

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Analyse potentiell prädiktiver Marker zur Erlangung
eines Langzeitüberlebens nach chirurgischer Therapie eines
duktalen Pankreaskarzinoms

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Rosch

aus Merseburg

Gutachter/in:

1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Bahra
2. Prof. Dr. med. G. Schumacher
3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Koch

Datum der Promotion: 04.02.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
Das Pankreaskarzinom	6
1.1. Epidemiologie	6
1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.3. Pathologie.....	8
1.3.1. Histologie	8
1.3.2. Molekularpathologie	9
1.3.3. Metastasierung.....	10
1.4. Klassifikation und Stadieneinteilung	11
1.5. Klinik	12
1.6. Diagnostik.....	12
1.7. Therapie	15
1.7.1. Potentiell kurative Therapie.....	15
1.7.1.1. Geschichte der Pankreaschirurgie	15
1.7.1.2. Pankreaschirurgie heute	15
1.7.1.3. Gefäßresektion	17
1.7.1.4. Lymphadenektomie.....	17
1.7.1.5. Adjuvante Chemotherapie	18
1.7.2. Palliative Therapie.....	18
1.8. Überlebensdaten	19
1.8.1. Prognosefaktoren	19
2. Zielsetzung und Fragestellung	21
3. Material und Methoden	22
3.1. Patienten	22
3.2. Datenerhebung	23
3.3. Definitionen.....	25
3.3.1. Pathologie	25
3.3.2. Klinik / Therapie	25
3.3.3. Überlebenszeiten	26
3.3.4. „lost to follow-up“	27
3.4. Statistik	27
4. Ergebnisse.....	30

4.1.	Beschreibung des Gesamtkollektivs	30
4.1.1.	Präoperative Symptome.....	32
4.1.2.	Vorerkrankungen.....	34
4.2.	Beschreibung der tumorbezogenen Merkmale	35
4.2.1.	Tumorlokalisierung	35
4.2.2.	Tumorgröße	35
4.2.3.	Staging und Grading	36
4.2.4.	Lymphangiosis carcinomatosa	37
4.3.	Beschreibung der therapiebezogenen Merkmale	38
4.3.1.	Bildgebung	38
4.3.2.	Tumormarker.....	38
4.3.3.	Bilirubin	39
4.3.4.	Endoskopisch – interventionelle Vorbehandlung.....	40
4.3.5.	Operationen	41
4.3.6.	Operationsdauer	42
4.3.7.	Blutverlust	43
4.3.8.	Pankreasanastomosen.....	43
4.3.9.	Gefäßresektionen.....	44
4.3.10.	Radikalität	44
4.3.11.	Intraoperative Komplikationen.....	45
4.3.12.	Postoperative Morbidität.....	45
4.3.13.	Aufenthaltsdauer Intensivstation	46
4.3.14.	Revisionen	47
4.3.15.	Perioperative Letalität.....	47
4.3.16.	Aufenthaltsdauer Klinik.....	47
4.3.17.	Nachbehandlung	47
4.4.	Überlebensgruppen im Vergleich.....	48
4.4.1.	Patientenmerkmale	48
4.4.2.	Tumormerkmale	49
4.4.3.	Therapie	50
4.4.4.	Langzeitüberlebende Patienten im Vergleich	52
4.5.	Überlebensdaten	53
4.6.	Potentielle Prognosefaktoren – univariate Analysen.....	54
4.6.1.	Alter.....	54

4.6.2.	Allgemeinzustand	55
4.6.3.	Ernährungszustand	56
4.6.4.	Tumorlokalisation	57
4.6.5.	Tumor (T-Stadium)	58
4.6.6.	Lymphknotenstatus	59
4.6.7.	Fernmetastasen	60
4.6.8.	UICC-Stadien (2002).....	61
4.6.9.	Grading	62
4.6.10.	Lymphangiosis carcinomatosa	63
4.6.11.	Tumorgröße	64
4.6.12.	Tumormarker CA 19-9.....	65
4.6.13.	Operationsmethode.....	66
4.6.14.	Radikalität	67
4.6.15.	Gefäßresektion.....	68
4.6.16.	Blutverlust	69
4.6.17.	Postoperative Komplikationen.....	70
4.6.18.	Revisionen	71
4.6.19.	Intensivstationsaufenthalt.....	72
4.6.20.	Klinikaufenthalt.....	73
4.6.21.	Adjuvante Chemotherapie.....	74
4.7.	Prognosefaktoren – multivariate Analyse	76
5.	Diskussion.....	77
5.1.	Patientenmerkmale.....	78
5.2.	Tumormerkmale.....	80
5.3.	Diagnostik und Therapie	83
5.4.	Überlebensdaten	89
6.	Zusammenfassung	92
7.	Literaturverzeichnis.....	94

1. Einleitung

Das Pankreaskarzinom

1.1. Epidemiologie

In Deutschland sind im Jahre 2004 nach Schätzungen des Robert- Koch- Institutes 230.500 Männer und 206.000 Frauen an Krebs erkrankt [1]. Auf das Pankreaskarzinom entfielen dabei 6.320 Neuerkrankungen (2,7%) bei Männern bzw. 6.620 (3,2%) bei Frauen. Im gleichen Jahr sind 110.745 Männer und 98.079 Frauen an Krebs verstorben. Dabei belegt das Pankreaskarzinom Platz vier bei den tumorbedingten Todesfällen sowohl bei den Männern mit 6.412 (5,8%), als auch bei den Frauen mit 6.596 (6,7%) Todesfällen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei etwa 69, für Frauen bei etwa 76 Jahren. Mit einer altersstandardisierten Inzidenz (Europastandard) von 12,6/100.000 bei Männern und 8,7/100.000 bei Frauen ist das Pankreaskarzinom in Deutschland die 10.- bzw. die 9.- häufigste Tumorerkrankung, und nach dem kolorektalen Karzinom und Magenkarzinom der dritthäufigste Tumor des Gastrointestinaltraktes. Dabei gleicht die Inzidenz annähernd der Mortalität des Pankreaskarzinoms und bleibt in Deutschland seit den 90er Jahren relativ konstant [1, 2].

Mit ca. 74000 Neuerkrankungen und 75000 Todesfällen pro Jahr ist es in Europa der achthäufigste Tumor und die sechsthäufigste tumorbedingte Todesart [3]. Die Mortalität des Pankreaskarzinoms ist in Europa in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen und hat sich erst Anfang der 90er Jahre auf ein gleichbleibendes Niveau von 7-9/100.000 bei Männern und 4-5/100.000 bei Frauen eingeepegelt [4].

In den USA sind im Jahre 2008 geschätzte 37.680 Personen an einem Pankreaskarzinom erkrankt und 34.290 daran verstorben. Damit nimmt es in den USA ebenfalls den vierten Platz bei den tumorbedingten Sterbefällen ein [5, 6]. Die höchste Inzidenz findet man dabei in der schwarzen Bevölkerung [6, 7].

Weltweit sterben mehr als 200.000 Menschen jährlich an einem Karzinom des Pankreas [8, 9], die wenigsten davon in Entwicklungsländern [9]. Insgesamt überwiegt das männliche Geschlecht [1, 3-10].

1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist bisher nicht vollständig geklärt. Viele Faktoren tragen zu seiner Entstehung bei, insbesondere das Rauchen, das Vorliegen eines Diabetes mellitus und eine chronische Pankreatitis [7, 11, 12]. Bezüglich einer genetischen Disposition wird kontrovers diskutiert.

Seit mehr als 30 Jahren weiß man, dass Nikotinkonsum das Risiko verdoppelt an einem Pankreaskarzinom zu erkranken und somit den wichtigsten Risikofaktor darstellt [13]. Dies wird durch aktuellere Studien bestätigt [14, 15]. Ursächlich werden dabei die tabakspezifischen Nitrosamine verantwortlich gemacht [16]. Man fand sogar für das Passivrauchen einen Zusammenhang mit der Entstehung eines Pankreaskarzinoms [17].

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [18, 19]. Des Weiteren zeigen Studien, dass bereits eine Adipositas Grad 1 ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), infolgedessen sich auch ein Diabetes mellitus entwickeln kann, zu einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko beiträgt [20, 21].

Als weiterer gesicherter Risikofaktor wird eine langjährig bestehende chronische Pankreatitis angesehen [22, 23]. Es gibt auch Hinweise, dass exzessiver Alkoholenuss, der unter anderem zu einer chronischen Pankreatitis führen kann, in Verbindung mit dem Pankreaskarzinom steht [24].

Einen besonderen Faktor stellt die genetische Disposition dar, da diese nicht exogen bedingt ist. Man geht davon aus, dass ca. 5 % der Pankreastumoren eine familiäre Genese haben [25, 26]. Je mehr erkrankte Verwandte 1. Grades vorhanden sind, desto größer ist das Risiko ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [27, 28]. Außerdem scheint die Erkrankung in der nächsten Generation einige Jahre früher aufzutreten [29]. Eine hereditäre Pankreatitis kann nach einigen Jahren ebenfalls für ein Pankreaskarzinom verantwortlich sein [30, 31].

Andere genetisch bedingte Erkrankungen, die mit dem Pankreaskarzinom assoziiert sind, sind das Peutz-Jeghers-Syndrom [32], das FAMMM-Syndrom (familial atypical multiple-mole melanoma, Mutation im CDKN2A-Gen) [33, 34], das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom (Keimbahnmutation im BRCA-1/2-Gen) [35, 36] und die FAP (familiäre adenomatosis poliposis coli, Mutation im APC-Gen) [37]. Auch das HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) scheint das Risiko der Pankreaskarzinomentstehung zu erhöhen [38].

1.3. Pathologie

Das Pankreas kann in drei anatomische Regionen aufgeteilt werden: den Kopf, Körper und Schwanz. Als anatomische Grenzen fungiert der linke Rand der Vena mesenterica superior und der linke Rand der Aorta [39]. In 60-70% der Fälle liegen exokrine Pankreastumoren im Kopf und in jeweils ca. 10% im Corpus und in der Cauda [39, 40]. Makroskopisch stellen sich die meisten malignen Tumore des Pankreas als derbe weiß-gelbliche Masse mit Nekrosen und Bindegewebsneubildungen dar [41].

1.3.1. Histologie

Das Pankreas hat sowohl exokrine als auch endokrine Funktionen. Dabei bilden die exokrinen Zellen den Hauptanteil des Organs (85%) und produzieren ein enzymreiches Verdauungssekret. Die endokrinen Zellen stellen nur ca. 2% der Organmasse und produzieren die Hormone Insulin, Glucagon, Somatostatin und pankreatisches Polypeptid [42].

Es gibt drei verschiedene Typen von Epithelzellen. Zum exokrinen Anteil gehören die azinären- und duktaalen Zellen, zum endokrinen Anteil gehören die Inselzellen [42]. In über 95% der Fälle entstehen maligne Tumoren des Pankreas aus den exokrinen (azinären- und duktaalen) Zellen und nur in 1-2% aus den endokrinen [43].

