

3. Ergebnisse

3.1 Patientenmerkmale

Am Universitätsklinikum Benjamin Franklin wurden vom November 1969 bis Januar 1998 insgesamt 306 Patienten mit einem Karzinom des Pankreas, der Papilla Vateri und des distalen Ductus choledochus einer operativen Therapie unterzogen. Davon waren 160 Männer (52.3%) und 146 Frauen (47.7%), was einem Geschlechtsverhältnis von 1.1 entspricht. In den höheren Altersklassen verschiebt sich dieses Verhältnis zugunsten der Frauen, wie es in Abb. 1 zu sehen ist. Das Häufigkeitsmaximum liegt in der 7. und 8. Dekade. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation betrug 64 Jahre, bei Männern 62 Jahre, bei Frauen 66 Jahre. Der jüngste Patient war 37, der älteste 91 Jahre alt.

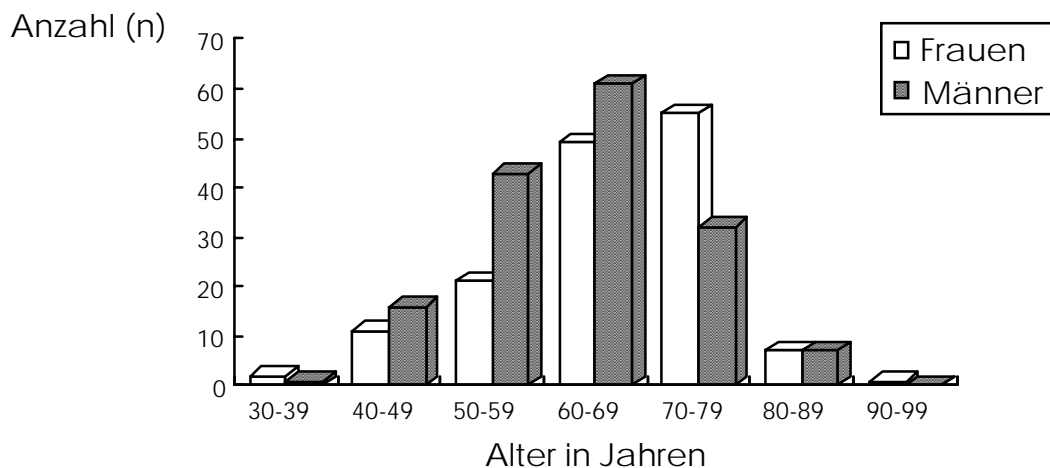


Abb.1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.

Das mittlere Alter betrug in der Gruppe der Pankreaskarzinome 64 Jahre, bei den periampullären Karzinomen 62 Jahre. Das Männer-Frauen-Verhältnis lag unter den periampullären Karzinomen mehr zugunsten der Männer als bei den Pankreaskarzinomen (1.8 bzw. 1.05).

3.2 Anamnese, Symptome und klinische Befunde

Die Patienten wiesen ein buntes Bild von Symptomen auf: Die führende klinische Trias bildeten Gewichtsabnahme (73.5%), Schmerz (63.4%) und

Ikterus (61.8%).

Die Symptome variierten je nach Tumorlokalisation (Abb.2). Ein Gewichtsverlust trat bei 210 Patienten (74.7%) mit einem Pankreaskarzinom auf und war meist erheblich. Er betrug in manchen Fällen bis zu 20 kg in wenigen Wochen bis Monaten. Bei 60% der Patienten mit einem periampullären Karzinom kam es zu einer Gewichtsabnahme, in der Regel war sie aber weniger ausgeprägt als bei den Patienten mit einem Pankreaskarzinom.

Ein Ikterus trat erwartungsgemäß um so häufiger auf, je näher der Tumor an der Papille saß. Alle Patienten mit einem Karzinom des distalen Ductus choledochus wiesen bei der Klinikaufnahme einen Ikterus auf, gefolgt von den Karzinomen der Papilla Vateri mit 76.5% und von den Karzinomen des Pankreaskopfes mit 70.7%. Nur 6.7% der Patienten mit einem Karzinom im Pankreaskorpus oder -schwanz boten das Bild eines Verschlusßikterus.

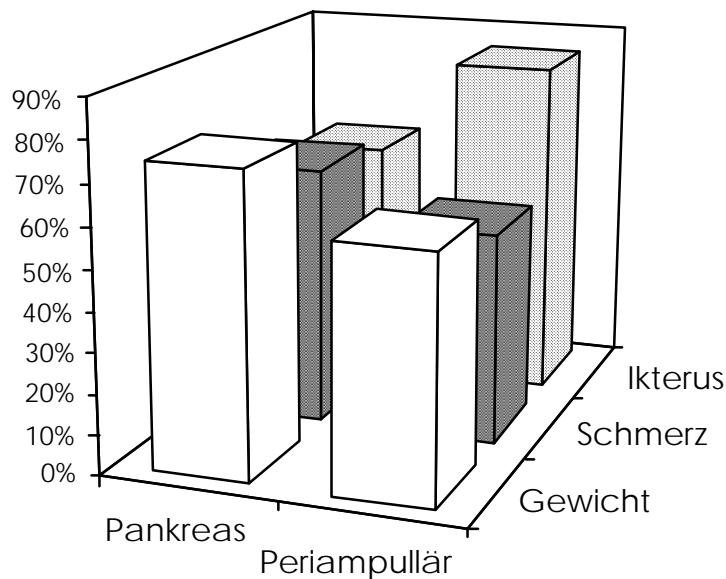


Abb.2: Die führende klinische Trias.

Der Bauchschmerz war in den meisten Fällen im rechten oberen Quadranten und im Epigastrium lokalisiert. Bei den Tumoren im Bereich des Pankreaskorpus und -schwanzes dominierten dagegen oft linksseitige Schmerzen. Sie wurden sehr häufig als gürtelförmig, in den Rücken ausstrahlend angegeben. Die Qualität schwankte zwischen dumpfen Beschwerden und stechenden, kolikartigen oder brennenden Schmerzen.

Unter den Patienten mit einem Pankreaskopfkarcinom und Ikterus klagten knapp zwei Drittel (65%) gleichzeitig über stärkere Schmerzen. Der schmerzlose Ikterus bei gefüllter Gallenblase (Courvoisier'sches Zeichen), der als charakteristisches Symptom für das Pankreaskopfkarcinom bezeichnet wird, fand sich bei nur 35% der Patienten.

Der Ikterus ging teilweise mit Juckreiz einher, der oft schon vor Beginn des Ikterus auftrat. Rund die Hälfte der Patienten (49.3%) bemerkte das typische Auftreten von acholischem Stuhl. Etwas seltener (41.5%) fiel eine dunkle Verfärbung des Urins auf. In 27.5% der Fälle wurde über Abgeschlagenheit und deutlichen Leistungsknick geklagt. Appetitlosigkeit schilderten 44% der Patienten. In 26.3% wurden Speiseunverträglichkeiten und Widerwillen gegen bestimmte Speisen, besonders Fett, Fleisch- und Wurstwaren angegeben. Weitere weniger häufig anzutreffende, relativ unspezifische gastrointestinale Symptome waren Übelkeit (22%), Erbrechen (18.6%) und Diarrhoe (14%). Meteorismus, Obstipation, Völle- und Druckgefühl, Fieber mit/ohne Schüttelfrost, Nachtschweiß sowie Blut im Stuhl waren seltene Symptome.

Bei der Erhebung der Vor- und Begleiterkrankungen hoben sich Herz- und Kreislaufkrankheiten mit einer Häufigkeit von 41% hervor, darunter vor allem die Hypertonie bei 21% der Patienten, gefolgt von Herzrhythmusstörungen aller Art (11%).

