

#### 4. Diskussion

Das größte Problem in der chirurgischen Behandlung des Pankreaskarzinoms stellt auch heute noch die Tatsache dar, daß 80-99% der Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium ihres Leidens diagnostiziert werden [27,36,40,68,86,87,102]. Im eigenen Krankengut hatte der Pankreastumor in 86% der Fälle bereits benachbarte Organe oder große Gefäße infiltriert bzw. lymphogen oder hämatogen metastasiert. Dagegen lag bei den periampullären Karzinomen nur in 20% ein Stadium IV vor und Lymphknotenmetastasen wurden in 28% gefunden. Es ist daher nicht überraschend, daß sich auch die Resektionsraten von periampullären und Pankreaskarzinomen deutlich unterscheiden. In der Literatur werden für das Pankreaskarzinom Zahlen von 10-28.1% angegeben [9,27,31,42,47,71,91,96]. Unsere Resektionsrate liegt bei 23.5%. Die Resektionsraten für die periampullären Karzinome betragen dagegen 86%-91% [10,71]. Im eigenen Krankengut konnten alle Patienten mit einem Papillenkarzinom und 6 von 8 mit einem Karzinom des distalen Ductus choledochus einer Resektion unterzogen werden (92%).

Das Pankreaskarzinom gehört zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Deshalb unterscheiden sich Mortalitäts- und Inzidenzraten nur unwesentlich [55]. Ein Anstieg ist weltweit zu verzeichnen [3,15,19,55,99,92]. Männer sind vom Pankreaskarzinom häufiger betroffen als Frauen. In Ländern mit relativ seltenem Vorkommen beträgt das Verhältnis etwa 2:1, in Ländern mit höherer Inzidenz ist das Überwiegen des männlichen Geschlechts wesentlich weniger ausgeprägt. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt in der 7. und 8. Dekade. Die Angaben über das Durchschnittsalter und die Geschlechtsverteilung in der Literatur entsprechen unseren Ergebnissen. Das Durchschnittsalter wird zwischen 57 und 66 Jahren angegeben. Die Verteilung zwischen Männern und Frauen geht von 1.06 bis 2.5. Der mediane Wert liegt bei 1.46 (Tab.12). Im eigenen Krankengut beträgt das Durchschnittsalter 64 Jahre, in der Gruppe der Pankreaskarzinome etwas höher als in der der periampullären Karzinome (64 vs 62 Jahre). Das Männer-Frauen-Verhältnis liegt bei 1.1, unter den periampullären Karzinomen mehr zugunsten der Männer als bei den Pankreaskarzinomen (1.8 vs 1.05).

Tab. 12: Alters- und Geschlechtsverteilung:

Autor	Jahr	n	Durchschnitts- alter	m/w	Land
Bittner [7]	1988	186	65	1.2	Deutschland
Böttger [10]	1989	32	58.3	1.46	Deutschland
Brooks [14]	1989	48	-	1.5	USA
Edis [27]	1980	162	60	1.7	USA
Funovics [31]	1989	783	64	1.3	Österreich
Graf [41]	1990	70	-	1.06	Schweiz
Gudjonsson [44]	1978	100	66	1.3	USA
Gudjonsson [43]	1987	196	62.8	1.06	USA
Hollender [46]	1980	147	64	2.1	Frankreich
Palazzo [77]	1993	64	64	2.2	Frankreich
Tred [96]	1985	501	63	1.2	Deutschland
Trede [97]	1990	118	57	1.4	Deutschland
Tsuchyia [98]	1986	106	59.8	2.1	Japan
Uthma [99]	1991	111	62.3	2.5	Libanon
Van Heerden [100]	1987	89	60	1.5	USA

Ein Grund für die deprimierenden Ergebnisse beim Pankreaskarzinom ist sicherlich, daß die Symptomatik anfangs sehr vage und unspezifisch ist. Häufig waren nur Symptome, wie Abgeschlagenheit und Leistungsknick, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz oder Diarrhoe vorhanden, die sowohl von den Patienten, als auch von den behandelnden Ärzten über mehr oder weniger lange Zeit verschleppt werden.

Die bei der Anamneseerhebung hervortretende Symptomtrias "Gewichtsverlust, Oberbauchschmerzen und Ikterus" wurde in der Literatur ebenfalls durchgehend beschrieben. Die Angaben über die Häufigkeit schwanken etwas, wie in Tabelle 13 zu ersehen ist. Diese Unterschiede haben ihre Ursache wahrscheinlich zum Teil darin, daß jede Studie eine anders zusammengestellte Patientengruppe umfaßt. Manche Gruppe umfaßt nur Pankreaskarzinome, andere Pankreas- und periampulläre Karzinome oder nur Papillenkarzinome.

Die Ursache für die an erster Stelle rangierende Gewichtsabnahme ist größtenteils in der Verdauungsinsuffizienz durch Gangokklusion und

allgemeiner Tumorkachexie zu suchen. Der schmerzlose Ikterus, der oft als Kardinalsymptom des Pankreaskopfkarzinoms angesehen wird, tritt in der Tat bei nur rund einem Drittel der Patienten auf [91]. Diese Angabe trifft für unsere Patienten genau zu (35%). Die Zahlen unserer ikterischen Patienten liegen mit 70.7% für das Pankreaskopfkarzinom niedriger als bei Singh [91] mit 90%, für den Korpus-/ Kaudatumor im gleichen Bereich (6%). Bei den periampullären Karzinomen stellt sich der Verschlußikterus als alarmierendes Symptom häufiger und vor allem früher ein, als bei den Pankreaskarzinomen und deshalb ist meist eine frühere Diagnosestellung möglich.