Duktale Karzinome, inklusive seiner Unterformen (Tabelle 1), stellen dabei mit ca. 90% den Hauptteil der Pankreastumoren dar. Sehr viel seltener kommen Zystadenokarzinome, intraduktal papillär-muzinöse Karzinome, Azinuszellkarzinome oder Neuroendokrine Tumoren des Pankreas vor [39-41].

Hinsichtlich des Grading wird das duktaale Adenokarzinom in gut-, mittel- und schlecht differenziert unterschieden. Das undifferenzierte (anaplastische) Karzinom zeichnet sich dabei durch ein G4-Grading aus [39]. Mikroskopisch erkennt man bei guter Differenzierung noch große gangähnliche Strukturen mit tubulär, cribriformen, irregulär papillären Projektionen. Bei mittlerer Differenzierung kommen kleinere Gänge und Tubuli mit desmoplastischer Stromareaktion vor. Die Schleimproduktion nimmt ab. Schlecht differenzierte Karzinome zeigen dicht gepackte, unregelmäßige Drüsen mit soliden Arealen, ohne Schleimproduktion aber mit hoher mitotischer Aktivität [40, 41].

Tabelle 1: Varianten des duktales Adenokarzinoms des Pankreas [41]

Muzinöses nichtzystisches Karzinom
Siegelringzellkarzinom
Adenosquamöses Karzinom
Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
Undifferenziertes Karzinom mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen
Gemischtes duktales-endokrines Karzinom

Die Entwicklung des duktales Adenokarzinoms des Pankreas hat Ähnlichkeiten zu der des Kolonkarzinoms. Bei diesem ist die Entstehung von Polypen, als Vorläuferläsion, bis hin zum Karzinom bekannt unter der sog. Adenom-Karzinom-Sequenz [44]. Beim Pankreaskarzinom konnte gezeigt werden, dass die Progression vom Normalgewebe zum invasiven Karzinom ebenfalls über Vorläuferläsionen, den pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIN), mit unterschiedlichen Dysplasiegraden führt [45]. PanIN- 1A und PanIN- 1B stellen Läsionen ohne oder mit nur geringen Atypien, PanIN- 2 Läsionen mit moderaten Atypien und PanIN- 3 mit schweren Atypien dar [46].

1.3.2. Molekularpathologie

Während der Tumorprogression treten Kombinationen aus genetischen Mutationen auf. Onkogene (z.B. K-ras) werden aktiviert, Tumorsuppressorgene (z.B. p16, p53) werden deaktiviert und in DNA- Reparaturgenen kommt es zu Fehlkodierungen. Am häufigsten ist dabei das Tumorsuppressorgen p16 betroffen (95% der Fälle), gefolgt von dem Onkogen K-ras (90% der Fälle). Die Tumorsuppressorgene p53 (50 – 75%) und DPC4 (55%) schließen sich an [47].

1.3.3. Metastasierung

Die Metastasierung erfolgt früh entlang von Nervenscheiden in das retroperitoneale Fettgewebe, in fortgeschrittenen Fällen direkt ins Peritoneum und weiterhin in die regionalen Lymphknoten [41, 42]. Der Lymphabfluss erfolgt dabei zuerst direkt über die peripankreatischen Lymphknoten: Ober- und Unterseite des Pankreas, vordere und hintere pankreatikoduodenale Lymphknoten und Milzhilus. Anschließend führt der Weg zu den entfernteren Lymphknotenstationen: Ligamentum hepatoduodenale, Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und in die paraaortalen Lymphknoten. In 15–20% der Fälle sind dabei die Lymphknoten am Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior von Tumorzellen befallen, in ca. 20% die paraaortalen Lymphknoten und in 10-15% die Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale [39]. Der Tumor kann aber auch die großen Visceralgefäße (Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior oder Vena portae) ummauern oder infiltrieren oder den Gallengang komprimieren.

Hämatogen metastasiert das Pankreaskarzinom bevorzugt in die Leber, Lunge und Nebennieren [41, 42]. Fernmetastasen werden aber auch in einer Vielzahl anderer Organe beschrieben. [42]

1.4. Klassifikation und Stadieneinteilung

Das Pankreaskarzinom wird anhand der Tumorausdehnung, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen (TNM-System) der Union internationale contre le cancer (UICC) (dt. *Internationale Vereinigung gegen Krebs*) klassifiziert und in vier Stadien eingeteilt. In dieser Arbeit wird die sechste Edition aus dem Jahr 2002 verwendet [48]. Anhand der Stadieneinteilung kann das weitere therapeutische Vorgehen abgeleitet und die Prognose der Patienten eingeschätzt werden.

Tabelle 2: TNM- System, UICC 2002 [48]

T – Primärtumor	
<i>TX</i>	Primärtumor nicht beurteilbar
<i>T0</i>	kein Anhalt für Primärtumor
<i>Tis</i>	Carcinoma in situ
<i>T1</i>	Tumor auf Pankreas begrenzt, maximal 2 cm Ausdehnung
<i>T2</i>	Tumor auf Pankreas begrenzt, größer als 2 cm Ausdehnung
<i>T3</i>	Tumor erstreckt sich über Pankreas hinaus, aber ohne Beteiligung des Truncus coeliacus oder Arteria mesenterica superior
<i>T4</i>	Tumor bezieht Truncus coeliacus oder Arteria mesenterica superior mit ein
N – Regionäre Lymphknoten	
<i>NX</i>	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
<i>N0</i>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
<i>N1</i>	regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
M – Fernmetastasen	
<i>MX</i>	Fernmetastasen nicht beurteilbar
<i>M0</i>	keine Fernmetastasen
<i>M1</i>	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 3: Stadieneinteilung, UICC 2002 [48]

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-3	N1	M0
Stadium III	T4	alle N	M0
Stadium IV	alle T	alle N	M1

1.5. Klinik

Die meisten Patienten mit einem Pankreaskarzinom klagen über Schmerzen, Appetitverlust, Gewichtsverlust oder Ikterus [49-51]. Schmerzen treten bei bis zu 87% der Patienten mit fortgeschrittenem Tumor auf und sind auf den Oberbauch lokalisiert mit Ausstrahlung in den Rücken [49-51]. Der Gewichtsverlust kann dabei sehr ausgeprägt und mit Appetitlosigkeit vergesellschaftet sein. Der Ikterus geht häufig mit Pruritus, acholischen Stühlen und bierbraunem Urin einher. Diese Symptome sind teilweise abhängig von der Tumorlokalisation. Während Tumoren des Pankreaskopfes aufgrund der Obstruktion des Ductus choledochus eher einen schmerzlosen Ikterus verursachen, kommt es bei Tumoren des Corpus oder der Cauda zu Schmerzen und Gewichtsverlust [50]. Weiterhin kann das Pankreaskarzinom rezidivierende thrombembolische Komplikationen verursachen [52].

Alle genannten Krankheitszeichen stellen jedoch keine Frühsymptome dar, weshalb es häufig zu einer verzögerten Diagnosestellung bei bereits weit fortgeschrittenem Tumorwachstum kommt.

1.6. Diagnostik

Das diagnostische „work-up“ gliedert sich in nicht-apparative und apparative Verfahren. An eine genaue Anamnese bezüglich der oben beschriebenen Symptome schließt sich die körperliche Untersuchung an. Ein Ikterus mit einer prall-elastisch tastbaren Gallenblase wird auch als Courvoisier-Zeichen beschrieben [53]. Abhängig von der Größe des Tumors oder der Konstitution des Patienten kann man auch Tumormassen oder ein Aszites palpieren.

Folgende Laborparameter werden bestimmt: Amylase und Lipase zur Abschätzung der Pankreasfunktion, alkalische Phosphatase, γ -GT und Bilirubin zur Beurteilung einer Cholestase, die Transaminasen als Hinweis auf Lebermetastasen, Hämoglobin zur Beurteilung einer Tumoranämie und der Tumormarker CA 19–9 [54]. Abweichungen von den Normalwerten können zwar mit einem Tumor assoziiert sein, jedoch sind sie weder beweisend für das Pankreaskarzinom, noch kann man sie als Screeningparameter asymptomatischer Personen verwenden oder als Kriterium der Operabilität heranziehen [11, 54, 55]. Der Tumormarker CA 19–9 dient vielmehr als

Verlaufsparemeter. Ein Anstieg des Wertes lässt auf ein Tumorrezidiv schließen und sollte mittels Bildgebung abgeklärt werden [55].

Bei der Bildgebung werden aktuell die Sonographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) kombiniert mit der Magnetresonanztomographie (MRCP) und die Endosonographie (EUS) als Verfahren der ersten Wahl in der Tumordiagnostik des Pankreas angewandt [11].

Häufig erfolgt zuerst die Oberbauchsonografie, da diese eine schnelle, gut verfügbare und nichtinvasive Untersuchungsmethode darstellt. Dilatierte Gallengänge und ein vergrößerter Pankreaskopf lassen auf einen Pankreastumor schließen. Außerdem können eventuell bestehende Lebermetastasen diagnostiziert werden [56]. Die Sensitivität wird mit 83-95% und die Spezifität bis zu 99% für den Nachweis eines Pankreastumors angegeben [50, 56, 57]. Diese Werte hängen jedoch stark von der Erfahrung des Untersuchers und von der Tumorgröße ab. So wird beschrieben, dass diese Werte nur bei einer Tumorgröße > 3cm erreicht werden [56].

Die Computertomografie (CT) wird von vielen Autoren als die bedeutsamste Methode für die Diagnose eines Pankreastumors angesehen und ermöglicht die Beurteilung einer Gallengang- und Pankreasgangdilatation, der Tumorausdehnung mit Beziehung zum Nachbargewebe, der Gefäßinfiltration und Fernmetastasen inklusive Lymphknotenmetastasen [51, 56]. Die Sensitivität liegt hierbei bei etwa 98% [50]. Die Genauigkeit ist jedoch abhängig von der Aufnahmetechnik und vom Aufnahmezeitpunkt. Methode der Wahl ist ein Multidetektor-CT (MD-CT) mit Mehrphasen-Kontrastmittelprotokoll [11, 56]. Wenn eine Stenteinlage in die Gallenwege vorgesehen ist sollte die CT vorher durchgeführt werden, da ansonsten die Bildqualität leidet [51, 56].