Unter den Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes steht die chronische Pankreatitis mit 21% an erster Stelle. Eine Cholelithiasis lag in 11% der Fälle vor. 36 Patienten (11.7%) waren bei der Anamneseerhebung cholezystektomiert. Bei 22 Patienten (7%) wurde eine präoperative Galleableitung angelegt. Gastritis bzw. Ulcusleiden lagen bei 17 Patienten (5.5%) vor. Einer Magenresektion hatten sich 10 Patienten (3.2%) unterzogen. 87 Patienten (28.4%) waren Diabetiker.

Unter den Risikofaktoren werteten wir den Alkohol- und Zigarettenkonsum aus. Alkoholabusus wurde bei 67 Patienten (22%) erhoben. 105 Patienten (34%) haben nur gelegentlich getrunken. Antialkoholiker waren 82 Patienten (27%). In 52 Fällen lagen keine Angaben zu dieser Frage vor. Insgesamt waren 121 Patienten (39.6%) Raucher bzw. hatten früher stark geraucht. 130 Patienten (42.5%) haben nie geraucht, zwei nur gelegentlich. Die Angaben fehlten hier bei 53 Patienten.

3.3 Apparative Diagnostik

Bei der präoperativen Diagnostik kamen die CT und die US mit jeweils 75% am häufigsten zur Anwendung. An dritter Stelle lag mit 65% die Angiographie, gefolgt von der ERCP mit 57% und, mit Abstand, von der MDP, der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) und der präoperativen histologischen Gewebsentnahme mit jeweils 26%. Die EUS wurde in 18% der Fälle durchgeführt, die FNP mit Zytologie in 16%. Viel seltener wurden die Laparoskopie (9%), die NMR (5%) und die PTC (4%) durchgeführt (Abb.3).

Die Sonographie brachte in 66% der Fälle einen Hinweis auf das Vorliegen eines Tumors im Sinne einer sichtbaren Raumforderung oder einer erkennbaren Echoinhomogenität im Bereich des Pankreas, teilweise mit dem Verdacht auf Lebermetastasen. Die selektive Angiographie der Oberbauchartern ergab in 60% positive Tumorphinweise. Hier machten entweder direkte Zeichen wie die Darstellung von Tumorgefäßen oder indirekte Kriterien wie die Ummauerung oder die Stenose von großen Arterien oder Venen auf ein tumoröses Geschehen aufmerksam, womit wichtige Informationen bezüglich der Resektabilität gewonnen wurden.

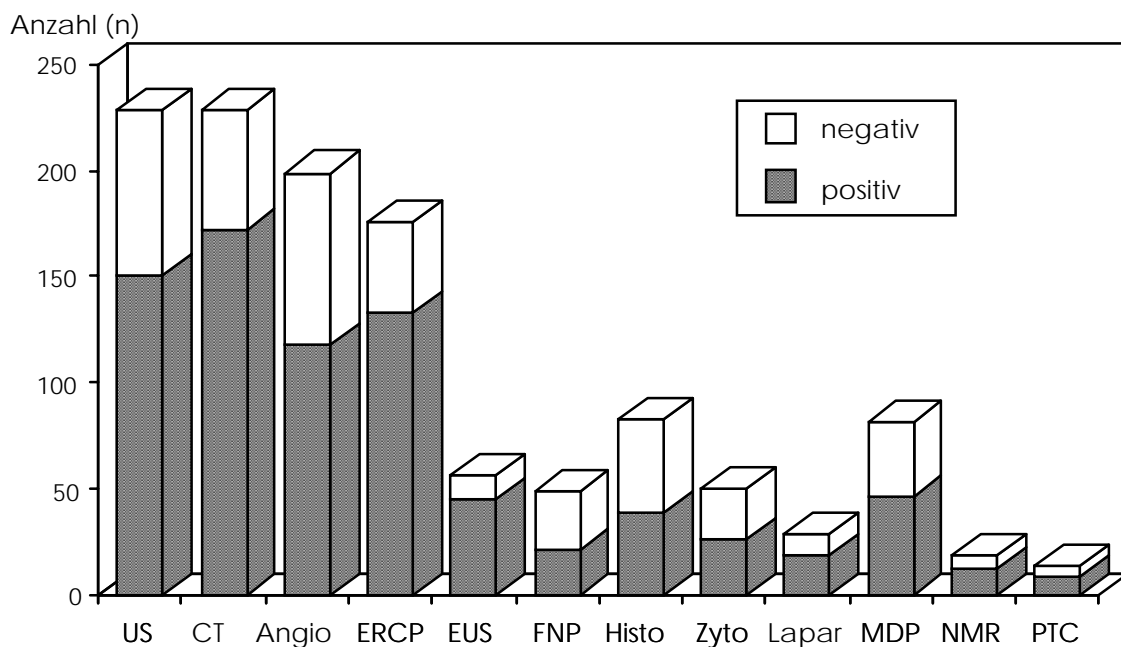


Abb.3: Anzahl der durchgeführten Untersuchungen und Anteil der positiven Tumorphinweise bzw. -nachweise.

Die CT und die NMR ergaben in 76% bzw. 75% der Fälle einen hochgradigen Verdacht auf das Vorliegen eines Tumors, teilweise mit der Darstellung von Lymphknotenpaketen und/ oder Lebermetastasen. Anzumerken ist, daß die CT erst ab 1981 und die NMR erst ab 1986 regelmäßig in unserem Hause durchgeführt wurden.

Die NMR wurde bei insgesamt 16 Patienten durchgeführt. Sie erlaubte in allen Fällen eines Pankreaskopfkarzinoms, bis auf eine einzige Ausnahme, die richtige Beurteilung des Tumors. Ihre Durchführung war im weiterbestehenden Verdacht auf eine tumoröse Neubildung trotz den negativen Ergebnissen der US, CT und ERCP begründet. Sie scheiterte jedoch in der Aufdeckung eines Carcinoma in situ des distalen Ductus choledochus und von zwei weiteren periampullären Karzinomen der T2-Klasse.

Die ERCP, mit der Möglichkeit der selektiven Darstellung des Pankreasganges, ist in 76% der Fälle positiv ausgefallen. Auf Pankreaskarzinom suspekta Befunde im Cholangiopankreatikogramm waren Stenosen und Obstruktionen von Ductus pancreaticus (DP) und/oder Ductus choledochus (DC), Zerfallshöhlen oder Abszeßbildungen vor dem strikturierten DP sowie Verdrängungen der Nebenäste I. Ordnung des DP.

Die EUS war die genaueste diagnostische Methode mit 83% positiv ausgefallenen Untersuchungsergebnissen. Sie wurde ab 1991 regelmäßig eingesetzt und bei insgesamt 18% unserer Patienten durchgeführt.

Die MDP fiel in 58% der Fälle positiv aus. Dabei lieferte sie lediglich indirekte Hinweise, wie die Impression, die Kompression oder die komplette Stenose des Magenausgangs mit Stop des Kontrastmittelflusses in das Duodenum. Ebenfalls nur auf indirekte Weise erweckte die ÖGD in 45% der Fälle den Verdacht auf eine tumoröse Neubildung im Bereich des Pankreas.

Nachgewiesen wurde das Karzinom präoperativ in 48% der Fälle durch eine histologische Gewebsuntersuchung. In 54% der Fälle waren Karzinomzellen zytologisch nachweisbar. Diese Prozentzahlen schliessen 8 Fälle ein, wo gleichzeitig histologische und zytologische Untersuchungen durchgeführt wurden (n= 25), die positiv ausfielen. Anzumerken ist, daß in einem Fall beide Methoden negative Ergebnisse erzielten. In 6 Fällen war das gewonnene Material nicht repräsentativ.

Die PTC hat sich in 75% als diagnostisch hilfreich erwiesen. Sie stellt die Veränderungen des intra- und extrahepatischen Gallengangssystems dar. Verlagerungen, Ummauerungen, Abbrüche und irreguläre Wandkonturen extra- bzw. intrahepatischer Gallengänge sind hochgradig verdächtig auf einen Tumor in der Pankreasloge bzw. auf Lebermetastasen.