Tab.13: Häufigkeit der Symptomtrias "Oberbauchschmerzen, Ikterus und Gewichtsverlust":

Autor	Jahr	n	Oberbauchschmerzen	Ikterus	Gewichtsverlust
Ceuterick [18]	1989	79	42%	70%	59%
Gall [33]	1986	143	78%	54%	89%
Gudjonsson [44]	1978	100	72%	24%	75%
Palazzo [77]	1993	64	25%	69%	31%
Trede [96]	1985	87	41%	68%	100%
Uthman [99]	1991	111	91%	58%	91%

Unter den Risikofaktoren scheint das Zigarettenrauchen als etabliert zu sein [26,29,35,45,75,103]. Alkohol, Kaffee und Nahrungsfette sind in dieser Hinsicht noch sehr umstritten [6,26,35,36,45,59,63,69,75]. Diabetes mellitus und ein gestörter Glucosestoffwechsel werden häufig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Pankreaskarzinoms ebenfalls festgestellt. Die Autoren sind sich aber noch nicht einig, ob der Diabetes zum Pankreaskarzinom prädisponiert oder ob er eine Folge der Tumorerkrankung anzusehen ist [28,29,54,79]. Die Rolle der chronischen Pankreatitis als prädisponierender Faktor kann zur Zeit noch nicht ausgeschlossen werden [29,69,103].

Die apparative Diagnostik wird im Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom stark diskutiert, inwieweit sie eine Frühdiagnose liefern kann und wie präzise sie ist. Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit den Untersuchungsmethoden US, CT, ERCP, Angiographie, FNP, EUS und NMR. Ein Vergleich ist schwierig, weil die Studien zur Evaluierung verschiedener Untersuchungsmethoden sehr

unterschiedlich gestaltet sind: Die Vorauswahl der Patienten, die Anzahl der Patienten sowie der Untersucher, die Wiederholungsmöglichkeit einer Untersuchung, die Sensitivitätskriterien, eine retrospektive oder prospektive Studie, die unterschiedlichen technischen Entwicklungsstadien einzelner Methoden, das Fehlen der histologischen Bestätigung der Diagnose oder das Fehlen der Korrelation mit dem intraoperativen Befund bei einigen Patienten usw.

Die Sonographie wird von den meisten Autoren als die Screeningmethode der Wahl bei der Diagnostik von Pankreaskarzinomen angesehen, aufgrund ihrer guten Ergebnisse, ihres hohen Wertes bei der Ausschlußdiagnostik sowie der Möglichkeit, sie risikofrei und nicht invasiv einzusetzen [12,53,66,73,86]. Pankreastumore sind ab einer Größe von 2 cm regelmäßig echographisch zu erkennen [33], mit moderneren Geräten sogar ab einem Durchmesser von 1.0-1.5 cm [73]. Die Sensitivität der US wird zwischen 40% und 76% angegeben [43,66,73,102], nach einer Literaturübersicht von Brambs sogar zwischen 80% und 90% [12]. Im eigenen Krankengut beträgt die Sensitivität 66%. Schwierigkeiten kann die Abgrenzung des Pankreaskarzinoms von den Tumoren der unmittelbaren Nachbarschaft bereiten. Die differentialdiagnostische Abgrenzung umschriebener entzündlicher Veränderungen vom Pankreaskarzinom kann sonographisch alleine nicht erfolgen, vor allem beim Fehlen von Verkalkungen. Die meist echoarmen Metastasen in der Leber weisen von vorn herein auf die Malignität einer Pankreasveränderung hin. Die US ist nicht geeignet, eine verbindliche Aussage zur Operabilität des Pankreaskarzinoms zu treffen: Lebermetastasen können zwar mit hoher Sensitivität festgestellt werden, im Falle einer Pfortaderinfiltration oder Lymphknotenbeteiligung weist die US dagegen große Lücken auf [33,73,86].

Pankreastumore sind computertomographisch nachweisbar, wenn sie einen Durchmesser von über 1.5 bis 2.0 cm aufweisen, zur Formveränderung der Drüse führen oder wenn es zur Infiltration von benachbarten Organstrukturen gekommen ist. Die Bilder sind reproduzierbar und weitgehend unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Ihre Trefferquote liegt zwischen 67% und 83% [43,73,102], bei kleinen Tumoren nur 42% [66], womit eine Frühdiagnose ebensowenig erreicht wird, wie mit der US. Die Sensitivität der CT beträgt in unserem Krankengut 76%. Besonders im Bereich des Pankreaskörpers und -schwanzes erlaubt sie eine bessere Beurteilbarkeit als die US. Niederau wertet

die CT als das beste bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Operabilität [73]. Nach einer Literaturübersicht berichtet Reznek über einen extrem hohen positiven prädiktiven Wert von 90-100% zur Beurteilung der Inoperabilität [86]. Die Infiltration der großen Gefäße ist der häufigste Indikator für die Inoperabilität des Tumors. Die ersten Berichte über die computertomographische Angiographie sind hoffnungsvoll [86], die Methode muß jedoch durch weitere Studien evaluiert werden.