Die Magnetresonanztomographie kombiniert mit der MRCP gilt als gleichwertiges Diagnoseverfahren zur MD-CT einen Pankreastumor zu diagnostizieren [11, 54]. Jedoch wird sie häufig aufgrund der höheren Kosten nur als ergänzendes Verfahren bei zweifelhaften Befunden vorheriger Untersuchungen eingesetzt [11, 50, 56]. Die MRT soll eine bessere Sensitivität gegenüber dem CT aufweisen in Bezug auf die Detektion von Peritoneal- und Lebermetastasen [56, 57]. Ein Vorteil der MRCP ist die nichtinvasive gute Darstellung von Obstruktionen des Gallen- und Pankreasganges

ohne die Notwendigkeit von Kontrastmittel. Die Differenzierung zwischen malignen oder benignen Ursachen der Obstruktion ist jedoch eingeschränkt [58].

Die endoskopische Sonographie erlaubt aufgrund der höheren Frequenz des Schallkopfes gegenüber der Oberbauchsonographie (10-20 MHz) eine hochauflösende Darstellung des Pankreas. Das ermöglicht die Beurteilung von Läsionen mit einer Größe von nur 2-3 mm [56]. Außerdem wird eine gute Visualisierung der Gefäß- und Lymphknoteninvasion erreicht [57]. Die EUS hat eine hohe Sensitivität von bis zu 97% in der Detektion von Pankreastumoren [59]. Die Unterscheidung zwischen einem malignen Pankreastumor und einer Pankreatitis fällt jedoch schwer [56].

Weitere diagnostische Verfahren sind die Positronenemissionstomographie (PET), die intraduktale Ultrasonographie (IDUS) und die Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) [56, 57].

Mit Hilfe der ERCP können Veränderungen des Pankreasgangs beurteilt werden, die tatsächliche Tumorgöße ist jedoch nicht erkennbar [11]. Als therapeutische Option kann mit der ERCP im Falle einer Cholestase ein Stent implantiert werden um die Obstruktion zu beheben [57]. Es wird jedoch diskutiert wann eine präoperative Dekompression im Falle eines resezierbaren Tumors einen Vorteil für den Patienten hat, weil diese häufig zu Infektionen der Gallenwege führt und mit einer erhöhten Morbidität assoziiert ist [11, 51, 60]. Ein weiterer Nachteil der ERCP ist das Risiko einer postinterventionellen Pankreatitis.

1.7. Therapie

Klinisch kann man zwischen einem potentiell kurativen und einem palliativen Therapieansatz unterscheiden. Eine chirurgische Tumorresektion mit kurativer Intention ist aufgrund der späten Diagnosestellung nur bei etwa 10-20% der Patienten möglich [42, 51]. Die überwiegende Mehrheit der Patienten kann nur palliativ behandelt werden.

Voraussetzungen für die Resektion eines Pankreastumors in kurativer Absicht sind der Ausschluss von Fernmetastasen, ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung in nicht regionäre Lymphknoten und eine Tumorf infiltration in den Truncus coeliacus und die Arteria mesenterica superior [11, 39, 51].

1.7.1. Potentiell kurative Therapie

1.7.1.1. Geschichte der Pankreaschirurgie

Die erste erfolgreiche partielle Duodenopankreatektomie wurde 1909 von Walter Kausch in Berlin durchgeführt [61]. Erst 25 Jahre später (1934) wurde diese Operationsmethode von Allen Whipple ausgeführt [62]. Beide Operationen erfolgten zunächst zweizeitig und wiesen eine hohe Komplikationsrate auf. Die Patienten verstarben wenige Monate nach dem Eingriff an einer Cholangiosepsis. 1940 folgte Whipple mit der ersten einzeitigen Duodenopankreatektomie [63].

Bereits 1944 erfolgte eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion durch den Chirurgen Kenneth Watson [64]. Diese Methode geriet jedoch in Vergessenheit und wurde erst wieder im Jahre 1978 von Traverso und Longmire als pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD) präsentiert [65]. Der Vorteil dieser Methode wurde in dem Erhalt des Magens inklusive der Pylorusfunktion und somit der Minderung postalimentärer Beschwerden der Patienten gesehen.

1.7.1.2. Pankreaschirurgie heute

Der chirurgische Eingriff am Pankreas kann heutzutage sicher durchgeführt werden. Die perioperative Letalität ist im Laufe der Jahre durch Bildung von sog. „High-Volume-Zentren“ deutlich gesunken und beträgt heutzutage weniger als 5% [66].

Eine histologische Sicherung mittels Feinnadelbiopsie ist bei potentiell resektablem Tumor und operationsfähigem Patienten nicht notwendig, eine explorative Laparotomie sollte angestrebt werden [11, 39, 50, 54].

Ziel der kurativen chirurgischen Therapie ist eine makroskopische und mikroskopische Entfernung (R0-Resektion) des Tumors, weil dieses der wichtigste chirurgische Prognosefaktor für eine langfristige Tumorfreiheit ist [67].

Ein Pankreaskopfkarcinom wird durch eine partielle Pankreatikoduodenektomie mit oder ohne Pyloruserhalt (PPPD bzw. Kausch-Whipple) reseziert [11, 54].

Pankreaskorpuskarzinome werden durch eine subtotale Pankreaslinksresektion oder totale Pankreatikoduodenektomie mit Splenektomie entfernt [11].

Tumoren des Pankreasschwanzes erfordern eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie [11, 50, 54].

Das Verfahren nach Kausch-Whipple umfasst eine Cholezystektomie inklusive distalem Gallengang, eine Resektion des Duodenums, eine Magenteilresektion, eine regionäre Lymphadenektomie und die Resektion des Pankreaskopfes [68]. Bei der pyloruserhaltenden Operation (PPPD) entfällt die Magenteilresektion. Beide Verfahren sind als gleichwertig bzgl. postoperativer Komplikationen und Langzeitergebnissen anzusehen [69, 70]. Aufgrund der kürzeren Operationsdauer und der physiologischen Magenpassage wird die PPPD als Methode der Wahl bei Pankreaskopftumoren angewandt [39, 54].

Der Eingriff kann in die drei Phasen Exploration, Resektion und Rekonstruktion gegliedert werden [68].

In der Explorationsphase werden Leber, Peritoneum und Becken auf Metastasen untersucht. Es folgen die Mobilisierung der rechten Kolonflexur und das Kocher-Manöver (Mobilisierung des Duodenums und des Pankreaskopfes). Der Tumor muss hinsichtlich der Größe und Infiltration in die Gefäße und in das Retroperitoneum beurteilt werden. Mit dem Eröffnen der Bursa omentalis kann die Vorderfläche des Pankreas exponiert werden.

Die Resektionsphase beginnt mit der Cholezystektomie und der Präparation des Ligamentum hepatoduodenale (enthält den Ductus choledochus, die Vena portae und

die Arteria hepatica propria). Es wird eine Lymphadenektomie entlang der Gefäße begonnen. Anschließend wird die Arteria gastroduodenalis unter Durchstechungsligaturen durchtrennt. Das Pankreas kann auf der Pfortader untertunnelt und am Corpus durchtrennt werden. Bei der pyloruserhaltenden Operation (PPPD) wird das proximale Duodenum, bei der klassischen Kausch-Whipple-Operation der distale Magen mit einem Klammernahtgerät abgesetzt. Danach wird der Pankreaskopf von der Pfortader und der Arteria und Vena mesenterica superior mobilisiert. Bei Erreichen der Pars ascendens duodeni wird dieses ebenfalls mit einem Klammernahtgerät abgesetzt.

Die Rekonstruktion umfasst eine Pankreatikojejunostomie, eine Choledochojejunostomie und Gastrojejunostomie bzw. Duodenojejunostomie um dem Pankreas, dem Gallenwegsystem und dem Magen wieder Anschluss an den Darm zu gewährleisten.

1.7.1.3. Gefäßresektion

Eine Infiltration der Pfortader oder der Vena mesenterica superior stellt heutzutage keine Kontraindikation für eine Operation dar. Es wurde gezeigt, dass die Notwendigkeit einer Venenresektion die Langzeitprognose nicht beeinträchtigt [71]. Um eine R0-Situation zu erreichen, kann sowohl die Pfortader als auch die Vena mesenterica superior heute standardisiert und sicher reseziert werden [11, 39, 54].

1.7.1.4. Lymphadenektomie

Die regionäre (=lokale =radikale) Lymphadenektomie umfasst die Dissektion der Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale, um die Arteria hepatica communis, um die Vena portae und den oberen Anteil der Vena mesenterica superior. Weiterhin werden die Lymphknoten am Truncus coeliacus rechts und am Stamm der Arteria mesenterica superior entfernt [11, 72]. Die erweiterte Lymphadenektomie beinhaltet außerdem eine retroperitoneale Lymphknotenentfernung entlang der Aorta vom Hiatus aorticus bis zu den Iliacalarterien [72]. Zahlreiche Studien konnten jedoch kein Vorteil der radikalen erweiterten Lymphadenektomie bezüglich des Überlebens zeigen [73].

1.7.1.5. Adjuvante Chemotherapie

Der Stellenwert einer adjuvanten Therapie beim Pankreaskarzinom wurde nur in wenigen randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Bei einer R0- oder R1-Resektion eines Pankreaskarzinoms besteht in den UICC-Stadien I-III (keine Fernmetastasen) die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Diese sollte innerhalb von 6 Wochen postoperativ begonnen und für insgesamt 6 Monate durchgeführt werden. Die Studien ESPAC-1 und CONKO-001 haben diesen Vorteil der adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU/ Leucovorin bzw. Gemcitabine bezüglich des krankheitsfreien Überlebens gezeigt [74, 75]. Dabei wird Gemcitabine seit einigen Jahren zunehmend angewandt und hat 5-FU zurückgedrängt. Daten der ESPAC-3 Studie weisen darauf hin, dass die beiden Substanzen Gemcitabine und 5-FU gleichwertig in Bezug auf das Gesamtüberleben sind [76]. Eine alleinige Radiochemotherapie bringt nach aktueller Datenlage keinen Vorteil [74].

Festzuhalten ist, dass heutzutage eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher chirurgischer Tumorentfernung durchgeführt werden sollte.

1.7.2. Palliative Therapie

Vor einer palliativen Therapie ist eine Diagnosesicherung mittels Biopsie unbedingt durchzuführen [11, 39, 54].

Eine palliative Situation besteht bei einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom mit arterieller Infiltration oder bei Vorliegen von Fernmetastasen. In diesen Fällen besteht die Indikation zur palliativen Chemotherapie, da diese zu einer Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität führt [11, 77]. Die Therapie wird sofort bei Diagnosestellung bzw. bei Nachweis von Metastasen begonnen. Als Standardsubstanz wird Gemcitabine verwendet [78].

Invasive Maßnahmen kommen bei tumorbedingter Gallenwegsobstruktion oder Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes zum Einsatz. Dabei stehen die endoskopische transpapilläre Stenteinlage [79], die perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) und die biliodigestive Anastomose (Choledochojejunostomie) zur Verfügung. Bei einer Stenose des Duodenums kommen die endoskopische Stenteinlage und die chirurgische Gastroenterostomie zum Einsatz [11, 39].