Die Laparoskopie wurde bei unseren Patienten nur bis zum Jahre 1980 regelmäßig eingesetzt. Ihre Treffgenauigkeit betrug 67%. Sie ermöglichte das direkte Einsehen von oberflächlichen Leber- und Netzmetastasen sowie das Betasten der Pankreasregion unter dem linken Leberlappen auf das Vorliegen von derben Massen. Hierbei konnte direkt Material zur histologischen bzw. zytologischen Untersuchung entnommen werden.

3.4 Tumorlokalisation

Im vorliegenden Patientengut waren die Neoplasien des Pankreaskopfes am häufigsten vertreten (72.5%). In 45 Fällen (14.7%) befand sich das Karzinom im Pankreaskörper und -schwanz. Bei 14 Patienten (4.6%) lagen weit fortgeschrittene Malignome vor, deren Sitz keiner der aufgeführten Lokalisationen allein zugeordnet werden konnte. Wir sprechen in diesen Fällen von einem Befall des gesamten Pankreas. Relativ selten kamen Papillenkarzinome und Karzinome des distalen Ductus choledochus vor. Erstere fanden wir in 5.6%, letztere nur in 2.6% der Fälle (Abb.4).

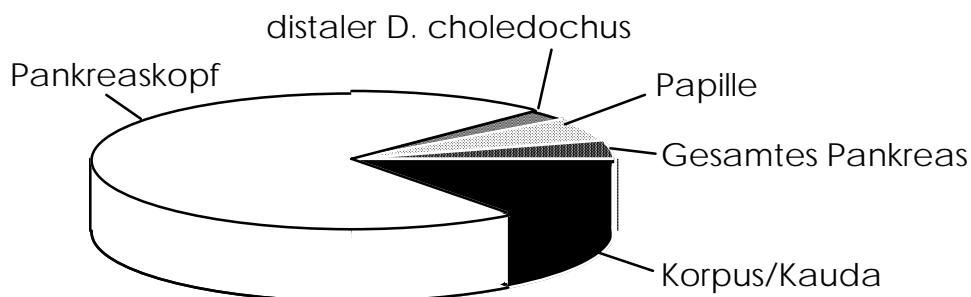


Abb.4: Tumorlokalisation im Pankreas und periampullär.

3.5 Operabilität

Die Beurteilung der Operabilität und der Entschluß, keine Resektion durchzuführen, erfolgte nach folgenden Kriterien: 90 Patienten (29%) hatten bereits Fernmetastasen, 118 Patienten (38.5%) wiesen lokale Inoperabilität auf und bei 8 Patienten wurde in Anbetracht des Alters bzw. der Hinfälligkeit des Patienten auf die Durchführung einer langandauernden und schweren Operation verzichtet bzw. diese wurde vom Patienten abgelehnt.

Umgehungsanastomosen wurden bei rund der Hälfte der Patienten (49.7%) durchgeführt. In 65 Fällen (21.3%) wurde der Eingriff vorzeitig als Probelaparotomie beendet.

In unserem Patientenkollektiv beträgt die Resektionsrate 29%. Die Resektionsquote der Karzinome des Pankreas und der periampullären Region am Universitätsklinikum Benjamin Franklin ist in den Jahren 1984-1998 im Vergleich zu den 15 früheren Jahren von 20% auf 32.6% gestiegen (Tab.3).

Tab.3: Resektionsquote:

	1969-1983		1984-1998	
	n	%	n	%
Resektion	17	20	72	32.6
Palliation und PL	68	80	149	67.4
Gesamt	85	100	221	100.0

3.6 Operative Therapie

Bei den Malignomen des Pankreas war in 23.5% (n=66) der Fälle eine Resektion des Tumors möglich. Die Resektionsrate der Pankreaskopfkarcinome betrug 23%, die der Karzinome der Korpus- und Schwanzregion belief sich auf 24.4%. Vier von 14 (28.6%) Karzinomen, die die totale Drüse befallen hatten, konnten operativ entfernt werden. Allerdings waren die Resektionen in 39.4% der Fälle nur als palliativ anzusehen, da der Tumor makroskopisch die großen Gefäße oder die Mesenterialwurzel bereits infiltriert hatte und hier Tumorgewebe zurückgelassen werden mußte oder mindestens eine der Abtragungsebenen eines Resektates bei der histologischen Untersuchung

Tumorzellen aufwies. Dies war vor allem bei den Korpus- und Schwanzkarzinomen der Fall.

Insgesamt wurden beim Pankreaskarzinom 36 partielle Duodenopankreatektomien mit Implantation des Pankreasrestes in den Magen durchgeführt. In einem Fall handelte es sich um die kurative Resektion eines Korpuskarzinoms. In allen anderen Fällen war der Tumor im Kopfbereich lokalisiert, wobei die Resektion bei 19 Patienten kurativ, bei 16 nur palliativ war. Bei 16 weiteren partiellen Resektionen wurde der Pankreasrest mit dem Jejunum anastomosiert, wobei 4 davon pyloruserhaltende Resektionen waren.

Bei 6 Patienten erfolgte eine totale Duodenopankreatektomie mit Splenektomie, davon zwei bei großem Karzinom in der Korpus- und Schwanzregion und vier bei Totalkarzinomen des Pankreas. Unter diesen Operationen konnten zwei jedoch nur als palliativ gelten, da der Tumor bereits organüberschreitend in die retropankreatischen Gefäße eingebrochen war.

Tab.4: Operationsverfahren, nach Tumorsitz im Pankreas getrennt:

	Kaput	Korpus/Kauda	Total-Ca.	gesamt
Whipple mit Pankreatiko-gastrostomie	35	1	0	36
Whipple mit Pankreatiko-jejunostomie	16	0	0	16
Linksresektion	0	8	0	8
Totale Pankreatektomie	0	2	4	6
Alle Resektionen	51	11	4	66
Biliodigestive A. (BDA)	104	2	3	109
BDA+GE*	21	1	0	22
GE	15	2	2	19
Alle Bypässe	140	5	5	150
Probeldaparotomien	31	29	5	65
Alle Operationen	222	45	14	281

*GE=Gastroenteroanastomose

Acht Resektionen bestanden in einer Linksresektion des Pankreas mit Splenektomie bei Lokalisation des Tumors in der Korpus- und Schwanzregion.

Unter diesen Resektaten war allerdings nur eins in allen Abtragungsebenen tumorfrei.

Ein biliodigestiver Bypass, meist in Form einer Choledochoduodenostomie, wurde in 109 Fällen (39%), gleichzeitig mit einem gastrointestinalen Bypass in 22 Fällen (7.8%) angelegt. Bei 19 Patienten (6.7%) bestand die Therapie im alleinigen gastrointestinalen Bypass.

Selbst eine Palliativmaßnahme war bei 23% aller Pankreaskarzinompatienten wegen des schon sehr weit fortgeschrittenen Karzinombefalls nicht mehr möglich, so daß der Eingriff als Probelaparotomie beendet werden mußte. In 4 Fällen fand eine intraoperative Bestrahlung statt. Tabelle 4 zeigt in der Übersicht alle Operationsverfahren beim Pankreaskarzinom.

Die Resektionsrate der Papillenkarzinome betrug in unserem Krankengut 100%. Nur 2 waren als palliativ einzustufen. In 9 Fällen wurde der Pankreasrest mit dem Magen, in den übrigen mit dem Jejunum anastomosiert.

Bei den Karzinomen des distalen Ductus choledochus erfolgten vier kurative und zwei palliative Resektionen. Pankreatikogastrostomien und Pankreatikojejunostomien wurden in je 3 Fällen durchgeführt. Zwei Choledochoduodenostomien wurden angelegt.

3.7 Intraoperative Befunde

Knapp 2/3 aller Patienten (63%) mit einem Pankreaskarzinom befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der T4-Kategorie. 7.3% dieser Tumoren wurden aber noch reseziert, wobei all diese Resektionen nur als palliativ anzusehen sind, im Gegensatz zu 62% der Resektionen in der T3-Kategorie. Lediglich zwei Tumoren konnten der T2-Kategorie zugeteilt werden, wobei in einem Fall bereits Lymphknotenmetastasen gefunden wurden. Ein "Frühkarzinom" im Stadium T1N0M0 haben wir nicht beobachtet.