Zusätzliche diagnostische Sicherheit bietet heute der Einsatz der Endosonographie, die einerseits kleine Tumore erkennen kann, andererseits Tumordinfiltration der großen Gefäße oder Lymphknotenmetastasen erfassen kann. Rösch gibt eine Sensitivität von 99% an, für Tumore kleiner als 3 cm von 100%, beide Angaben signifikant besser als die der US und CT [88]. Palazzo berichtet über eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 100% [77]. Außerdem konnte er in seiner Untersuchungsserie alle 7 Tumore, die kleiner als 25 mm im Durchmesser waren, mit der EUS nachweisen; dagegen war nur einer sonographisch und computertomographisch nachweisbar. Die EUS liefert jedoch keine Kriterien in der Differenzierung Tumor/Pankreatitis. In dieser Hinsicht gleicht sie nach Ansicht beider Autoren der US und der CT. Nach Reznek ist die EUS durch ihre Unfähigkeit der Leberbeurteilung limitiert [86]. Sie wird bei klinischem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom nach dem insuffizienten Einsatz der US und der CT empfohlen. Ein normaler Befund schließt einen Pankreastumor aus. Im anderen Fall muß eine ERCP angeschlossen werden. Im eigenen Krankengut wurde die EUS in 18% der Fälle eingesetzt, zunehmend in den 90iger Jahren und war in 83% positiv. Diese relativ neue Methode ist noch auf einige Referenzzentren beschränkt und muß sich in der Routinediagnostik noch behaupten.

Bei eindeutigem eingrenzbarem Befund am Pankreas kann eine computertomographisch oder (endo-) sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion das diagnostische Verfahren im Falle eines positiven zytologischen Tumornachweises erheblich abkürzen und Kosten einsparen [24,53]. Die FNP liefert positive zytologische Diagnostik von Tumorzellen in 50-100% [19,24,73], im eigenen Krankengut in 54%. Da die Komplikationsrate sehr niedrig ist, ist ein erneuter Versuch bei initial nicht repräsentativer Biopsie vertretbar. Dank ihrer hervorragenden Spezifität von 99% [73], vor allem in der Differenzierung der chronischen Pankreatitis, erspart sie heutzutage viele diagnostische Laparotomien.

Die ERCP hat sich als diagnostisch-therapeutisches Verfahren qualifiziert [43,53]. Die Erfahrungen des Untersuchers sind hier von erheblicher Bedeutung für das Untersuchungsergebnis. Nach einer Literaturzusammenstellung von 42 Studien errechnete Niederau eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 96% [73]. In unserem Patientenkollektiv beträgt die Sensitivität 76%. In Kombination mit einer Saugzytologie aus dem Ductus pancreaticus kann in annähernd 90% der Fälle zwischen Pankreatitis und Pankreastumor differenziert werden [53].

Die PTC bleibt aufgrund ihrer hohen Komplikationsrate von 2-3% nur einer ausgewählten Patientengruppe vorbehalten, nämlich sofern die Papille für die ERCP nicht zugänglich ist und bei unklaren Befunden der anderen Verfahren. Sie erlaubt eine präoperative Drainage der gestauten Gallenwege. Die Angaben über die Sensitivität schwanken zwischen 87.5% und 100% [43,102]. Im eigenen Krankengut brachte die PTC in 75% sichere Tumorphinweise und wurde in 4% der Fälle durchgeführt.

Die NMR wird bezüglich ihres Wertes in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms unterschiedlich beurteilt. Brambs, Niederau und Warshaw meinen, daß sie keine wesentlichen diagnostischen Verbesserungen im Vergleich zur CT bringt [12, 16,73,86,97,98,101,102]. Eine neuere Studie von Vellet zeigt dagegen die Überlegenheit der NMR bei der Erkennung der Tumormasse und der Einschätzung der Gefäßinfiltration im Vergleich zur CT [101]. Die Autoren sind sogar der Überzeugung, daß die NMR ein besseres Staging der "Frühkarzinome" des Pankreas liefern kann. Sood konnte mit dem Einsatz der NMR in Kombination mit Pektin-Kaolin als gastrointestinalem Kontrastmittel bessere Ergebnisse in der Diagnostik von Pankreastumoren, Lymphknoten- und Lebermetastasen erzielen, als mit der US, CT und/oder ERCP [92]. Der Stellenwert der NMR und ihre Bedeutung für die Diagnostik und das Staging des Pankreaskarzinoms können anhand der gegenwärtig verfügbaren Daten noch nicht endgültig festgelegt werden.

Vor der Ära der US und CT mit Kontrastmittelapplikation war die Angiographie das einzige sichere bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Pankreaskarzinomen [12,25,73,86]. Später wurde sie als die beste Methode zur exakten Beurteilung der Operabilität angepriesen. Ihre Sensitivität liegt bei 60-70% [73,86,102]. Sie war bei 60% unserer Patienten positiv. Durch selektive Verfahren oder durch die intraarterielle Injektion von Vasokonstriktoren

(Pharmakoangiographie) kann die Sensitivität auf 70-98% gesteigert werden [12,73]. Von einigen Autoren wird sie noch routinemäßig präoperativ angefordert. In den meisten Kliniken wird sie jedoch, wenn überhaupt, nur zur Erkennung von Anomalien viszeraler Arterien, insbesondere einer rechten Leberarterie eingesetzt, die das operative Management beeinflussen können [22,33,53].

Die Laparoskopie ermöglicht keinen direkten Einblick auf das retroperitoneal gelegene Pankreas. Sie erlaubt jedoch die Diagnose von Leber- und Bauchhöhlenmetastasen und die Probeentnahme unter Sicht. Einige Autoren berichten, daß auch kleine hepatische und peritoneale Metastasen, manchmal nur 1 mm groß, die in bis zu 20-40% der US und CT entgehen können, laparoskopisch nachweisbar sind [73]. Diese Ergebnisse müssen durch weitere prospektive Studien geprüft werden. In der Praxis wurde die Laparoskopie weitgehend durch die oben genannten Methoden ersetzt.