In der palliativen Situation wird eine Pankreatikoduodenektomie nicht empfohlen [80].

1.8. Überlebensdaten

Die Prognose des duktales Adenokarzinoms (inklusive seiner Varianten) ist aufgrund des aggressiven Tumorverhaltens bzgl. Infiltration und Metastasierung sehr schlecht. Bei Diagnosestellung zeigen bereits bis zu 80% der Patienten ein metastasiertes Stadium [39].

Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) für alle an einem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten liegt bei ca. 5% [5, 6]. Einige Autoren berichten sogar von einer 5-JÜR von nur 0,2 – 0,4% [81, 82].

Die mediane Überlebenszeit für alle Patienten mit einem Pankreaskarzinom liegt bei 4 bis 7 Monaten [39]. Lediglich etwas mehr als 20% der Patienten überleben das erste Jahr nach der Diagnosestellung [6].

Bei inoperablen Patienten (Fernmetastasen oder arterielle Angioinvasion) beträgt das mediane Überleben nur 5 Monate und es gibt nahezu keine Langzeitüberleber [39, 41, 42]. Nach Tumorresektion liegt das mediane Überleben bei ca. 10 - 20 Monaten [39, 41, 42] und es werden 5-JÜR von 15-20% angegeben [42, 83].

Von selektierten Patienten die 10 Jahre oder länger überleben wird erst seit wenigen Jahren zunehmend berichtet [84-86]. Dabei wurde gezeigt, dass es auch nach 5 Jahren zu einem Tumorrezidiv kommen kann. Auch Rezidive nach 8 bis 9 Jahren wurden beschrieben [85, 86]. Ein 5-Jahres-Überleben nach kurativ intendierter Resektion bedeutet somit beim Pankreaskarzinom keine Heilung [39, 42].

Brennan et al. haben ein Nomogramm zur Voraussage der 12-, 24- und 36-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit entwickelt [87]. Anhand von pathologischen, klinischen und chirurgischen Variablen kann somit die individuelle Prognose eines Patienten nach Resektion eines Pankreaskarzinoms bestimmt werden.

1.8.1. Prognosefaktoren

Die makroskopische und mikroskopische Entfernung (R0-Resektion) des Tumors gilt als wichtigster unabhängiger chirurgischer Faktor für das Erreichen eines Langzeitüberlebens des Patienten [39, 41, 42, 67, 88-90]. Patienten nach R0-Resektion leben im Median fast doppelt so lange (20.3 Monate) als Patienten mit positiven Resektionsrändern (10.3 Monate) [88].

Weitere Prognosefaktoren sind die anatomische Ausbreitung des Tumors (TNM) inklusive Tumorgöße und Tumorigradung [39, 42, 50, 88-91]. Je kleiner der Tumor, je besser der histologische Differenzierungsgrad des Tumors, oder je weniger Lymphknoten befallen sind, desto besser ist die Prognose für den Patienten [88, 90]. Besonders günstige Prognosen weisen das kleine Pankreaskarzinom (<2cm) und das Frühkarzinom (<2cm, begrenzt auf das Pankreas, keine Lymphknotenmetastasen) auf [39, 50, 88, 92].

Weiterhin beeinflussen der intraoperative Blutverlust, die Anzahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten und eine Perineural- oder Gefäßinfiltration das Langzeitüberleben [42, 88].

Bestimmte Laborparameter wie ein erhöhtes CRP [88, 91], eine Leukozytose [91] oder eine Thrombozytose [88] wurden ebenfalls als negative Prognosefaktoren beschrieben. Obwohl Patienten mit einem Pankreastumor im Corpus oder der Cauda erst später Symptome zeigen als solche mit Pankreaskopfkarzinomen und die 5-JÜR selbst bei resezierten Tumoren nur bei 12.5% liegt [93], wurde die Tumorlokalisierung nicht als unabhängiger Prognosefaktor gefunden [39, 88].

Auch molekularbiologische Faktoren wie eine hohe Mitoserate, Aneuploidie, der Verlust von Tumorsuppressorgen (DPC4), Onkogenmutationen (K-ras) und Wachstumsfaktor- und Rezeptorüberexpression (VEGF) werden als ungünstige Prognosefaktoren angesehen [39, 42, 91].

2. Zielsetzung und Fragestellung

Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas haben eine schlechte Prognose. Laut Studienlage ist nur durch eine Resektion ein Langzeitüberleben zu erreichen. Aufgrund der späten Manifestation von Symptomen ist jedoch nur bei der Minderheit der Patienten eine Operation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch möglich. In der Literatur wurde in der Vergangenheit zwar über steigende Fünfjahresüberlebensraten berichtet, Langzeitüberlebende von 10 oder mehr Jahren sind aber eine Rarität.

Außerdem wird über zahlreiche Prognosefaktoren diskutiert, die das Langzeitüberleben von Patienten mit einem Pankreaskarzinom beeinflussen sollen. Neben einer R0-Resektion herrscht lediglich bei den tumorbezogenen Merkmalen und der UICC-TNM-Klassifikation als unabhängige Prognosefaktoren ein Konsens.

Im Rahmen dieser vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin nach Resektion eines duktalem Adenokarzinoms des Pankreas identifiziert und dieses Patientenkollektiv bezüglich patienten-, tumor- und therapiebezogener Charakteristika ausgewertet.

Dabei soll untersucht werden, wie hoch der Anteil der langzeitüberlebenden Patienten, die 5 Jahre oder länger überlebt haben, an dem Gesamtkollektiv ist und welche Merkmalsverteilung diese Patienten aufweisen.

Ziel ist es Prognosefaktoren zu identifizieren, die das Langzeitüberleben nach Resektion eines duktalem Adenokarzinoms des Pankreas beeinflussen. Diese werden mit den bereits in der Literatur beschriebenen Faktoren verglichen.

In diesem allgemeinen Rahmen sollen folgende Punkte genauer betrachtet werden:

Wie ist die Verteilung der erhobenen Variablen in den verschiedenen Gruppen?

Beeinflussen sich die einzelnen patienten-, tumor- und therapiebezogenen Merkmale untereinander?

Wie hoch sind die mediane Überlebenszeit, die geschätzte und die tatsächliche Fünfjahresüberlebensrate?

Wie hoch ist die perioperative Morbidität und Letalität?

Beeinflussen die untersuchten Parameter die Prognose der Patienten?

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Aus einer eigens für Pankreasoperationen erstellten Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurden alle Patienten identifiziert, bei denen in kurativer Absicht ein duktales Adenokarzinom des Pankreas reseziert wurde.

In die Analyse gingen somit nur die chirurgisch therapierten Patienten ein, palliative Chemotherapien aufgrund von inoperablen Tumoren wurden nicht betrachtet. Auch reine Probepancreotomien und chirurgisch palliative Verfahren (z.B. ausschließliche Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder Gastroenterostomie) wurden nicht untersucht. Da aber auch bei kurativer Intention erst intraoperativ Fernmetastasen (Leber, Peritoneum, Lymphknoten) festgestellt wurden, zählen auch Patienten mit Fernmetastasen (M1) zum Patientenkollektiv.

Zwischen Januar 1989 und Juni 2006 wurden insgesamt 1812 Patienten in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin am Pankreas operiert. Von diesen hatten 887 Patienten ein Pankreaskarzinom.

Die histopathologischen Angaben aller duktalem Adenokarzinome wurden noch einmal anhand der schriftlichen originalen histopathologischen Befunde überprüft um keine andersartigen Histologien mit einzuschließen und um möglichst genaue Angaben der tumorbezogenen Merkmale zu erhalten.

Insgesamt wurden 532 Patienten identifiziert, die ein duktales Adenokarzinom des Pankreas aufwiesen und unter kurativer Absicht operiert wurden.

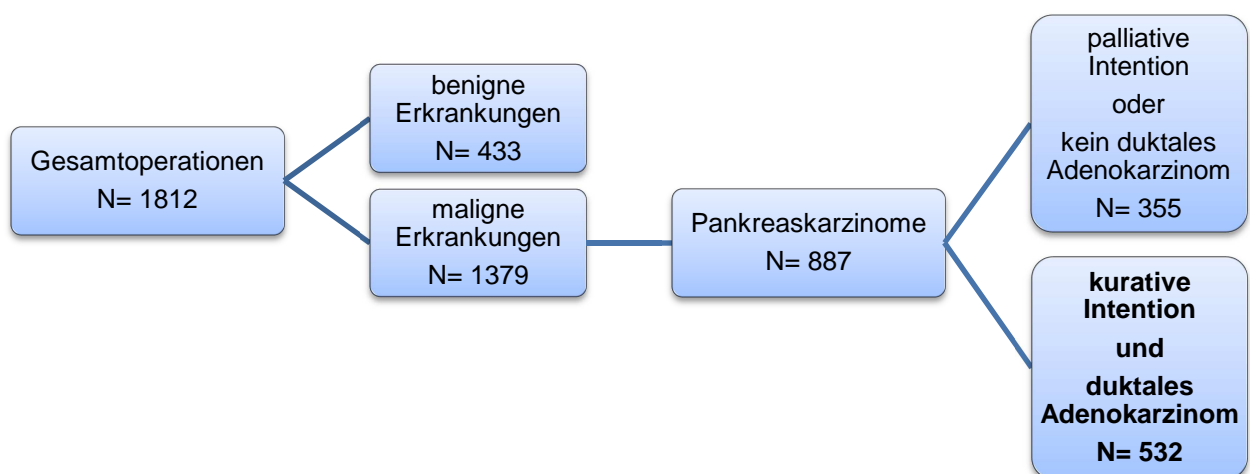


Abbildung 1: Operative Eingriffe am Pankreas: Alle 532 eingeschlossenen Patienten wiesen ein duktales Adenokarzinom des Pankreas auf und wurden unter kurativer Absicht operiert.

3.2. Datenerhebung

Grundlage dieser Arbeit bildet eine Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin in der alle Operationen am Pankreas und der periampullären Region erfasst wurden, die seit dem Jahre 1989 bis 2006 an dieser Klinik durchgeführt worden sind.

Diese Datenbank wurde bis zum Juni 2006 mit der im Folgenden beschriebenen Methode kontinuierlich ergänzt.

Um vollständige Daten zu den Patienten zu erhalten, wurden die stationären Verlaufsbögen, radiologischen Befunde, Arztbriefe, Anästhesieprotokolle, Operationsberichte und Histologiebefunde hinsichtlich der präoperativen klinischen Symptome, Vorerkrankungen, Vorbehandlungen, diagnostischen Untersuchungen, Laborwerten, operativen Details, des postoperativen Verlaufs, der Tumorpathologie und der onkologischen Behandlung durchforstet.

