJ, Reber H, Tomlinson JS.
Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: should we include grade in AJCC staging?
Ann Surg Oncol. 2010 Sep;17(9):2312-20. Epub 2010 Apr 27
144. Welzel TM, Vick C, Reiser M, Göke B
Diagnostic evaluation of pancreatic carcinoma prompting treatment decisions
Chirurg. 2003 Mar;74(3):171-82.
145. Wente MN, Shrikhande SV, Müller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H, Büchler MW
Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis.
Am J Surg. 193:171-83.
146. Werner J., Büchler M.W.
Pankreaskarzinom und periampulläre Karzinome
Praxis der Viszeralchirurgie onkologische Chirurgie 2010, IV, 563-586, Springer Verlag
147. White RR, Xie HB, Gottfried MR, Czito BG, Hurwitz HI, Morse MA, Blobe GC, Paulson EK, Baillie J, Branch MS, Jowell PS, Clary BM, Pappas TN, Tyler DS.
Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer.
Ann Surg Oncol. 2005 Mar;12(3):214-21. Epub 2005 Mar 3.
148. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, Hodgin MB, Sauter PK, Hruban RH, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Lillemoe KD, Yeo CJ.
1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience.
J Gastrointest Surg. 2006 Nov;10(9):1199-210; discussion 1210-1.
149. Wintersperger BJ, Nikolaou K, Becker CR.
Multidetector-row CT angiography of the aorta and visceral arteries.
Semin Ultrasound CT MR. 2004 Feb;25(1):25-40.
150. Wittekind Ch, Klimpfinger M, Sobin LH.
TNM-Atlas: 148-154.
5. Auflage, Springer-Verlag (2005).

151. Wolfrum F, Vogel I, Fändrich F, Kalthoff H.
Detection and clinical implications of minimal residual disease in gastro-intestinal cancer.
Langenbecks Arch Surg. 2005 Sep;390(5):430-41. Epub 2005 Jul 1.
152. Yang GY, Wagner TD, Fuss M, Thomas CR Jr.
Multimodality approaches for pancreatic cancer.
CA Cancer J Clin. 2005 Nov-Dec;55(6):352-67.
153. Ye C, Xi PC, Hu XG.
Clinical analysis of uncinate process carcinoma of the pancreas.
Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2003 Nov;2(4):605-8.
154. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, Campbell KA, Choti MA.
Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial.
Ann Surg. 2000 Sep;232(3):419-29.

7. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Anatomische Einteilung des Pankreas	9
Abb. 2: Whipple-OP	20
Abb. 3: pyloruserhaltende Whipple-OP	21
Abb. 4: Pankreaslinksresektion	21
Abb. 5: totale Pankreatektomie	22
Abb. 6: Y-Roux OP	23
Abb. 7: Geschlechterverteilung	28
Abb. 8: Lokalisation des Pankreaskarzinoms	28
Abb. 9: Grading des Pankreaskarzinoms	29
Abb. 10: Residualtumor	31
Abb. 11: Resektion im Vergleich zur palliativen OP	32
Abb. 12: Resektion im Vergleich zur palliativen OP beim männl. Patientenkollektiv	33
Abb. 13: Resektion im Vergleich zur palliativen OP beim weibl. Patientenkollektiv	34
Abb. 14: Tumorhistologie	35
Abb. 15: Tumorhistologie beim männlichen Patientenkollektiv	36
Abb. 16: Tumorhistologie beim weiblichen Patientenkollektiv	37
Abb. 17: Tumorgrading	38
Abb. 18: Tumorgrading beim männlichen Patientenkollektiv	39
Abb. 19: Tumorgrading beim weiblichen Patientenkollektiv	40
Abb. 20: Metastasen	41
Abb. 21: Metastasen beim männlichen Patientenkollektiv	42
Abb. 22: Metastasen beim weiblichen Patientenkollektiv	43
Abb. 23: ASA-Kriterien	44
Abb. 24: ASA-Kriterien beim männlichen Patientenkollektiv	45
Abb. 25: ASA-Kriterien beim weiblichen Patientenkollektiv	46

8. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Histologische WHO-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren	5
Tab. 2: Klassifikation der endokrinen Pankreastumoren	6
Tab. 3: TNM-System UICC (1997)	11
Tab. 4: TNM-Stadiengruppierung (UICC 1997)	12
Tab. 5: Histologisches Grading für duktales Adenokarzinome des exokrinen Pankreas	12
Tab. 6: TNM-System (UICC 2002)	13
Tab. 7: Stadium UICC 2002/TNM-System	14
Tab. 8: Zusammenfassung der klinischen Daten des gesamten Patientenkollektivs	27
Tab. 9: Verteilung der verschiedenen Operationsarten bei den Pankreastumoren	30
Tab. 10: Verteilung der ASA-Stadien	30
Tab. 11: Zusammenfassung aktueller Studien bzgl. der Geschlechterverteilung bei Pankreaskarzinomen	47
Tab. 12: Zusammenfassung aktueller Studien bzgl. der Lokalisationsangaben bei Pankreaskarzinomen	48
Tab. 13: Zusammenfassung aktueller Studien bzgl. TNM-Verteilung bei Pankreaskarzinomen	49

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

02.02.2013, Ourania Röttges