Die konventionellen Methoden (iv Galle, MDP) sind zur Diagnostik des Pankreaskarzinoms nur wenig hilfreich. Die konventionelle Kontrastmitteldarstellung der Gallenwege, die ohnehin nur beim anikterischen Patienten anwendbar ist, ergibt nur selten diagnostisch verwertbare Befunde. Die MDP kann über eine Ausweitung der duodenalen C-Schlinge auf einen Pankreaskopftumor hinweisen. In einer Untersuchungsserie von 140 Patienten fand Gudjonsson in 28% positive Tumorhinweise [43]. Ihre Aussagekraft kann durch hypotone Duodenographie oder Doppelkontrast gesteigert werden. Im eigenen Krankengut waren in 58% positive indirekte Tumorzeichen vorhanden. In der Literatur werden Zahlen zwischen 30% und 75% angegeben [43,44]. Die MDP hat ihre Bedeutung in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms zugunsten der oben genannten Methoden eingebüßt.

Trotz der aufgeführten zahlreichen diagnostischen Methoden ist das Ziel der Frühdiagnose noch nicht erreicht. Die Frühdiagnose beinhaltet die zuverlässige Erfassung und Diagnose von Tumoren mit einem Durchmesser kleiner als 1.5-2.0 cm. Unsere Apparate müssen also noch kleinere Auflösungen ermöglichen. Es müssen Risikogruppen definiert werden, die auch bei leisestem Verdacht und vagen Symptomen einem Screening unterzogen werden. Dazu sind alle Patienten älter als 60 Jahre mit unklaren Oberbauchbeschwerden oder therapieresistenten Erkrankungen anderer abdomineller Organe zu rechnen. Nach einer Literaturzusammenstellung meint Noy, daß Patienten mit einem neu

aufgetretenen aber atypischen Diabetes mellitus, d.h. bei fehlender familiärer Belastung, bei fehlendem Übergewicht und/oder bei der Notwendigkeit einer ungewöhnlich aggressiven Therapie mit schnell einsetzender Insulinabhängigkeit ebenfalls einer Pankreasdiagnostik zugeführt werden sollten, da man davon ausgehen muß, daß dies ein Erstsymptom eines okkulten Pankreastumors ist [76]. Eine weitere Charakterisierung der Risikogruppen ist unerlässlich, um zusammen mit den verbesserten Screeningverfahren und Behandlungsmöglichkeiten eine Frühdiagnose zu ermöglichen und die Überlebenszeiten zu verlängern.

Die Indikation zur Operation wird bei allen Pankreastumoren mit unklarer Diagnose bzw. bei allen Patienten mit operablen Pankreastumoren und/oder Stenosen im Gastrointestinaltrakt bzw. Gallenwegssystem gestellt.

Die endgültige diagnostische Klärung und die Methodenwahl erfolgen zumeist erst intraoperativ. Eine Sicherung der Diagnose gelingt nur durch eine Gewebentnahme und sie ist generell vor einer aggressiven Therapie zu fordern. Hierzu eignet sich wegen ihrer geringen Komplikationsrate die intraoperative Feinnadelbiopsie am besten. Dadurch wird ein standardisierter Vergleich der Patienten ermöglicht. Wiederholungen sind durchaus vertretbar, da eine negative Feinnadelbiopsie ein Karzinom nicht hundertprozentig ausschließt. Rund 5% unserer Patienten mußten wegen Zweifel an der Diagnose bei fehlender Histologie und langjährigem Überleben von der Studie ausgeschlossen werden. Eine Literaturübersicht von Gudjonsson ließ eine unannehmbar hohe Rate falscher Diagnosen von 3-25% erkennen [44].

Nach Sicherung der Diagnose und Einstellung des Operationssitus wird die Resektabilität geprüft. Hierzu wird das Abdomen exploriert; die Leber, das Peritoneum und das Mesocolon transversum werden nach Metastasen abgesucht, Vergrößerungen regionaler Lymphknoten werden registriert und die kritischen Stellen vor allem im Bereich der intestinalen Versorgungsgefäße präpariert, um die Isolierbarkeit vom Tumor zu überprüfen. Dann erfolgt die orientierende Beurteilung des Pankreas durch ein Kocher-Manöver und durch breite Eröffnung der Bursa omentalis. Besonders geachtet wird bei jedem Schritt der Präparation und Mobilisation darauf, daß keine lebenswichtigen Strukturen zerstört werden, da sich im Rahmen der Exploration immer noch herausstellen kann, daß eine Inoperabilität besteht.

Der Nachweis infiltrierter Hauptgefäßäste, eine Infiltration vom Magen, Mesocolon und/oder Milzhilus sowie das Vorliegen von Lebermetastasen sprechen gegen eine Resektabilität.

Bei zu hohem Lebensalter sowie bei starker Tumorkachexie wird ebenfalls auf die Durchführung einer langdauernden und schweren Operation verzichtet.

Da das Pankreaskarzinom meist erst diagnostiziert werden kann, wenn es Symptome zeigt und sich damit schon in einem fortgeschrittenen Stadium befindet, ist die Möglichkeit, einen kurativen Eingriff vorzunehmen, nach wie vor begrenzt, auch wenn die Resektionsraten in den letzten Jahren gestiegen sind. Gudjonson hat in seiner kritischen Sammelstatistik aus dem Jahre 1978 eine durchschnittliche Resektionsrate von 14% für das Pankreaskarzinom berechnet [44]. In Berichten der nachfolgenden Jahre findet man meist höhere Resektionsquoten (Tab.14). Das Universitätsklinikum Benjamin Franklin kann für die Karzinome des Pankreas und der periampullären Region eine Steigerung der Resektionsquote von 20% in den Jahren 1969-1983 auf 32.6% in den Jahren 1984-1998 verzeichnen.