Nur 24% der Pankreaskarzinome befanden sich zum Zeitpunkt der Operation in einem gut resezierbaren T2-3N0-1M0-Stadium (n=67). In 8 Fällen mußte aber trotz des frühen Stadiums infolge hohen Alters bzw. schlechten Allgemeinzustandes des Patienten von einer Resektion Abstand genommen

werden, darunter ein Patient im T2N0M0-Stadium.

Fernmetastasen lagen bereits in 35% der Fälle vor. Hiervon erfolgte bei einem Patienten die Resektion des Primärtumors und der Bauchdeckenmetastase. Genau die Hälfte der Patienten, bei denen das Pankreaskarzinom reseziert wurde, wiesen einen Befall der Lymphknoten auf. Insgesamt war bei 86% der Pankreaskarzinompatienten ein T4-Stadium eingetreten und/oder eine lymphogene oder eine Fernmetastasierung haben bereits stattgefunden.

Unter den periampullären Karzinomen beobachteten wir ein Carcinoma in situ des distalen Ductus choledochus. Wir hatten keine Patienten in der T1-Kategorie. Insgesamt befanden sich 80% der Patienten in einem gut resezierbaren Tis-3N0-1M0-Stadium, also in den Stadien 0, II und III. Von den 5 Tumoren im Stadium IV (20%) wurden drei reseziert, zwei davon gehörten der T4-Kategorie ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen an, einer wurde retrospektiv als Stadium IV eingestuft, als bei einer Nachbefundung ein Rundherd in der Lunge erkannt wurde. Eine Fernmetastasierung lag in 2 Fällen vor, eine Lymphknotenmetastasierung in 7 Fällen (28%).

3.8 Histopathologische Befunde

In insgesamt 80.4% (n=246) der Fälle wurde eine histologische Untersuchung vorgenommen. Davon waren 75% Adenokarzinome.

Bei den Pankreaskarzinomen handelte es sich in 58% um Adenokarzinome, unter Ausschluß der Fälle mit fehlender Histologie in 74% (Tab.5). Nur 3% dieser Adenokarzinome waren gut (Grading I), 40% waren mäßig (GII) und 45% schlecht differenziert (GIII), sonst war kein Differenzierungsgrad angegeben. Tubulär aufgebaut waren 9, papillär 13 und tubulopapillär 3 Adenokarzinome. Duktalen Ursprungs waren 10 Adenokarzinome, bei allen anderen fehlten die Angaben hierzu. Bei 39 Patienten (14%) lautete die histologische Diagnose "Karzinom" ohne weitere Differenzierung mit der Ausnahme von 3 großzelligen pleomorphen und einem spindelzelligem Karzinom. In 60 Fällen wurde keine Biopsie entnommen (21.4%) und in 15 Fällen (5.3%) konnte kein maligner Tumor im Biopsiematerial gefunden werden, wobei der intraoperative makroskopische Befund, der spätere klinische Verlauf und die Überlebenszeit nach der Operation eindeutig für ein Pankreaskarzinom sprachen. Beim

geringsten Zweifel an der Diagnose wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen (4.7%). Vier Karzinome (1.4%) haben ihren Ursprung vom endokrinen Pankreas genommen (Tab.5). Anzumerken ist, daß bei allen resezierten Patienten eine positive Histologie vorlag.

Tab. 5: Histologie beim Pankreaskarzinom:

	n	%	durchgeführte Histologie	davon reseziert
Adenokarzinom, davon:G1 3% G2 40% G3 45%	163	(58.0%)	73.8%	61
Karzinom	39	(13.9%)	17.6%	3
Endokrin	4	(1.4%)	1.8%	2
Negative Histologie	15	(5.3%)	6.8%	0
Keine Histologie	60	(21.4%)	-	0
Gesamt	281	(100%)	100%	66

Die Papillenkarcinome waren zu 100% Adenokarcinome mit überwiegend papillärem Bautyp. Mäßig zu niedrig differenzierte Karzinome standen im Verhältnis von 1:1 zueinander. Im distalen Choledochus fanden wir 5 Adenokarcinome und ein Carcinoma in situ, die auch reseziert wurden und zwei tubulopapilläre Karzinome, wo nur eine Umgehungsanastomose angelegt wurde.

3.9 Lymphknoten-Staging

Bei 61 Patienten mit einem Pankreasadenokarcinom und 23 Patienten mit einem Adenokarcinom der periampullären Region wurden nach einem resezierenden Operationsverfahren insgesamt 263 Lymphknotengruppen untersucht. Davon zeigten 48 einen Karzinombefall (18%).

Beim Pankreaskarcinom zeigten 22% der untersuchten Lymphknotenstationen Formationen des Tumors. Bei den Pankreaskopfkarcinomen waren in der T2- und der T3-Kategorie 20% bzw. 19% und in der T4-Kategorie 31% der Lymphknotengruppen befallen. Insgesamt ergab sich ein Karzinombefall in 20% der untersuchten Lymphknotenstationen (Tab. 6).

Die Karzinome im Pankreaskorpus und -schwanz wiesen in der T3-Kategorie in 44% und in der T4-Kategorie in 33% Formationen des Tumors in den untersuchten Lymphknotengruppen auf. Die Patientenzahlen sind in den jeweiligen Kategorien aber sehr gering. Insgesamt waren bei dieser Karzinomlokalisierung 40% der Lymphknotengruppen positiv (Tab. 8).

Tab. 6: Befall der Lymphknotenstationen beim Pankreaskarzinom:

	T2	T3	T4	Gesamt
Kopf	20%	19%	31%	20%
Korpus/Schwanz	-	44%	33%	40%
Gesamt	20%	21%	32%	22%

Bei den Karzinomen der periampullären Region waren von den 82 untersuchten Lymphknotengruppen nur 8 (9.8%) metastasiert. Der Unterschied zum Adenokarzinom des Pankreas grenzte an die statistische Signifikanz ($p=0.058$). Beim Carcinoma in situ waren definitionsgemäß keine Lymphknotenmetastasen zu finden. Auch bei beiden Patienten in der T4-Kategorie waren die Lymphknoten negativ. In der T2- und der T3-Kategorie waren jeweils 11% der untersuchten Lymphknotengruppen vom Karzinom befallen.

In Bezug auf die Patientenzahlen hatten 30% der resezierten periampullären Karzinome lymphogen metastasiert. Dagegen waren es 50% der resezierten Pankreaskarzinome. Der Unterschied war nur tendenziell, jedoch statistisch nicht signifikant nachweisbar ($p=0.10$).

3.10 Postoperative Komplikationen

Die Gesamtkomplikationsrate der resezierenden Operationsverfahren betrug 43.8%. Nach der Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA) traten Komplikationen in 28% auf, nach einer BDA mit Gastroenteroanastomose (GE) in 36.4% und nach einer GE in 21%. Die Gesamtkomplikationsrate nach palliativen Eingriffen betrug damit 28.3%. Nach einer explorativen Laparotomie betrug diese Rate 7.7%.

3.10.1 Operationsspezifische Komplikationen

Tabelle 7 enthält eine Übersicht der nach den Operationsverfahren aufgelisteten operationsspezifischen Komplikationen. Am höchsten lag die Komplikationsrate bei den Resektionen mit 28%. Blutungen traten mit 11% am häufigsten auf, gefolgt von den Nahtinsuffizienzen und den Fistelbildungen in 7.8% bzw. 6.7%. Die Nahtinsuffizienz betraf in 2 Fällen die Pankreatikojejunostomie, in einem Fall die Gastroenteroanastomose und in 4 Fällen die biliodigestive Anastomose. Bei den Fisteln handelte es sich in einem Fall um eine pankreokutane Fistel nach einer Pankreaslinksresektion, in den übrigen Fällen um Gallefisteln. Eine Cholangitis beobachteten wir in 4 Fällen (4.5%). In je 2 Fällen entwickelte sich eine Pankreatitis bzw. ein intraabdomineller Abszeß. Eine Relaparotomie mußte in 6 Fällen wegen einer Blutung durchgeführt werden und in je einem Fall wegen einer Nahtinsuffizienz bzw. wegen einer hämorrhagischen Pankreatitis.