Die Informationen wurden retrospektiv aus den Patientenakten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin erfasst und einheitlich mit dem unten stehenden Fragenkatalog gebündelt (Tabelle 4). Anschließend wurden die Daten in die für Pankreasoperationen erstellte Datenbank übernommen. Diese wurde nach den oben beschriebenen Kriterien gefiltert.

Das postoperative Überleben (follow-up) wurde erfasst, indem entweder persönlicher Kontakt zu dem Patienten aufgenommen oder der Hausarzt befragt wurde.

Tabelle 4: Fragenkatalog

• Patientenbezogene Merkmale
Patient Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter am OP-Datum, Aufnahmedatum, Entlassungsdatum
Anamnese positive Familienanamnese (chronische Pankreatitis, Pankreaskarzinom), Nikotin, Alkohol
Vorerkrankungen Diabetes mellitus, Pankreatitis, Cholezystolithiasis, Kardial, Pulmonal, Malignome, Hypertonus
Voroperationen
Klinische Befunde Allgemeinzustand, Ernährungszustand, Gewicht, Größe, BMI
Präoperative Symptome Gewichtsverlust, Leistungsknick, Ikterus, Völle-/Druckgefühl im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, subfebrile Temperaturen, Anämie, Pruritus
Follow-up Todesdatum, Todesursache, Rezidiv, erneuter stationärer Aufenthalt, aktueller Allgemeinzustand

• Therapiebezogene Merkmale
Bildgebung CT, MRT, MRCP, Endo-Sono, ERCP
Labor (prä-/ post-OP) Bilirubin (gesamt), AST, ALT, AP, GGT, TPZ, Amylase, Lipase, Hb, Leukozyten, CRP, Albumin, Kreatinin Tumormarker: CEA, AFP, CA 125, CA 19-9, CA 15-3
Vorbehandlung ERCP, Papillotomie, Stent, PTCD
operative Details OP-Datum, OP-Dauer, Operateur, Blutverlust intraoperativ Intraoperative Komplikationen Blutung, Verletzung Nachbarorgane, Hypotonie, Schock, Herzrhythmusstörung, Asystolie, Herzinfarkt, Lungenembolie, Exitus
Operation totale Pankreatektomie, partielle Duodenopankreatektomie (Kausch-Whipple), pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPPD), Pankreaslinksresektion
Organresektionen Leberteilresektion, Colonteilresektion, Splenektomie, V. portae Resektion, A. mes. sup. Resektion
Anastomosen Gastroenterostomie, Pankreatikojejunostomie, Pankreatikogastrostomie, biliodigestive Anastomose (Hepatiko-/Choledochojejunostomie)
Pankreasanastomose Gang-Mukosa (Warren/ Cattell), Matratzennaht (Neuhaus), Einzelknopfnah
Postoperative chirurgische Komplikationen Anastomoseninsuffizienz, Fistel, Nachblutung, Ileus, Abszess, Peritonitis, Pankreatitis, sekundäre Wundheilung, Anzahl der Revisionen, perioperative Letalität
Postoperative allgemeine Komplikationen HRST, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, pulmonale Insuffizienz, Pneumonie, Lungenarterienembolie, Pleuraerguss, Thrombose, Apoplex, Durchgangssyndrom, Harnwegsinfekt, Niereninsuffizienz, Multiorganversagen
Intensivstationaufenthalt Anzahl Tage
Onkologie Adjuvante Therapie
• Tumorbezogene Merkmale
Pathologie Histologie, Lymphangiosis carcinomatosa, Pankreatolithiasis, UICC – Stadien (I, II, III, IV), Tumorstage (T1, T2, T3, T4), LK-Status (N0/ N1), Fernmetastasen (M0/ M1), Infiltration in Nachbarorgane, Tumorgrade (G1, G2, G3, G4), Radikalität (R0, R1, R2), Gefäßinfiltration (V), Tumordurchmesser, Tumorlokalisation, Anzahl der entnommenen LK, Anzahl der positiven LK

3.3. Definitionen

3.3.1. Pathologie

Hinsichtlich der Histologie wurden nur duktale Adenokarzinome mit seinen Unterformen: Muzinöses nichtzystisches Karzinom, Siegelringzellkarzinom, Adenosquamöses Karzinom, Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom, Undifferenziertes Karzinom mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen, Gemischtes duktal-endokrines Karzinom betrachtet [41].

An der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin wird seit dem Jahre 2002 die TNM-Klassifikation maligner Tumoren der UICC in der sechsten Modifikation verwendet [48]. Alle Tumorverschlüsselungen aus den Jahren davor wurden auf das neue System umkodiert, so dass alle Angaben in dieser Arbeit der UICC-Klassifikation 2002 entsprechen [48].

Die Informationen zu histologischen Angaben und zur TNM-Klassifikation, insbesondere die Tumorgröße, Infiltration von Nachbarorganen, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung, wurden den histopathologischen Befunden, Operationsberichten und radiologischen Befunden entnommen.

Die Tumorlokalisation wurde als „diffus“ angegeben, wenn sich der Tumor sowohl im Pankreaskopf, -corpus und -schwanz befand und somit eine totale Pankreatektomie durchgeführt werden musste.

3.3.2. Klinik / Therapie

Die Dauer der klinischen Symptome wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum beim Auftreten der ersten tumorassoziierten Symptome und dem Datum der Operation.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurde aus der Differenz vom Entlassungsdatum und dem Aufnahmedatum berechnet.

Eine Resektion in kurativer Absicht bedeutet, dass eine makroskopische und mikroskopische Tumorentfernung (R0-Resektion) angestrebt wurde. Dieses Ziel konnte nicht immer erreicht werden, wenn erst intraoperativ ein fortgeschrittener Tumor oder

erst postoperativ in dem endgültigen histopathologischen Befund eine non in sano Resektion festgestellt wurde.

Des Weiteren wird eine kurative Resektion eines Pankreaskarzinoms nur bei Abwesenheit von Fernmetastasen durchgeführt. Mit der präoperativen Bildgebung wurden jedoch nicht immer Metastasen (z.B. Leber- oder Peritonealmetastasen) festgestellt, die erst intraoperativ entdeckt wurden.

Die R2-Resektionen beinhalten alle Patienten mit Fernmetastasen (M1).

Eine Pankreasfistel lag vor, wenn die Lipasekonzentration in der Drainageflüssigkeit am oder nach dem dritten postoperativen Tag dreimal höher war als die Lipasekonzentration im Serum [94].

3.3.3. Überlebenszeiten

Das postoperative Überleben wurde definiert als die Zeit begonnen von der Resektion des Pankreastumors (OP-Datum) bis zum Tod des Patienten (Todesdatum) bzw. bis zum letzten Lebenszeichen beim follow-up.

Die Patienten wurden abhängig von der postoperativen Überlebenszeit in unterschiedliche Gruppen eingeteilt (Tabelle 5). Jene, die weniger als 5 Jahre postoperativ überlebt haben, wurden der Gruppe mit kurzer bzw. mittlerer Überlebenszeit zugeteilt. Patienten, die 5 Jahre oder länger überlebt haben, wurden der Gruppe mit langer Überlebenszeit zugeordnet. Die Langzeitüberlebenden wurden noch einmal in zwei Gruppen (über und unter 10 Jahre) aufgeteilt. Für die Gruppeneinteilung wurde ein follow-up bis zum Tod oder von mindestens 5 bzw. 10 Jahren vorausgesetzt (siehe unten „lost to follow-up“).

Die Einteilung in die Überlebensgruppen dient lediglich der übersichtlichen tabellarischen Darstellung von Patienten- und Tumormerkmalen sowie der Therapie. Da durch die Gruppeneinteilung jedoch viele Informationen verloren gehen können (lost to follow-up), wurde zur Eruierung der Prognosefaktoren nicht auf die Gruppen zurückgegriffen, sondern die Kaplan-Meier-Methode mit dem Log-Rank-Test genutzt (siehe unten „Statistik“).

Tabelle 5: Überlebensgruppen

kurzes Überleben	$X < 1 \text{ Jahr}$	
mittleres Überleben	$1 \text{ Jahr} < X < 5 \text{ Jahre}$	
Langzeitüberleben	$X \geq 5 \text{ Jahre}$	$X < 10 \text{ Jahre}$ $X \geq 10 \text{ Jahre}$
$X \dots$ Überlebenszeit		

Die perioperative Letalität wurde definiert als Todesfall während des Krankenhausaufenthaltes ohne zwischenzeitliche Entlassung bzw. bis 30 Tage postoperativ. Analog dazu wurde die perioperative Morbidität definiert, als Komplikation während des Krankenhausaufenthaltes ohne zwischenzeitliche Entlassung bzw. bis 30 Tage postoperativ.

3.3.4. „lost to follow-up“

Ein Patient wurde als „lost to follow-up“ definiert, wenn der Kontakt zu dem Patienten zur Nachbeobachtung vor dem Tod des Patienten abgebrochen ist, z.B. durch Umzug ins Ausland, Hausarztwechsel, et cetera.

Insgesamt waren 1,3% des Gesamtkollektivs (7/532) „lost to follow-up“.

3.4. Statistik

Die erhobenen Daten wurden kodiert, sorgfältig überprüft und mit Hilfe des Computerprogramms SPSS 16.0 analysiert. Zuerst wurde die Quantität patienten-, tumor- und therapiebezogener Merkmale bestimmt, um das Patientenkollektiv arithmetisch zu beschreiben. Bei fehlenden Angaben bezieht sich die relative Häufigkeit auf die tatsächlich vorhandenen Daten und nicht auf das gesamte Patientenkollektiv.

Mittels inferenzstatistischer Testverfahren wurde die statistische Nullhypothese (H_0 – es besteht kein Unterschied) überprüft.

Zum Vergleich einer stetigen Größe und einem kategorialen Parameter wurde der t-Test nach Student (bei Normalverteilung) bzw. der Mann-Whitney-U-Test (bei keiner Normalverteilung) angewandt.

Mehrfachvergleiche wurden bei normalverteilten Größen (Alter) mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) vorgenommen und bei nicht-normalverteilten Größen mittels

Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt. Bei der anschließenden Lokalisation durch Nachfolgetests (Mann-Whitney-U-Test) wurde der p-Wert nach der Bonferroni-Methode adjustiert.

Der Vergleich zwischen kategorialen Parametern erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests mit 5% ($p < 0,05$) definiert.

Die mediane Überlebenszeit wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode bestimmt.

Die Überlebensraten wurden folgendermaßen bestimmt:

- Geschätztes X-Jahres-Überleben: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier und Ablesen des prozentualen Anteils Überlebender in der Grafik bei X Jahren.

- Tatsächliches X-Jahres-Überleben des Gesamtkollektivs: $X\text{-JÜR} = a / (b - c)$

a: alle Patienten mit einer Überlebenszeit $\geq X$ Jahre

b: Gesamtkollektiv

c: Patienten (noch lebend oder „lost to follow-up“) mit einer Überlebenszeit $< X$ Jahre

X ... beliebig langes Überleben, z.B. 5 Jahre, 10 Jahre

In mehreren univariaten und einer multivariaten Analyse wurden anschließend Prognosefaktoren, die mit einem Langzeitüberleben assoziiert sind, identifiziert.