Tab.14: Resektionsquoten:

Autor	Jahr der Veröffentlichung	Resektionsraten (%)
Bodner [9]	1988	28.1
Funovics [31]	1989	18.5
Howe [47]	1998	21.5
Nagakawa [71]	1989	32.2
Trede [96]	1985	21.3

Die Indikation zur Palliativoperation steht entweder präoperativ bereits fest oder ergibt sich erst im Laufe der chirurgischen Exploration des Tumors, wenn dessen lokale oder überregionale Ausbreitung zutage tritt. Sie besteht beim Verschlussikterus und bei der Duodenalstenose bei inoperablen Tumoren, vor allem bei low-risk Patienten. Angestrebt wird eine weitgehende Beschwerdefreiheit für die verbleibende Lebensspanne.

Der große Anteil an Probelaparotomien läßt sich durch die häufig weit fortgeschrittene Tumorausbreitung ohne Obstruktion erklären oder es war trotz

bestehender Obstruktion keine Umgehungsanastomose mehr möglich.

Die häufigste Lokalisation des Primärtumors ist der Pankreaskopf. In der Literatur wird eine solche Topographie zwischen 59% und 88.5% angegeben [7,9,31,46,65,86,90,96,98]. Zwischen dem Pankreaskörper und dem Schwanz wird nur in etwa der Hälfte der Literatur unterschieden. Auf beide Regionen entfallen 11.5%-31% der Tumore [7,9,31,46,65,86,90,96,98]. Eine multilokuläre Lokalisation bzw. ein Befall der gesamten Drüse liegt zwischen 2.9%-7% vor [9,46,65]. Bei unseren Patienten befanden sich 72.5% der Tumoren im Pankreaskopf, 14.7% im Korpus-/ Kaudabereich, in 4.6% war das gesamte Organ befallen. Der Anteil der periampullären Karzinome ist vergleichsweise sehr gering (6-13.1%) [7,10,96]. Sie waren bei unseren Patienten in insgesamt 8.2% der Fälle vertreten.

Bei 80.4% unserer Patienten wurde eine histologische Untersuchung vorgenommen, davon wurden 75% als Adenokarzinom klassifiziert. Unter den Resektionspräparaten waren 94% Adenokarzinome. Auch im Schrifttum wird das Adenokarzinom übereinstimmend als der häufigste histologische Tumortyp genannt (86%-97%). Alle übrigen Tumore kommen nur selten vor [3,7,9,10,20,48,52,59,86,90,103].

Es gibt ein breites Meinungsspektrum über die optimale Therapie beim Pankreaskarzinom. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist die frühzeitige Laparotomie mit dem Ziel einer kurativen Resektion als echte Chance zur Heilung anzustreben.

Von den 306 Patienten mit einem Karzinom des Pankreas und der periampullären Region wurden am Universitätsklinikum Benjamin Franklin 89 Patienten (29%) reseziert. Diese Resektionsquote liegt im oberen Bereich der Literaturangaben (Tab.14). Die Selektionskriterien für eine Tumorresektion waren aber auch nicht so streng wie bei anderen Autoren [61,86,96]. Immerhin wurden bei 13 Patienten im T4-Stadium und bei 1 Patienten mit einer isolierten Metastase in der Bauchdecke Resektionen durchgeführt.

Mit der vor allem aus den USA in den siebziger Jahren geforderten regionalen Pankreatektomie - als ultraradikale Vorgehensweise - läßt sich diese Resektionsrate sicherlich steigern. Bezüglich der Überlebensrate ließen sich allerdings bei höherer Morbidität keine positiveren Ergebnisse verbuchen [56].

Auch die vermeintlichen Vorteile der totalen Duodenopankreatektomie haben sich nicht bestätigt [49]. Bei den 89 Resektionen wurde insgesamt sechsmal eine totale Duodenopankreatektomie durchgeführt. Neben einem schwer einzustellenden Diabetes mellitus mußten alle Patienten mit Pankreasenzymen substituiert werden. Eine Verlängerung der Überlebenszeiten wurde nicht erreicht, die Lebensqualität war deutlich schlechter. Nach der Literatur werden totale Duodenopankreatektomien nur noch selten durchgeführt. Diese Operation ist allerdings immer noch indiziert, wenn die Pankreastumoren das ganze Organ infiltrieren oder wenn sie multizentrisch auftreten, vorausgesetzt, daß sie dann überhaupt noch operabel sind [5,16,23,27,40,56,100].

Somit stellt die partielle Duodenopankreatektomie für die meisten Chirurgen heute das bevorzugte Verfahren beim Pankreaskopfkarcinom und periampullären Tumor dar [8,11,23,40,56,97]. Im eigenen Krankengut wurde diese Methode in 84% der Resektionen durchgeführt. Linksresektionen des Pankreas sind wegen der selten vorkommenden Korpus- und Kaudakarzinomen weniger häufig. Diese Operation wurde nur in 8 Fällen durchgeführt.

In der Literatur aus den sechziger und den siebziger Jahren wurden aus verschiedenen Zentren Zahlen von 20-40% für die Mortalität nach Duodenopankreatektomie und von 40-60% für die postoperative Morbidität mitgeteilt [20,27,40,41,44]. Crist konnte jedoch zeigen, daß in den letzten Jahren ein signifikanter Abfall der Letalitäts- und Morbiditätszahlen zu verzeichnen war [23]. Während in der Zeit von 1969-1980 die perioperative Letalität mit 24% und die Morbidität mit 59% noch hoch waren, betrug die entsprechenden Zahlen der Jahre 1981-1986 nur noch 2% und 36%. Ähnliche Tendenzen wurden von anderen Autoren ebenfalls registriert [14,23,50,51,60,93].