Tab. 7: Operationsspezifische Komplikationen, nach Operationsverfahren eingeteilt (Mehrfachnennung möglich):

Komplikation	Resektion (n=89)	BDA (n=111)	BDA+GE (n=22)	GE (n=19)	PL (n=65)
-Blutung	10	6	2	2	1
-Nahtinsuffizienz	7	5	2	0	0
-Fistelbildung	6	2	0	0	2
-Cholangitis	4	2	0	0	1
-Pankreatitis	2	2	0	0	0
-Abszeß	2	0	1	0	0
-Keine	65	94	18	17	62

Bei 15% der palliativ behandelten Patienten entwickelten sich operationsspezifische Komplikationen. Blutungen waren hier ebenfalls die häufigste Komplikation (6.5%), gefolgt von den Anastomoseninsuffizienzen (4%) und den Fistelbildungen (1.3%). In der Untergruppe der biliodigestiven Anastomose (BDA) mit Gastroenteroanastomose (GE) lag die Komplikationsrate mit 18% höher als bei der alleinigen BDA mit 15.3% bzw. der alleinigen GE mit 10.5%. Eine Relaparotomie erfolgte in 3 Fällen zur Blutstillung und in je 1 Fall wegen einer Nahtinsuffizienz bzw. einer Pankreatitis.

Bei 2 probelaparotomierten Patienten kam es zu einer Fistelbildung. Ein anderer Patient entwickelte eine Cholangitis und ein Ulcus ventriculi Forrest IIb. Somit betrug die Komplikationsrate bei den Probelaparotomien 4.6%.

3.10.2 Allgemeine postoperative Komplikationen

Allgemeine postoperative Komplikationen traten in 49 Fällen auf (16%). Am häufigsten waren die Pneumonien (6.8%), gefolgt von den anderen Infektionen wie Harnwegsinfekte, Bronchitiden, usw. (5.5%). Kardiale Komplikationen wie Herzinfarkte oder Herzrhythmusstörungen kamen in 2.6% der Fälle vor. Tabelle 8 gibt die allgemeinen postoperativen Komplikationen wieder.

Tab. 8: Allgemeine postoperative Komplikationen (Mehrfachnennung möglich):

Komplikationsart	Alle Patienten (n=306)	
	n	%
-Pneumonie	21	6.8
-Infekt (Harnwegsinfekt, Bronchitis...)	17	5.5
-Herzinfarkt, Rhythmusstörungen	8	2.6
-Wundheilungsstörungen	5	1.6
-Lungenembolie	3	0.9
-sonstige	3	0.9
-Keine	257	83.9

3.11 Kliniksletalität und Todesursachen

Die Kliniksletalität hing eindeutig vom Operationsverfahren ab. Sie lag nach den Resektionen mit 6.7% am niedrigsten (Tab. 9). Sie betrug nach alleiniger biliodigestiver Anastomose 13.5%, nach biliodigestiver Anastomose mit Gastroenteroanastomose 22.7% und nach alleiniger Gastroenteroanastomose 26.3%. Daraus ergab sich eine Kliniksletalität nach palliativen Eingriffen von 16.4%. Von den probelaparotomierten Patienten starben 17% in der Klinik. Die Gesamtsletalität lag somit bei 14%.

Nach einer Resektion verstarben nur 2 Patienten im zweiten Zeitraum der

Studie (1984-1998), woraus sich eine Letalitätsquote von 2.7% für diesen Zeitraum ergibt: Eine Patientin verstarb am 34. postoperativen Tag an den Folgen ihres Tumorleidens, der andere Patient verstarb trotz operativer Blutstillung und Tamponade an diffusen abdominellen Blutungen. Im ersten Studienzeitraum (1969-1983) verstarben zwei Patienten am septisch-toxischen Herz-Kreislaufversagen infolge einer Nahtinsuffizienz der Gastroenteroanastomose, in einem Fall nach Relaparotomie mit Übernähung dieser Anastomose, im anderen Fall bei konservativer Therapie. All diese Patienten hatten sich einer Whipple-Operation unterzogen und der Pankreasrest wurde in den Magen implantiert. Zwei weitere Patienten, die eine Pankreatikojejunostomie als Rekonstruktion nach der Whipple-Operation hatten, überlebten den zweiten Eingriff nicht, der in einem Fall wegen einer massiven Nachblutung aus dem Pankreasrest, im anderen Fall wegen einer hämorrhagischen Pankreatitis des Restpankreas durchgeführt wurde. Hier kam außerdem eine Enterocolitis necroticans hinzu. Die Letalitätsquote für die Jahre 1969-1983 betrug damit 23.5%. Nach einer totalen Pankreatektomie oder einer Pankreaslinksresektion hatten wir keinen Todesfall zu beklagen.

Tab. 9: Klinikletalität in Abhängigkeit vom operativen Eingriff:

Operationsverfahren	Patienten		davon gestorben	
	n	%	n	%
Resektion	89	29.1	6	6.7
BDA	111	36.3	15	13.5
BDA mit GE	22	7.2	5	22.7
GE	19	6.2	5	26.3
PL	65	21.2	11	16.9

Bei den Palliativoperationen waren die Blutungen die häufigste Todesursache in der Klinik (n=5), gefolgt von den Nahtinsuffizienzen und der Tumorkachexie in je 4 Fällen. Darunter war nur ein Patient wegen einer Nahtinsuffizienz relaparotomiert worden, alle anderen wurden konservativ behandelt. Drei Patienten verstarben an respiratorischer Insuffizienz bei massiver Pneumonie, zwei an dekompensierter biventrikulärer Herzinsuffizienz und 2 weitere an fulminanter Lungenembolie. 2 Patienten verstarben im Aufwachraum an den Folgen der Operation. In je einem Fall war die Todesursache eine exazerbierte therapierefraktäre Bronchitis, ein septisch-toxischer Schock bei Cholangitis und eine hämorrhagische Pankreatitis, im letzten Fall trotz operativen

Zweiteingriffes.

Erhebliche Tumorkachexie war bei den probelaparotomierten Patienten die häufigste Todesursache in der Klinik (n=7). 2 Patienten verstarben an massiver Pneumonie, einer an den Operationsfolgen und ein anderer infolge seiner Nahrungsverweigerung.

3.12 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach Resektion

In den folgenden Abschnitten über die Überlebensraten werden nur noch die resezierten Patienten berücksichtigt. In den nächsten Tabellen werden die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung dieser Patienten, getrennt nach Pankreas- und periampullären Karzinomen, zusammengestellt.

Tab. 10a: TNM-Klassifikation der resezierten Pankreaskarzinome:

TNM-Klassifikation	n	%
T2N1M0	1	1.5
T3N0M0	25	37.9
T3N1Mo	27	40.9
T3N0M1	1	1.5
T4N0M0	7	10.6
T4N1M0	4	6.1
T4N1M1	1	1.5
Gesamt	66	100.0

Tab. 10b: Stadieneinteilung der resezierten Pankreaskarzinome:

Stadieneinteilung	n	%
Stadium II	25	37.9
Stadium III	28	42.4
Stadium IVa	11	16.7
Stadium IVb	2	3.0
Gesamt	66	100.0

Tab. 11a: TNM-Klassifikation der resezierten periampullären Karzinome:

TNM-Klassifikation	n	%
T0N0M0	1	4.3
T2N0M0	5	21.7
T2N1M0	3	13.1
T3N0M0	8	34.8
T3N1M0	3	13.1
T3N1M1	1	4.3
T4N0M0	2	8.7
Gesamt	23	100.0

Tab. 11b: Stadieneinteilung der resezierten periampullären Karzinome:

Stadieneinteilung	n	%
Stadium 0	1	4.3
Stadium II	13	56.5
Stadium III	6	26.1
Stadium IV	3	13.1
Gesamt	23	100.0

3.13 Überlebenszeiten

Bei 294 von 306 Patienten (96%) konnten das Todesdatum und die Todesursache ermittelt werden, in 12 Fällen (4%) sind vom Landeseinwohnermeldeamt keine Rückläufe eingegangen und die Hausärzte konnten keine Auskunft mehr geben. Diese wurden in den folgenden Berechnungen nur bis zu einem bestimmten Zeitpunkt, in der Regel einer Nachsorgeuntersuchung entsprechend, beobachtet.