In den univariaten Analysen wurden einzelne potentielle Prognosefaktoren mittels Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier untersucht. Die Prüfung auf statistische Signifikanz ($p < 0,05$) erfolgte nach dem Log-Rank-Test.

Folgende Variablen wurden in der univariaten Analyse untersucht:

Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Ernährungszustand, BMI, Familienanamnese, Vorerkrankungen, Symptome, Symptombdauer, Vorbehandlung, Dauer Klinikaufenthalt, Bilirubin, Tumormarker CA 19-9, Operationsmethode, Radikalität, Operationsdauer, Gefäßresektion, Blutverlust, intraoperative Komplikationen, postoperative Komplikationen, Revisionen, Dauer Intensivstationsaufenthalt, Chemotherapie, Tumorlokalisierung, UICC-Stadium, TNM-Staging, Grading, Tumorgröße, Lymphangiosis carcinomatosa.

Bei stetigen Größen wurden cut-off-Werte mittels einer ROC-Analyse in Bezug auf das Langzeitüberleben (≥ 5 Jahre) ermittelt. Wenn dabei keine Signifikanz bestand, wurde der Median als Trennwert verwendet.

ROC-Analyse: Alter, Tumorgröße, Klinikaufenthalt, CA 19-9, Blutverlust

Median: Symptombdauer, BMI, OP-Dauer, Intensivstationsaufenthalt, Bilirubin

Alle Variablen deren Signifikanz $p < 0,100$ betrug, wurden in die multivariate Analyse mittels Cox-Regression-Modell eingeschlossen um unabhängige Prognosefaktoren zu ermitteln. Es wurde die Methode „Einschluss“ verwendet. Kontinuierliche Messwerte wurden nicht dichotomisiert, um keine Informationen zu verlieren.

Folgende Variablen wurden in der multivariaten Analyse untersucht:

Alter, Allgemeinzustand, Ernährungszustand, Dauer Klinikaufenthalt, Tumormarker CA 19-9, Operationsmethode, Radikalität, Operationsdauer, Gefäßresektion, Blutverlust, intraoperative Komplikationen, postoperative Komplikationen, Revisionen, Dauer Intensivstationsaufenthalt, Chemotherapie, Tumorlokalisation, UICC-Stadium, TNM-Staging, Grading, Tumorgröße, Lymphangiosis carcinomatosa.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs

An der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin wurden zwischen Januar 1989 und Juni 2006 insgesamt 1812 Patienten am Pankreas operiert. Von denen hatten 887 Patienten ein Pankreaskarzinom.

Insgesamt wurden 532 Patienten identifiziert, die ein duktales Adenokarzinom des Pankreas aufwiesen und unter kurativer Absicht operiert wurden.

Davon waren 52,8% Männer (281/532) und 47,2% Frauen (251/532).

Das durchschnittliche Alter der Patienten am Operationsdatum betrug 63 Jahre (Männer: 62, Frauen: 64). Die jüngste Patientin war 18 Jahre alt, der älteste Patient 93 Jahre. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Altersverteilung. Männer waren signifikant jünger als Frauen ($p=0,013$; 95% CI -4,0 bis -0,5)

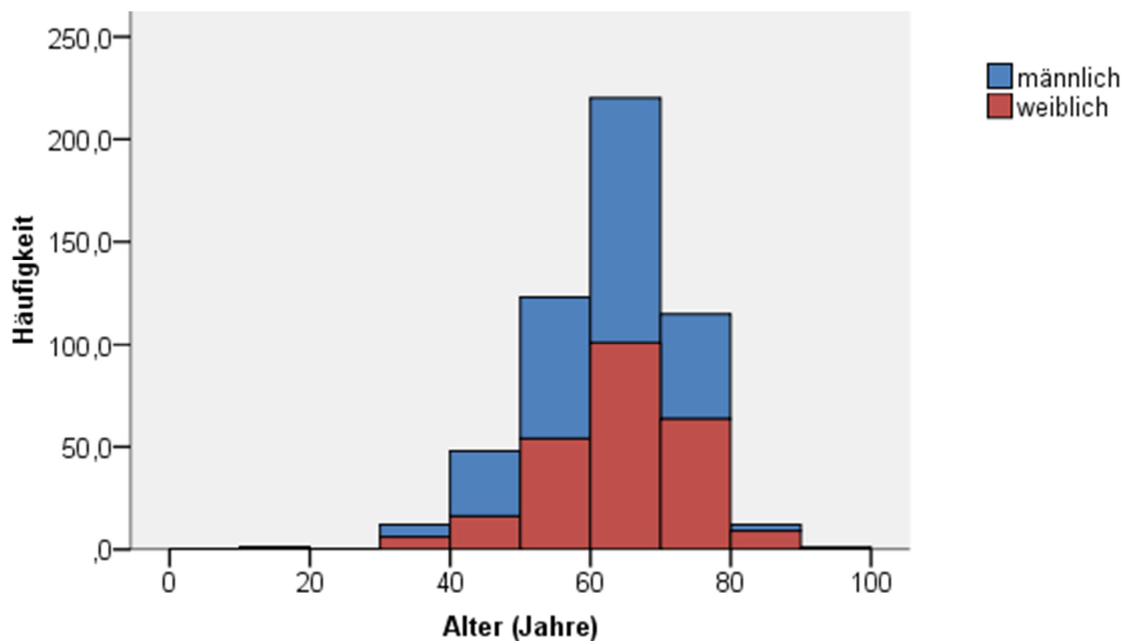


Abbildung 2: Alter des Gesamtkollektivs am Operationsdatum nach Geschlecht

Zu 31,2% der Patienten (166/532) lag eine Familienanamnese bzgl. Pankreaserkrankungen vor. 27,1% (45/166) der Patienten wiesen eine positive Familienanamnese für eine chronische Pankreatitis oder ein Pankreaskarzinom auf. Bei 72,9% (121/166) bestanden keine solchen Krankheiten in der Familie.

Bei 95,5% der Patienten (508/532) lagen Angaben zum Nikotinkonsum vor. 42,9% der Patienten (218/508) gaben an zu rauchen, 57,1% waren Nichtraucher (290/508).

In 94,5% der Fälle (503/532) wurden Angaben zum Alkoholkonsum gemacht. 26,2% der Patienten (132/503) gaben einen erhöhten Alkoholkonsum an, 73,8% (371/532) tranken nur gelegentlich Alkohol.

Zwischen Rauchern und Nichtrauchern sowie zwischen Patienten mit hohem und geringem Alkoholkonsum gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der intra- und postoperativen Komplikationen und der perioperativen Letalität (Tabelle 6).

Tabelle 6: Nikotinkonsum und erhöhter Alkoholkonsum in Abhängigkeit von intraoperativen- und postoperativen Komplikationen, sowie perioperativer Letalität; Angaben in Prozent (%) (Rauchen: n=508 , Alkohol: n=503)

	Rauchen		Alkohol		Signifikanz *		
	Ja	Nein	Ja	Nein	Rauchen	Alkohol	
intraOP-Komplikationen	Ja	7,8	9,0	6,8	9,2	p=0,748	p=0,472
	Nein	92,2	91,0	93,2	90,8		
postOP-Komplikationen	Ja	40,4	35,9	42,4	35,3	p=0,310	p=0,173
	Nein	59,6	64,1	57,6	64,7		
perioperative Letalität	Ja	2,8	4,8	2,3	4,6	p=0,259	p=0,307
	Nein	97,2	95,2	97,7	95,4		
* Chi-Quadrat-Test							

Für 98,7% (525/532) bzw. 99,2% (528/532) der Patienten lagen Bewertungen zum Allgemein- bzw. Ernährungszustand bei Aufnahme vor. Der Allgemeinzustand war bei 68,2% der Patienten (358/525) „gut“, in 30,9% (162/525) „reduziert“ und lediglich in 0,9% (5/525) „schlecht“.

Der Ernährungszustand war in 82% der Fälle (433/528) „gut“, in 16,7% (88/528) „reduziert“ und in 1,3% (7/528) „schlecht“.

In 97,2% der Fälle (517/532) konnte der Bodymaßindex (BMI) berechnet werden, bei dem Rest waren entweder die Körpergröße oder das Körpergewicht nicht bekannt. Der Bodymaßindex betrug im Median 24,4 kg/m² (Range 14,6-49,3). Zwischen beiden Geschlechtern bestand kein signifikanter Unterschied (p=0,534). Einen signifikant größeren BMI hatten Patienten mit postoperativen Komplikationen (p=0,046) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Bodymaßindex nach intraoperativen- und postoperativen Komplikationen und perioperativer Letalität; Angaben als Median mit Range (n=517)

		n	BMI (kg/m ²)	Signifikanz *
intraoperative Komplikationen	Ja	43	24,0 (14,6 – 42,4)	p=0,590
	Nein	474	24,4 (14,8 – 49,3)	
postoperative Komplikationen	Ja	190	24,9 (14,6 – 42,4)	p=0,046
	Nein	327	24,0 (14,8 – 49,3)	
perioperative Letalität	Ja	19	25,0 (18,4 – 26,8)	p=0,777
	Nein	498	24,3 (14,6 – 49,3)	

* Mann-Whitney- U- Test

4.1.1. Präoperative Symptome

Zu 99,2% der Patienten (528/532) lagen Informationen bzgl. der präoperativen Symptome vor. Fast alle Patienten 99,2% (524/528) hatten präoperativ tumorassoziierte Symptome. Bei den Restlichen 0,8% (4/528) handelte es sich um Zufallsbefunde ohne vorherige Symptomatik.

Am häufigsten bestand ein Ikterus 56,5% (296/524), gefolgt von Schmerzen 45,2% (237/524), Völle-/Druckgefühl im Oberbauch 34,5% (181/524) und Gewichtsverlust 33,8% (177/524) (siehe Abbildung 3).