Im eigenen Krankengut verstarben 6.7% der Patienten in der Klinik nach einer Resektion. Nach totaler Pankreatektomie oder Pankreaslinksresektion sahen wir keinen Todesfall. Im Hinblick auf die Beobachtungszeiträume ist ein deutlicher Abfall der Letalitätsquote von 23.5% in den Jahren 1969-1983 auf 2.7% in den 15 nachfolgenden Jahren festzustellen. Trede (1984), Grace (1985) und Braasch (1986) gaben eine Letalität von 2-2.5% an [11,40,96]. Cameron errechnete 1991 eine Letalitätsquote von 1.7% bei 60 Patienten und von 0% zwei Jahre später bei 145 Patienten [16,17]. Dies zeigt, daß das Risiko einer Resektion beim Pankreas- und periampullären Karzinom in neuerer Zeit in

erfahrenen Zentren nicht höher ist, als das anderer großer abdominaler Eingriffe wegen eines Tumorleidens [7,15,17,58].

Die Gesamtkomplikationsrate nach Resektion belief sich auf 43.8%. Als häufigste postoperative Komplikationen sahen wir die Blutung und die Pneumonie. Postoperative Anastomoseninsuffizienzen nach partieller Duodenopankreatektomie kamen in 7 Fällen vor (7.8%). Alle Fisteln konnten unter konservativer Therapie zur Ausheilung gebracht werden. Probleme mit der gefürchteten Pankreasanastomose ergaben sich nur in 2 Fällen. Bei anderen Autoren ist diese Anastomose dagegen eine der am häufigsten angeführten Komplikationen [23,27,106]. So scheint das Argument für die Durchführung einer totalen Pankreatektomie zur Vermeidung der Pankreasanastomose überflüssig zu sein, da diese Operation - wie oben erwähnt - den Patienten durch die daraus resultierende exokrine und endokrine Insuffizienz darüber hinaus noch zusätzlich belastet.

Nach den palliativen Operationen waren die Zahlen für die perioperative Letalität um ein vielfaches höher, als nach den Resektionen. Für die Patienten mit einer biliodigestiven Anastomose lag die postoperative Sterblichkeit bei 13.5%, wenn zusätzlich eine gastrointestinale Anastomose angelegt wurde bei 22.7%. Nach einer alleinigen Gastroenteroanastomose betrug die Klinikletalität 26.3%. Die Gesamtletalität nach Palliation betrug damit 16.4%. Nach einer explorativen Laparotomie errechneten wir eine Letalität von 17%. Auch bei anderen Autoren sind diese Operationen mit den höchsten Letalitätszahlen behaftet [51,62,82], die natürlich nicht als direkte Ursache für diese Unterschiede anzusehen sind. Diese Zahlen bringen zum Ausdruck, daß sich die Patienten in einem relativ schlechten Allgemeinzustand bei fortgeschrittenem Tumorwachstum befinden. Aus größeren Zentren [56,57] wird in neuerer Zeit über einen Rückgang der Mortalitätsraten berichtet, die Komplikationsrate der Bypassoperationen bleibt aber weiterhin hoch (37%). Unsere Gesamtkomplikationsrate nach den Palliativeingriffen betrug 28.3%. Häufigste Komplikationen waren auch hier die Blutung und die Pneumonie.

Allgemein wird die Prognose maligner gastrointestinaler Tumoren durch die Tumorgöße und das Ausmaß der Lymphknotenmetastasen bestimmt. Viele Autoren betonen auch beim Pankreaskarzinom den Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus und der Prognose [7,10,16,23,71,82,95,98,105]. Andere hingegen konnten keinen Einfluß der lymphogenen Metastasierung auf

die Überlebenszeiten der Patienten mit einem Malignom des Pankreas oder der periampullären Region feststellen [14,20,27,80]. Es ist bekannt, daß die Prognose von Papillenkarzinomen bzw. Karzinomen der periampullären Region um ein Vielfaches besser ist, als die der Pankreaskarzinome. In der Literatur werden für erstere nach Resektion 5-Jahresüberlebensraten von 30-55% angegeben [7,10,23,47,70,71,95,97]. Übereinstimmend hierzu lebten 5 Jahre nach der Resektion eines Karzinoms dieser Region noch 34.3% unserer Patienten. Die Gründe für dieses günstigere Verhalten sind noch nicht vollständig geklärt. Bittner fand einen signifikanten Unterschied in der Lymphknotenbeteiligung zwischen Pankreas- und periampullären Karzinomen [7]. Im Gegensatz zu 85% der Pankreaskarzinome war nur in 33% der periampullären Karzinome ein Befall der Lymphknoten vorhanden. Nagakawa stellte ebenfalls fest, daß Lymphknotenmetastasen beim Pankreaskopfkarzinom mit 82.6% signifikant häufiger vorkamen als beim Karzinom der Papilla Vateri mit 44.1% [71]. Diese Tendenz beobachteten wir auch bei unseren Patienten. 50% der resezierten Pankreaskarzinome und 30% der resezierten periampullären Karzinome hatten Absiedlungen in den Lymphknoten. Der Unterschied wäre wahrscheinlich bei einer größeren Patientenzahl in der Gruppe der periampullären Karzinome statistisch signifikant ausgefallen. Diese Unterschiede wurden auch von anderen Autoren beschrieben [10,16,23,95,105].