Die errechnete 5-Jahresüberlebensrate nach Resektion lag bei Patienten mit einem periampullären Karzinom bei 34.3%, bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom bei 10% (Abb.6). Bei den ersteren betrug die mittlere Überlebenszeit 88 Monate, bei den letzteren nur 29 Monate. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.05$).

Kumulative Überlebensrate

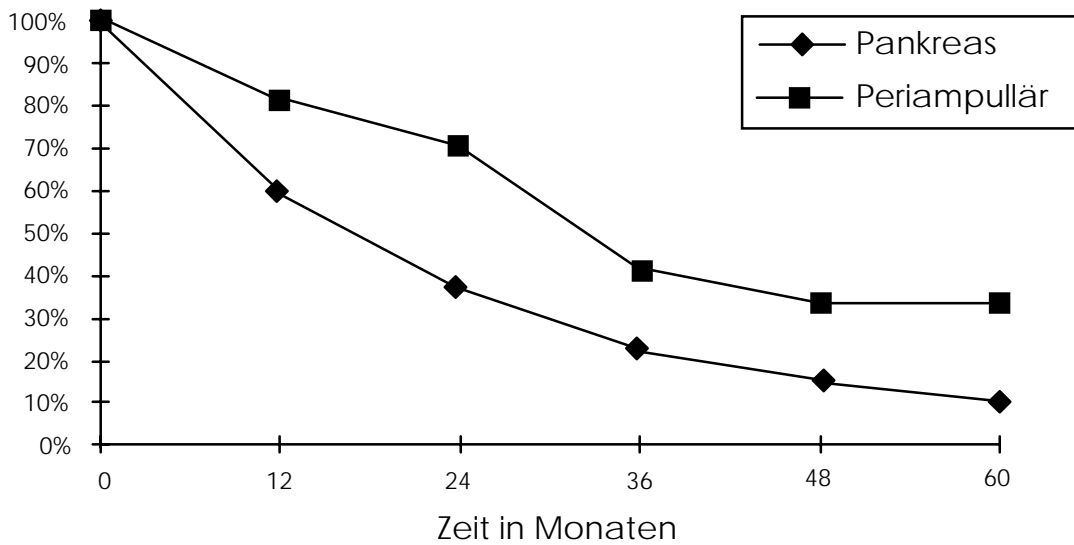


Abb.6: Die Überlebenskurven beim resezierten Pankreas- und periampullärem Karzinom unter Einschluß der Klinikletalität.

3.13.1 Überlebenszeiten beim Pankreaskarzinom

Beim Gruppenvergleich nach der Stadieneinteilung bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Stadien II und III nach einer Resektion ($p < 0.05$), bei einer medianen Überlebenszeit von 24 Monaten im Stadium II und nur 10 Monaten im Stadium III. Die 1- und 5-Jahresüberlebensraten im Stadium II betragen 83% bzw. 13%. Im Stadium III betrug die 1-Jahresüberlebensrate 48%. Keiner der Patienten in diesem Stadium überlebte 5 Jahre. Im Stadium IVa betrug die mediane Überlebenszeit 8 Monate, im Stadium IVb nur noch 0.03 Monate.

Anzumerken ist, daß die Anzahl der Patienten in diesen beiden Stadien mit 11 bzw. 2 sehr klein war. Erwähnenswert ist einer der beiden Patienten im Stadium IVb (T2N0M1) mit einer isolierten Bauchdeckenmetastase, die mitreseziert wurde. Dieser Patient überlebte 243 Monate nach einer kurativen Resektion (Abb. 7).

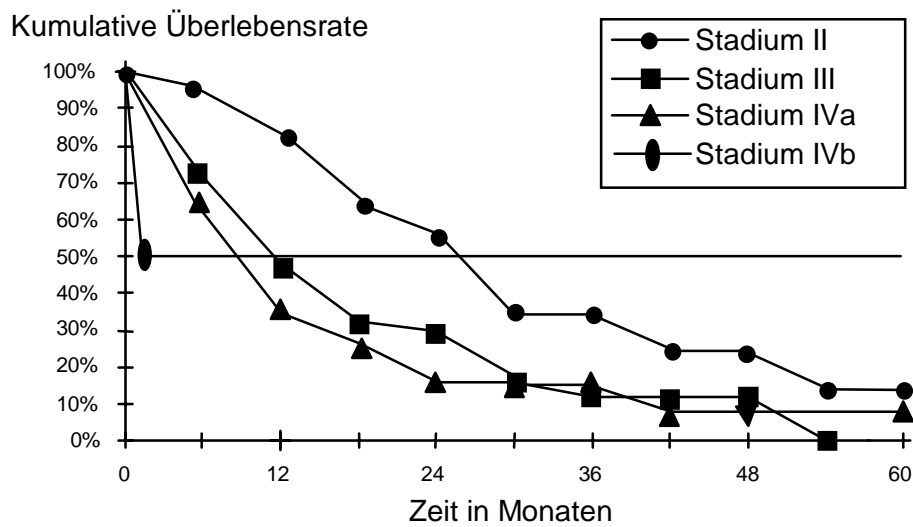


Abb. 7: Die stadienabhängigen Überlebenskurven beim resezierten Pankreaskarzinom

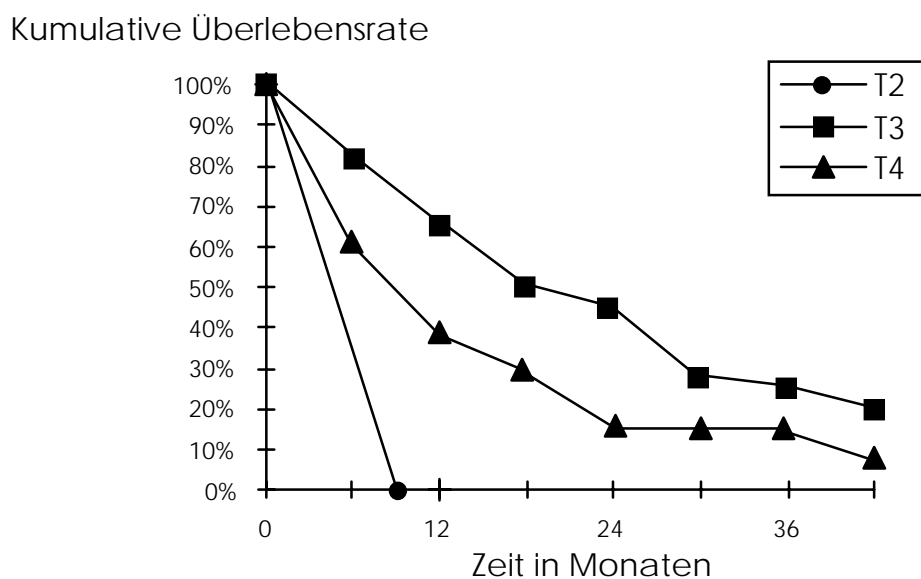


Abb.8: Die Überlebenskurven nach den T-Kategorien beim resezierten Pankreaskarzinom.