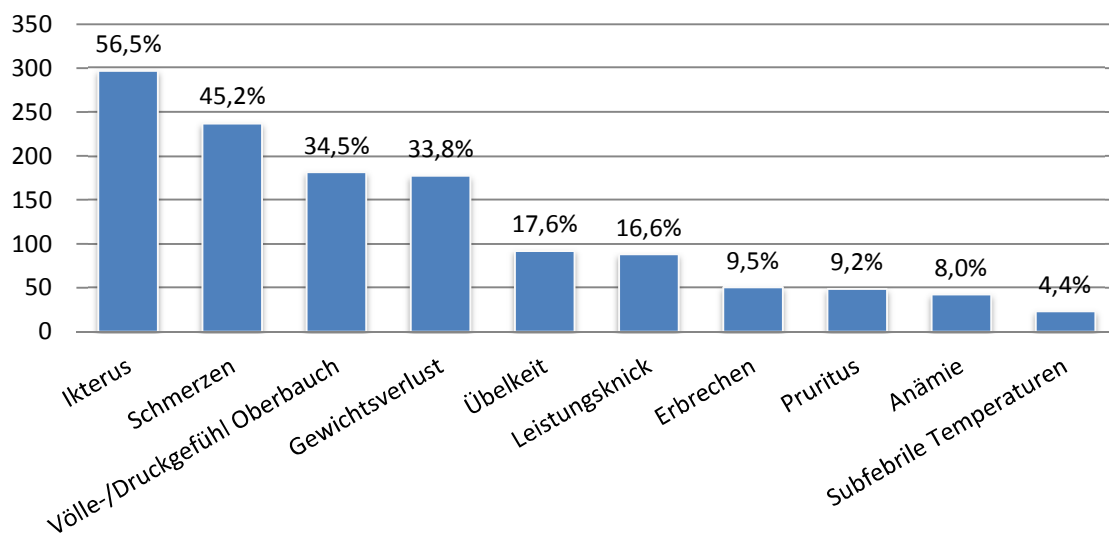


Abbildung 3: Häufigkeit der präoperativen Symptome (n=524), (Mehrfachauswahl möglich)

Die Häufigkeit der Symptome variierte mit der Tumorlokalisation (Abbildung 4). Patienten mit einem Pankreaskopfkarcinom hatten überwiegend einen Ikterus 63% (276/438), dagegen klagten Patienten mit einem Tumor des Pankreas corpus bzw. -schwanz überwiegend über Schmerzen 63,4% (26/41) bzw. 72,4% (21/29).

Tabelle 8 veranschaulicht den signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und dem Symptom Ikterus ($p < 0,001$) bzw. zwischen der Tumorlokalisation und dem Symptom Schmerzen ($p = 0,001$).

Tabelle 8: Anzahl der vier häufigsten präoperativen Symptome nach Tumorlokalisation (n=524), (Mehrfachauswahl möglich)

		Kopf n=438	Corpus n=41	Schwanz n=29	diffus n=16	Gesamt n=524	Signifikanz*
Ikterus	n %	276 63,0	10 24,4	0	10 62,5	296 56,5	$p < 0,001$
Schmerzen	n %	182 41,6	26 63,4	21 72,4	8 50,0	237 45,2	$p = 0,001$
Völle-/Druckgefühl Oberbauch	n %	148 33,8	15 36,6	14 48,3	4 25,0	181 34,5	$p = 0,355$
Gewichtsverlust	n %	142 32,4	14 34,1	11 37,9	10 62,5	177 33,8	$p = 0,09$

* Chi-Quadrat-Test

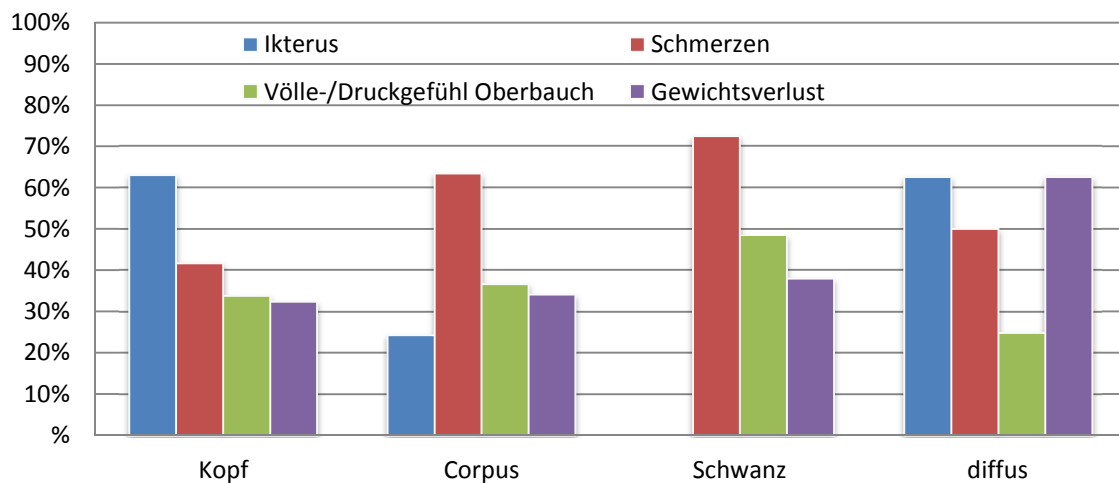


Abbildung 4: Prozentuale Häufigkeit der präoperativen Symptome nach Tumorlokalisation im Pankreas, (Mehrfachauswahl möglich)

Bei 81,4% (433/532) der Patienten lagen Informationen über die Dauer der tumorassoziierten Symptome vor.

Die Symptombdauer betrug im Median 49 Tage (Range 5-375) und variierte mit der Tumorlokalisation (Tabelle 9). Es bestand ein signifikanter Unterschied der Symptombdauer in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation ($p = 0,025$). Die Symptombdauer bei Pankreasschwanzkarzinomen war signifikant länger als bei Pankreaskopfkarzinomen ($p = 0,005$).

Tabelle 9: Symptombdauer nach Tumorlokalisation (n=433)

	Symptombdauer (Tage)					Signifikanz *
	Gesamt	Kopf	Corpus	Schwanz	diffus	
Mittelwert	76	73	82	113	85	<i>p=0,025</i>
Median	49	47	51	104	66	
Minimum	5	5	6	7	13	
Maximum	375	370	219	375	263	

* Kruskal-Wallis-Test

4.1.2. Vorerkrankungen

81,6% (434/532) aller Patienten hatten Vorerkrankungen (Abbildung 5).

Dabei bestand am häufigsten ein Hypertonus 45,4% (197/434), gefolgt von einem Diabetes mellitus (Typ1/ Typ2) 38,5% (167/434) und kardialen Vorerkrankungen 33,9% (147/434).

Patienten mit Vorerkrankungen waren signifikant älter als die ohne Vorerkrankungen ($p < 0,001$; CI 3,3 bis 7,7).

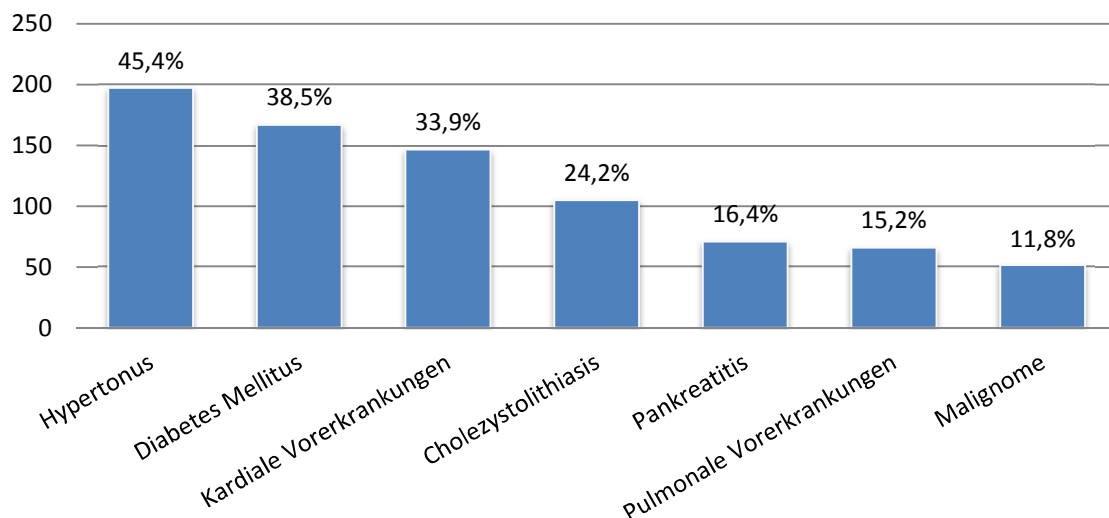


Abbildung 5: Häufigkeit der Vorerkrankungen (n=434), (Mehrfachauswahl möglich)

4.2. Beschreibung der tumorbezogenen Merkmale

Alle 532 Patienten wiesen ein histologisch gesichertes duktales Adenokarzinom des Pankreas auf.

4.2.1. Tumorlokalisation

Abbildung 6 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Tumoren im Pankreas. Am häufigsten waren die Tumoren im Pankreaskopf lokalisiert 83,3% (443/532), gefolgt vom –corpus 8,1% (43/532) und –schwanz 5,6% (30/532). Lediglich 3% der Tumoren (16/532) waren diffus im gesamten Pankreas lokalisiert.

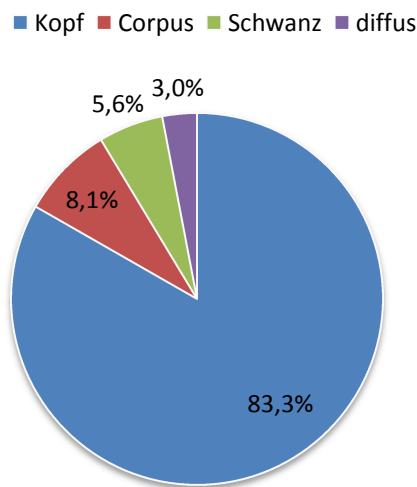


Abbildung 6: Tumorlokalisation im Pankreas; am häufigsten befanden sich die Tumoren im Pankreaskopf

4.2.2. Tumorgröße

Zu 94% (500/532) der resezierten Tumoren waren Größenangaben bekannt, bei den restlichen wurden weder in der Bildgebung noch in der Histologie Angaben darüber gemacht.

Der Durchmesser betrug im Median 3,4 cm (Range 0,8-15). Dabei zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation. Tumoren im Pankreaskopf waren im Median 3,0 cm groß, die im -corpus und -schwanz 4,0 bzw. 4,5 cm (Tabelle 10). Es bestand ein höchst signifikanter Unterschied der Tumorgröße zwischen den unterschiedlichen Tumorlokalisationen ($p < 0,001$).

Tumoren im Pankreascorpus und -schwanz waren jeweils signifikant größer als im Pankreaskopf ($p < 0,001$).

Tabelle 10: Tumorgröße nach Lokalisation (n=500)

	Tumorgröße (cm)					Signifikanz *
	Gesamt n=500	Kopf n=416	Corpus n=41	Schwanz n=27	diffus n=16	
Mittelwert	3,5	3,3	4,6	5,3	4,2	<i>p</i> <0,001
Median	3,4	3,0	4,0	4,5	3,3	
Minimum	0,8	0,8	1,2	1,1	2,0	
Maximum	15,0	10,0	9,5	15,0	15,0	

* Kruskal-Wallis-Test

4.2.3. Staging und Grading

Die Abbildungen 7 bis 9 veranschaulichen das TNM-Staging.