Weiterhin sah Bittner, daß Lymphknotenmetastasen beim Pankreaskarzinom oft multipel und in mehreren anatomischen Gruppen auftreten, so daß von einem mehr diffusen Verteilungsmuster gesprochen werden kann [7]. Bei den periampullären Karzinomen war die Zahl der befallenen Lymphknotengruppen geringer und die Metastasierung in der Regel auf die dem Tumor benachbarten Gruppen beschränkt. Er schloß daraus, daß dieser Unterschied in der Lymphknotenbeteiligung zumindest teilweise die unterschiedliche Prognose der beiden Tumoren erklären könnte.

Auch unsere Ergebnisse zeigen einen an die statistische Signifikanz grenzenden Unterschied in der Häufigkeit der befallenen Lymphknotengruppen. Beim Pankreaskarzinom zeigten 22% der untersuchten Lymphknotenstationen Formationen des Tumors, während sich beim periampullären Karzinom nur in 9.8% der Lymphknotengruppen Metastasen fanden ( $p=0.058$ ).

Erschreckend ist auch die Tatsache, daß bereits kleine Pankreaskarzinome

Lymphknotenmetastasen aufweisen können. Bei einem von unseren beiden Patienten der T2-Kategorie waren schon befallene Lymphknoten vorhanden. Fortner berichtete über einen hohen Prozentsatz mikroskopisch positiver Lymphknoten auch bei kleinen Tumoren [30]. Tsuchiya fand in einer Sammelstudie zum kleinen Pankreaskarzinom bei 106 Patienten mit einem Tumor von 2 cm oder weniger im Durchmesser eine Lymphknotenbeteiligung von 30% [98]. Er schloß daraus, daß ein kleines Karzinom nicht immer ein Frühkarzinom darstellt und auch bei diesen Tumoren ein Operationsverfahren gewählt werden sollte, welches eine Lymphknotendissektion und eine Resektion der umliegenden Weichteile gewährleistet.

Unsere Ergebnisse zeigen weiterhin einen Sprung in der Häufigkeit des Lymphknotengruppenbefalls von der T2/T3-Kategorie zur T4-Kategorie beim Pankreaskarzinom. Die Zahlen sind jedoch für eine statistische Aussage zu klein. In der T2- und der T3-Kategorie waren jeweils 20% der untersuchten Lymphknotenstationen tumorpositiv, während in der T4-Kategorie 32% der Lymphknotenstationen einen Karzinombefall aufwiesen. Bei den Pankreaskopfkarzinomen fiel dieser Sprung ebenfalls auf. Die Lymphknotenstationen waren bei den Karzinomen der Korpus-/ Kaudaregion insgesamt doppelt so häufig befallen wie bei den Pankreaskopfkarzinomen. Beim periampullären Karzinom waren die Lymphknotenstationen in der T2- und der T3-Kategorie gleich häufig befallen. Auffallend gering war die Zahl der Patienten in der T4-Kategorie und die fehlende lymphogene Metastasierung in dieser Kategorie. Dieser Befund wurde ebenfalls von Bittner beschrieben [7].

Sellner fand in seiner Studie über Pankreaskopf- und periampulläre Karzinome, daß je größer das Tumolvolumen ist, desto höher ist die Inzidenz befallener Lymphknoten, desto häufiger die Infiltration des umgebenden Gewebes und der großen Gefäße und um so höher die Rate nicht radikaler Resektionen ( $p < 0.05$ ) [89]. Das Tumolvolumen beeinflusst signifikant die Überlebensrate. Außerdem weisen 74% der periampullären Karzinome, aber nur 10% der Pankreaskarzinome ein kleines Tumolvolumen auf. Umgekehrt haben 78% der Pankreaskarzinome ein großes Volumen. Die mittleren Volumina der resezierten Karzinome des Ductus choledochus, der Papilla Vateri und des Pankreaskopfes haben ein Verhältnis von 1:4:28 zueinander.

In den oben genannten Ergebnissen findet sich eine Erklärung für die signifikant bessere Prognose der Karzinome der periampullären Region. Andererseits wird

verständlich, warum die Prognose der Pankreaskarzinome so fatal schlecht ist. Die errechnete 5-Jahresüberlebensrate der Patienten nach Resektion eines Pankreaskarzinoms lag bei 10%, die mittlere Überlebenszeit betrug 29 Monate. Der Unterschied zum periampullären Karzinom ist signifikant und entspricht den Literaturangaben [7,71].

Durch radikalere Therapieformen wollte man einen signifikanten Anstieg in den Überlebenszeiten erreichen. Versuche in der Richtung, wie die sogenannte regionale Pankreatektomie, welche eine subtotale oder totale Pankreatektomie, eine extensive en bloc-Resektion regionaler Lymphknoten sowie eine Resektion und Rekonstruktion großer retroperitonealer Gefäße beinhaltet, brachten aber auch keinen signifikanten Vorteil für Patienten mit einem Pankreaskarzinom [14, 16,23,27,40,56].

In Anbetracht der Häufigkeit und des weitläufigen diffusen Verteilungsmusters des Lymphknotenbefalls beim Pankreaskarzinom wird klar, daß selbst durch radikalere Operationsverfahren es praktisch nicht möglich ist, das gesamte Lymphabflußgebiet zu entfernen. Andererseits erklärt die Häufigkeit fortgeschrittenen Wachstums des Primärtumors selbst die hohe Rate nicht radikaler Eingriffe unter diesen Tumoren. In der T4-Kategorie waren alle Resektionen palliativ, in der T3-Kategorie waren es dagegen nur 62%.