Abb.8 zeigt die kumulativen Überlebensraten der Patienten mit einem resezierten Pankreaskarzinom der Kategorien T2-T4. Der Patient in der T2-Kategorie, der befallene Lymphknoten parapankreal aufwies, verstarb 9 Monate

später an Tumorrezidiv. In der T3- bzw. in der T4-Kategorie betragen die kumulativen Überlebensraten jeweils 67% bzw. 33% nach 1 Jahr, nach 2 Jahren 43% bzw. 17%. Insgesamt überlebten 25% der Patienten in der T3-Kategorie, aber keiner in der T4-Kategorie. Die mediane Überlebenszeit war in der T3-Kategorie 19 Monate, in der T4-Kategorie 7 Monate. Dieser Vergleich ist statistisch nicht signifikant. Auch hatten die Patienten der T4-Kategorie nach der Resektion keine signifikant längere Überlebenszeit als die palliativ behandelten Patienten.

Nach einer Resektion eines Pankreaskarzinoms ohne Lymphknotenmetastasen überlebten insgesamt 27% der Patienten bei einer medianen Überlebenszeit von 23 Monaten. Die 1-, 2-, und 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 75%, 46% bzw. 20%. Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen betragen diese Zahlen jeweils 44%, 28% und 0% (Abb. 9). Die mediane Überlebenszeit war hier nur 10 Monate. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.05$).

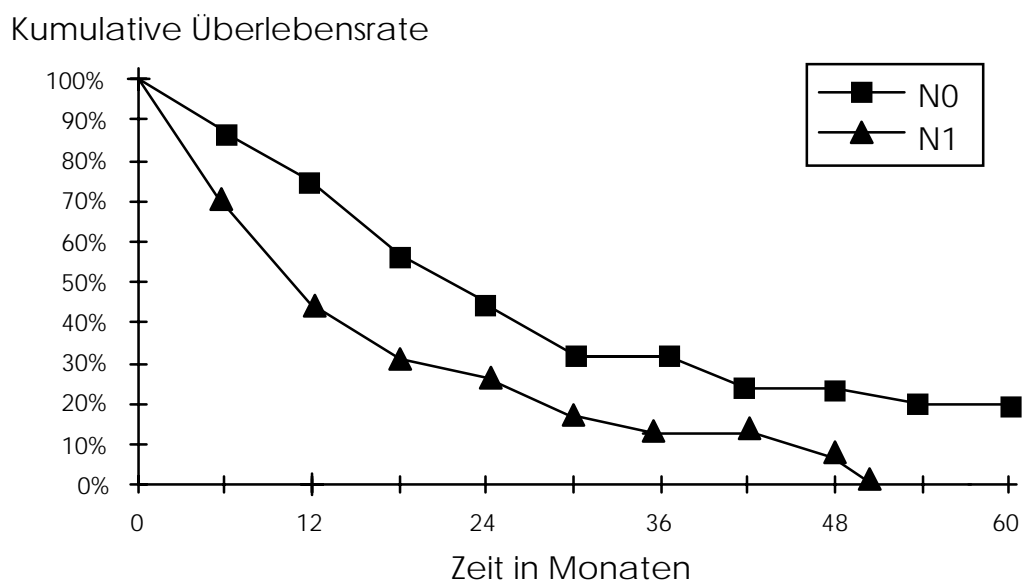


Abb.9: Die Überlebenskurven beim resezierten Pankreaskarzinom mit bzw. ohne Lymphknotenmetastasen.

Der Vergleich der Gruppe der Resektionen beim Pankreaskarzinom zu den nicht resezierenden Operationsverfahren zeigt einen hoch signifikanten Unterschied ($p = 0,0000$) bei einer mittleren Überlebenszeit von 29 Monaten bei den ersteren bzw. 8 Monaten bei den letzteren.

Von 20 kurativ resezierten Patienten mit einem Pankreaskarzinom lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes noch 9 Patienten (45%). Die 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten betragen jeweils 90%, 70%, 52% und 28%. Der Mittelwert für die Überlebenszeit nach kurativen Eingriffen lag bei 63 Monaten. Von den insgesamt 46 palliativ resezierten Patienten, also bei denen noch ein Residualtumor vorhanden war, lebten zum Zeitpunkt der Umfrage nur noch 4 Patienten (8.7%), bei einer höchsten Überlebenszeit von 78 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit betrug 17 Monate. Bei diesen Patienten betragen die 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten jeweils 47%, 25%, 12% und 4% (Abb. 10). Von den 215 nicht resezierten Pankreaskarzinompatienten überlebten nur 12 (5.6%) Patienten bei einer mittleren Überlebenszeit von 8 Monaten. Der Vergleich mit der Gruppe der kurativen bzw. palliativen Resektion sowie dieser beiden Gruppen untereinander war jeweils statistisch hoch signifikant ($p=0.0000$, $p=0.0000$ bzw. $p=0.0006$).

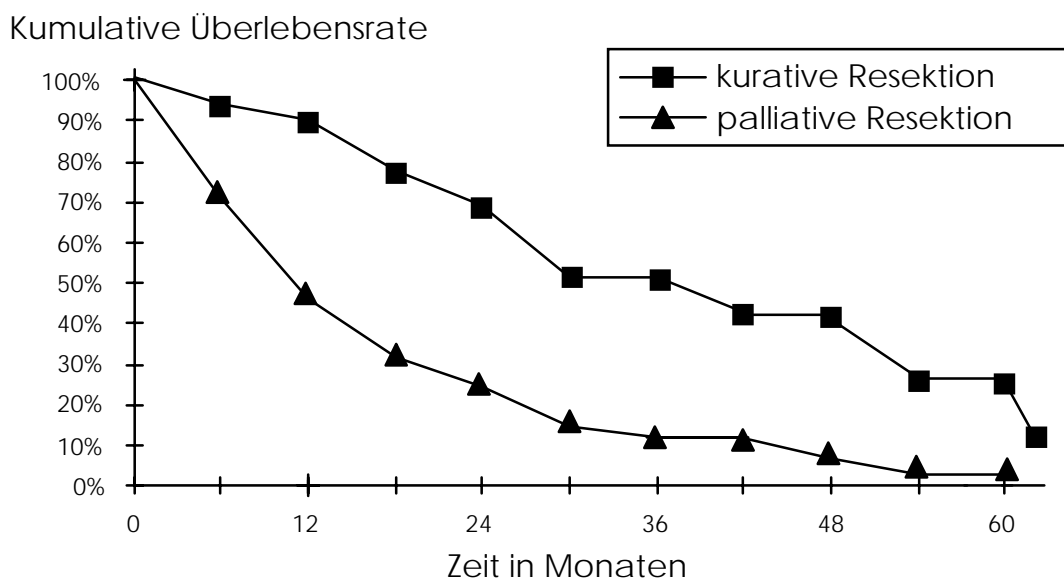


Abb. 10: Die Überlebenskurven beim kurativ bzw. palliativ resezierten Pankreaskarzinom

Beim Vergleich der operativen Therapieformen beim Pankreaskarzinom zeigt sich, daß die mediane Überlebenszeit nach der Resektion 16 Monate betrug. Wurde nur eine Gastroenteroanastomose durchgeführt, so belief sich die mediane Überlebenszeit auf 3 Monate. Nach einer biliodigestiven Anastomose betrug die mediane Überlebenszeit 6 Monate, nach biliodigestiver und gastrointestinaler Anastomose 7 Monate. Die Unterschiede dieser Untergruppen

der Umgehungsanastomosen zu den resezierenden Verfahren sind jeweils statistisch hoch signifikant ($p \leq 0.0005$). Bei allen Palliativoperationen zusammen war die mediane Überlebenszeit wie bei den Probepancreotomien gleich 5 Monate. Der Vergleich der letzten beiden Gruppen mit der der resezierten Pankreaskarzinome ist erwartungsgemäß jeweils statistisch hoch signifikant ($p=0.0001$ bzw. $p=0.0000$)

Nach einer partiellen Duodenopancreatektomie überlebten insgesamt 21% der Patienten, nach einer totalen Pancreatektomie 17%. Die mediane Überlebenszeit betrug bei den ersteren 18 Monate, bei den letzteren 8 Monate. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten sowie die Tumorlokalisation hatten keinen Einfluß auf die kumulativen Überlebensraten. Die Einteilung nach dem histologischen Typ des Tumors ergab zu geringe Patientenzahlen in den Vergleichsgruppen des Adenokarzinoms, so daß die statistische Signifikanz nicht getestet werden konnte.