Unsere Überlebenszeiten bestätigen in vollem Umfang diese Aussagen. Nach einer Resektion haben Patienten mit einem Pankreaskarzinom ohne Lymphknotenmetastasen eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit lymphogener Metastasierung (20% versus 0% nach 5 Jahren). Die Ergebnisse von Baumel stimmen genau mit unseren überein [5], wobei er zusätzlich noch zwischen pankreasnahen (5-JÜR 4%) und -fernen Lymphknotenmetastasen (5-JÜR 0%) unterscheidet. Geer [34] errechnet eine 5-Jahresüberlebensrate von 35% bzw. 9% bei Patienten ohne bzw. mit Lymphknotenbefall ( $p < 0.006$ ).

Wir fanden eine signifikant höhere Überlebensrate nach Resektion nur bei Patienten im Stadium II. Die mediane Überlebenszeit bei diesen Patienten betrug 24 Monate. Patienten im Stadium III hatten keine Chance, 5 Jahre nach der Resektion zu überleben. In diesem Stadium betrug die mediane Überlebenszeit 10 Monate, im Stadium IVa nur 8, im Stadium IVb nur noch 0.03 Monate. Bittner teilte vergleichbare Überlebenszeiten mit [7]. Bei Patienten mit

duktalem Karzinom und Resektion betrug die mediane Überlebenszeit 28 Monate im Stadium I, 7 Monate im Stadium III und 5.5 Monate im Stadium IV. Der Unterschied war statistisch signifikant. Patienten im Stadium II wurden von ihm nicht beobachtet.

Auch bei Tumoren der T4-Kategorie ergab sich in unserem Patientenkollektiv durch die Resektion keine signifikant längere Überlebenszeit als bei den palliativ behandelten Patienten. Die mediane Überlebenszeit der T4-Kategorie betrug 7 Monate. Zum Vergleich war die mediane Überlebenszeit bei den T3-Tumoren mit 19 Monaten nach Resektion mehr als doppelt so lang. Dieser Unterschied läßt sich vielleicht zum Teil damit begründen, daß in dieser Kategorie nur 20%, in der T4-Kategorie jedoch 32% der Lymphknotengruppen befallen waren.

Der Zusammenhang zwischen der T-Kategorie und der Verkürzung der Überlebenszeit nach einer Resektion war bei den periampullären Karzinomen deutlich, auch wenn aufgrund der geringen Patientenzahlen keine statistisch signifikante Aussage getroffen werden kann. In der T4-Kategorie betrug die mediane Überlebenszeit nur 16 Monate und war somit der der resezierten Pankreaskarzinome identisch. Nach 25 Monaten lebte von diesen Patienten keiner mehr. Umgekehrt war die Überlebenswahrscheinlichkeit in der T2-Kategorie gut und der Patient mit dem Carcinoma in situ lebte noch 70 Monate nach der Resektion. In einer Untersuchung über das Papillenkarzinom fand Böttger, daß die Prognose von der Tumorgröße, dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen und dem Tumorstadium statistisch signifikant abhängig ist [10]. Seine Patientenzahl war jedoch auf 32 begrenzt, so daß die Ergebnisse eher kritisch betrachtet werden müssen.

Eine echte Chance auf Heilung ist nach diesen Ergebnissen nur durch eine Tumorsektion gegeben und erscheint beim Pankreaskarzinom in dieser Arbeit nur im Stadium II möglich, wobei hier keine Patienten mit reseziertem Tumor im Stadium I vorhanden waren. Andererseits zeigt sich, daß eine Resektion theoretisch nicht mehr indiziert ist, wenn der Tumor der T4-Kategorie angehört oder wenn Lymphknotenmetastasen gefunden werden. Für das praktische Vorgehen müssen aber hierzu noch einige Überlegungen angestellt werden: In einigen Fällen ist das wahre Ausmaß der Tumordinfiltration, speziell an den oberen Mesenterialgefäßen oder der Pfortader, erst spät im Verlauf einer Resektion erkennbar, wobei meist ein Punkt erreicht ist, von dem es kein Zurück mehr gibt. Auch ist es möglich, daß Lymphknotenmetastasen durch

Schnellschnittuntersuchungen erst spät oder gar erst vom Pathologen am Resektat identifiziert werden.

Eine Resektion eines T4-Tumors ist auch dann indiziert, wenn ein maligner endokriner Tumor oder ein Karzinom der Papille oder periampullären Region nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Diesen Patienten wird bei generellem Verzicht auf eine Resektion die Chance einer Heilung oder zumindest einer längeren Überlebenszeit verwehrt.

Eine Resektion in diesen Stadien kann auch in Erwägung gezogen werden, wenn dadurch eine bessere Palliation als durch Bypassverfahren möglich erscheint. Immerhin zeigen unsere Ergebnisse eine signifikant höhere Überlebenszeit auch nach einer palliativen Resektion im Vergleich zu den nicht resezierenden Operationsverfahren. Die Daten von Lillemoe bestätigen diese Befunde [58]. In diesem Zusammenhang sollte die Rolle der adjuvanten postoperativen Chemo- und Radiotherapie in weiteren prospektiven und randomisierten Studien evaluiert werden.

Die Art der Therapieform sollte sich jedoch nicht prinzipiell nach theoretischen Gesichtspunkten, sondern auch pragmatisch nach Faktoren wie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, dem operativen Risiko sowie nach der postoperativen Lebensqualität richten. Voraussetzungen für eine Resektion, vor allem in den fortgeschrittenen Stadien sollten auf jeden Fall sein, daß die Operation an speziellen Zentren von Chirurgen durchgeführt wird, die mit der Technik gut vertraut sind und somit niedrige Morbidität- und Letalitätquoten erreicht werden [37].