3.13.2 Überlebenszeiten beim periampullären Karzinom

Der einzige Patient mit einem Carcinoma in situ (Stadium 0), ausgehend vom Ductus choledochus, lebte noch 70 Monate nach der Resektion.

Im Stadium II betrug die kumulative Überlebensrate nach 1 Jahr 85%, nach 2 Jahren 75% und nach 3 Jahren 38%. Die medianen Überlebenszeiten waren im Stadium II und III fast identisch (35 Monate bzw. 36 Monate), im Stadium IV lag sie bei 24 Monaten. Kein Patient in diesem Stadium überlebte am Ende des Beobachtungszeitraumes (Abb.11). Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten in den einzelnen Stadien konnten keine statistischen Tests angewandt werden.

Die mittlere Überlebenszeit in der T2-Kategorie betrug 138 Monate und war damit deutlich länger als in den höheren Kategorien. In der T3- bzw. T4-Kategorie betrug sie nur 24 bzw. 20 Monate. Die medianen Überlebenszeiten lagen jeweils bei 172, 25 und 16 Monaten. Auch hier konnte die statistische Signifikanz aufgrund der geringen Patientenzahlen in den jeweiligen Kategorien nicht geprüft werden. In Abbildung 12 sind die Überlebenskurven dargestellt.

Kumulative Überlebensrate

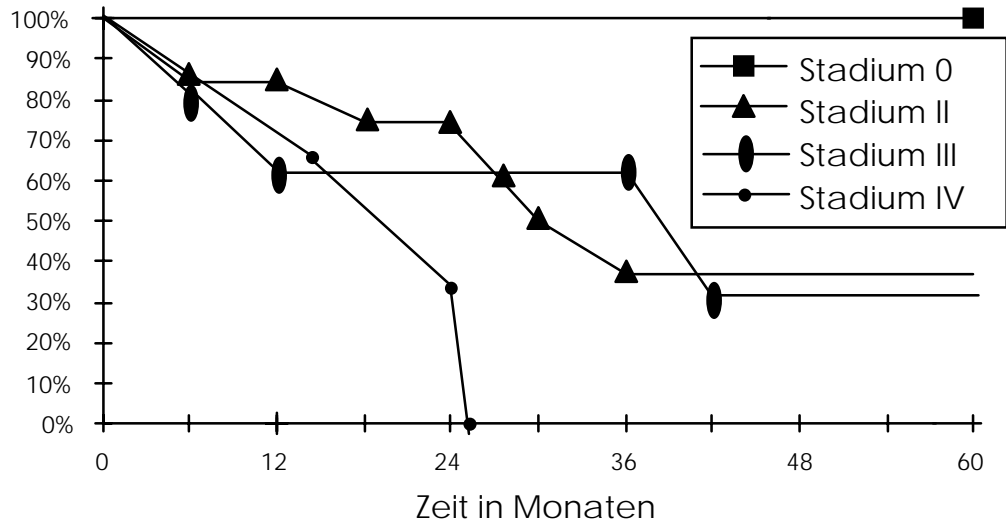


Abb.11: Die stadienabhängigen Überlebenskurven beim resezierten periampullären Karzinom

Kumulative Überlebensrate

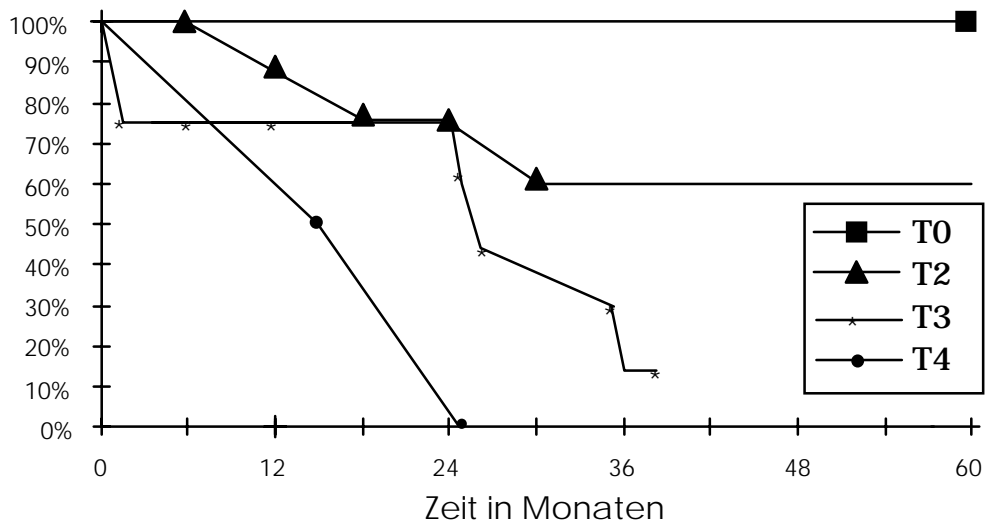


Abb.12: Die Überlebenskurven nach den T-Kategorien beim resezierten periampullären Karzinom

Der Vergleich der Operationsverfahren ergab folgende Zahlen: Die mittlere Überlebenszeit bei den nicht resezierten Patienten betrug 4 Monate. Es bestand ein signifikanter Unterschied zur Resektion. Die Patientengruppe mit einer

kurativen Resektion hatte eine mittlere Überlebenszeit von 94 Monaten. Bei den palliativ resezierten Patienten betrug die mittlere Überlebenszeit 60 Monate. Zwischen diesen beiden Gruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei den resezierten lymphknotenmetastasenfreien Patienten betragen die 1- und 5-Jahresüberlebensraten jeweils 88% und 36%, bei Lymphknotenbefall 69% bzw. 26%. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

3.14 Krankenhausaufenthalt

Die Abbildung 13 gibt einen Überblick über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Abhängigkeit vom Operationsverfahren.

Im Hinblick auf die mittlere Aufenthaltsdauer der operierten Patienten in der Klinik ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Resektionen einerseits und den Palliativverfahren bzw. den Probelaparotomien andererseits. So betrug die durchschnittliche Liegedauer bei den resezierten Patienten 46.5 Tage, die palliativ behandelten verblieben im Mittel 33.5 Tage und die probelaparotomierten Patienten 35 Tage in der Klinik. (Abb.13).

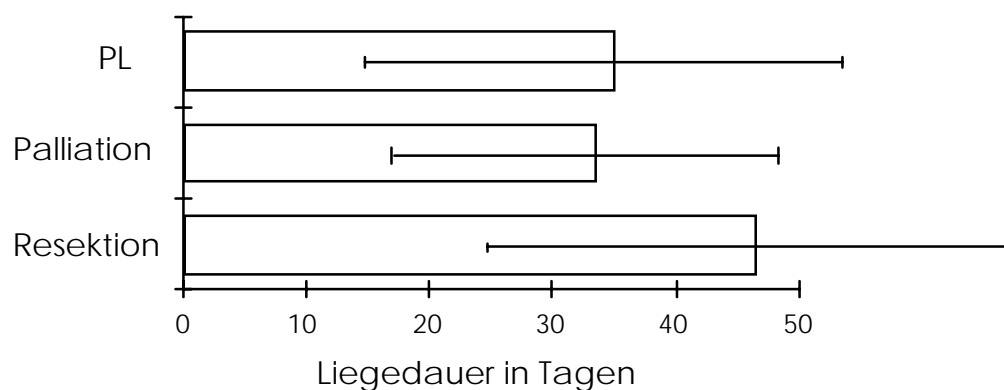


Abb.13: Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei den verschiedenen Operationsverfahren (Mittelwert und Variationsbreite).