Am häufigsten fanden sich T3-Tumoren 76,7% (408/532). 74,2% aller Patienten (395/532) hatten Lymphknotenmetastasen (N1) und 10,0% (53/532) Fernmetastasen (M1).

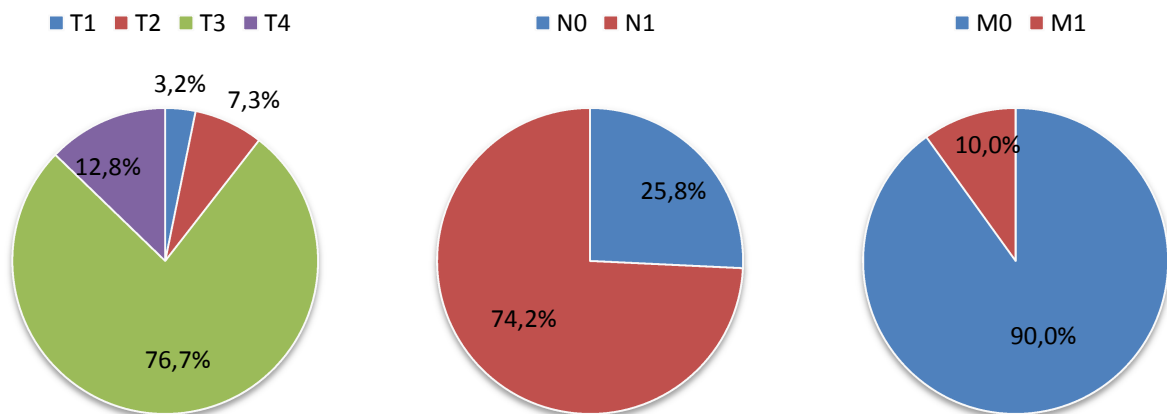


Abbildung 7-9: TNM-Staging

Die Fernmetastasen wurden erst intraoperativ erkannt und befanden sich überwiegend in der Leber und in nicht regionären Lymphknoten (Tabelle 11). Die Resektion wurde stets chirurgisch als gut und sicher durchführbar eingeschätzt. In 4 Fällen wurden unmittelbar postoperativ zusätzlich zu nicht-regionären Lymphknoten noch Lungenmetastasen diagnostiziert.

Tabelle 11: Lokalisation der Fernmetastasen, (Mehrfachnennungen möglich)

	n	%		n	%
Leber	31	58,5	Bauchwand	1	1,9
nicht-regionäre Lymphknoten	16	30,2	Colon	1	1,9
lokale peritoneale Absiedlungen	5	9,4	Milz	1	1,9
Lunge	4	7,5	Netz	1	1,9
Dünndarm	2	3,8			

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen die UICC-Stadieneinteilung und das Grading. Die Mehrheit der Tumoren 57,5% (306/532) wurde dem Stadium 2b zugeordnet. 52,1% aller Tumoren (277/532) waren mäßig (G2) und 43% (229/532) schlecht (G3) differenziert.

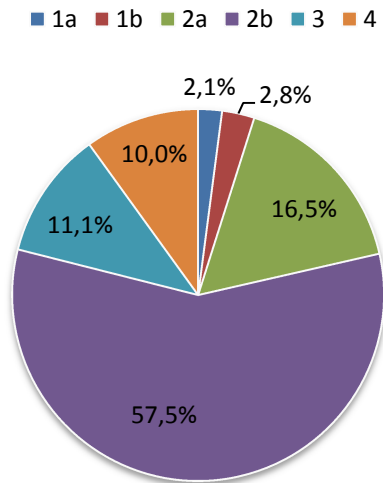


Abbildung 10: Stadieneinteilung (UICC 2002)

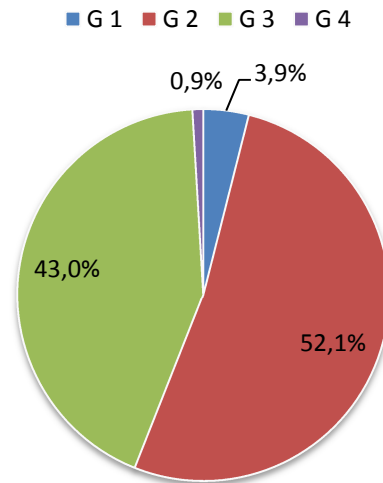


Abbildung 11: Grading

4.2.4. Lymphangiosis carcinomatosa

Zu 90,6% der Tumoren (482/532) gab es Angaben zur Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis carcinomatosa). Bei 77,0% der Patienten (371/482) wurden die Lymphgefäße durch Tumorzellen infiltriert (L1), bei 23,0% (111/482) nicht (L0).

4.3. Beschreibung der therapiebezogenen Merkmale

4.3.1. Bildgebung

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die präoperativ durchgeführten bildgebenden Verfahren. In 87,8% der Fälle (467/532) waren Angaben zur Computertomographie (CT) verfügbar, in 92,5% der Fälle (492/532) Angaben zur endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP), in 92,0% der Fälle (489/532) Angaben zur Endosonographie und in 77,1% der Fälle (410/532) waren Angaben zur Magnetresonanztomographie (MRT) verfügbar. Von den 32 Patienten ohne CT hatten 23 ein MRT, bei den 9 weiteren Patienten waren keine weiteren Daten zur Bildgebung bekannt.

Die höchste Sensitivität eine Raumforderung im Pankreas zu erkennen wies die Endosonographie auf (90,5%).

Tabelle 12: Bildgebende Verfahren präoperativ

n=verfügbare Angaben	Anzahl der Untersuchungen		richtig erkannte Raumforderungen		
	n	%	n	Sensitivität (%)	
CT	n=467	435	93,1	367	84,4
ERCP	n=492	398	80,9	323	81,2
Endosono	n=489	137	28,0	124	90,5
MRT	n=410	105	25,6	91	86,7

4.3.2. Tumormarker

Bei 80,5% der Patienten (428/532) wurde präoperativ der Tumormarker CA 19-9 bestimmt. 74,8% der untersuchten Patienten (320/428) wiesen erhöhte Werte (≥ 37 U/ml) auf. Die Höhe des CA 19-9 Wertes unterschied sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Tumorstadien ($p=0,066$) (Tabelle 13).

Der Tumormarker CEA wurde bei 75,4% der Patienten (401/532) präoperativ bestimmt und war in 27,4% der Fälle (110/401) erhöht ($>4,6$ ng/ml). Auch dieser Marker unterschied sich nicht signifikant hinsichtlich der Tumorstadien ($p=0,393$).

Tabelle 13: Präoperativer Tumormarker CA 19-9 (U/ml) in Abhängigkeit der Tumorstadien UICC-2002 (n=428)

	CA 19-9 (U/ml)							Signifikanz *
	Gesamt n=428	1a n=11	1b n=12	2a n=73	2b n=244	3 n=46	4 n=42	
Mittelwert	1276	256	383	370	1024	757	5408	p=0,066
Median	140	51	109	91	146	190	371	
Minimum	1	1	4	1	1	2	2	
Maximum	93929	1190	1900	3180	28750	12550	93929	

* Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 14: Präoperativ bestimmte Tumormarker und Häufigkeiten der Werte über dem Normbereich

	Untersuchungen		erhöhte Werte		Normbereich
	n	%	n	%	
CA 19-9	428	80,5	320	74,8	<37 U/ml
CEA	401	75,4	110	27,4	≤4,6 ng/ml
AFP	311	58,5	3	1,0	<20 ng/ml
CA 125	106	19,9	19	17,9	≤65 U/ml
CA 153	46	8,6	3	6,5	<31 U/ml

4.3.3. Bilirubin

Von 92,9% der Patienten (494/532) war der präoperativ bestimmte Bilirubinwert (gesamt) im Serum bekannt. Dieser betrug im Median 1,5 mg/dl (Range 0,2-32,9).

Tabelle 15 beschränkt sich auf die Pankreaskopfkarzinome und zeigt, dass sich der Bilirubinwert jeweils nicht signifikant hinsichtlich intraoperativer- und postoperativer Komplikationen und der perioperativen Letalität unterschied.

Tabelle 15: Präoperatives Bilirubin (gesamt) nach intraoperativen- und postoperativen Komplikationen und perioperativer Letalität bei Patienten mit Pankreaskopfkarzinom; Angaben als Median mit Range (n=414)

		n	Bilirubin gesamt (mg/dl)	Signifikanz *
intraoperative Komplikationen	Ja	36	2,3 (0,4 – 21,6)	p=0,360
	Nein	378	1,9 (0,2 – 32,9)	
postoperative Komplikationen	Ja	157	1,7 (0,2 – 29,9)	p=0,756
	Nein	257	2,1 (0,3 – 32,9)	
perioperative Letalität	Ja	12	0,9 (0,4 – 21,6)	p=0,134
	Nein	402	2,0 (0,2 – 32,9)	

* Mann-Whitney- U- Test

4.3.4. Endoskopisch – interventionelle Vorbehandlung

In 92,5% der Fälle (492/532) waren Informationen zu durchgeführten Vorbehandlungen (ERCP + Papillotomie/ Stenteinlage oder PTCD) vorhanden.

Bei 63,0% der Patienten (310/492) wurde eine Vorbehandlung durchgeführt.

In 56,1% der Fälle (276/492) wurde eine Stenteinlage vorgenommen. 5,1% der Patienten (25/492) erhielten ausschließlich eine Papillotomie und bei 6,5% (32/492) musste eine PTCD durchgeführt werden.

Tabelle 16 beschränkt sich wieder auf die Pankreaskopftumoren und zeigt, dass Patienten mit interventioneller Vorbehandlung präoperativ einen signifikant höheren Bilirubinwert im Serum hatten ($p < 0,032$).

Tabelle 16: Bilirubin (gesamt) in Abhängigkeit von einer Vorbehandlung bei Patienten mit Pankreaskopfkarcinom; Angaben als Median mit Range (n=393)

		n	Bilirubin gesamt (mg/dl)	Signifikanz *
Vorbehandlung	Ja	269	2,2 (0,3 – 24,4)	$p=0,032$
	Nein	124	1,0 (0,2 – 32,9)	
* Mann-Whitney- U- Test				

Tabelle 17 beschränkt sich auf Pankreaskopfkarcinome und zeigt, dass durch eine interventionelle Vorbehandlung intraoperative und postoperative Komplikationen nicht signifikant beeinflusst wurden. Patienten mit Vorbehandlung hatten zwar eine geringere perioperative Letalität, jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant.

Tabelle 17: Interventionelle Vorbehandlung in Abhängigkeit von intraoperativen- und postoperativen Komplikationen sowie perioperativer Letalität bei Patienten mit Pankreaskopfkarcinom; Angaben in Prozent (%) (n=417)

		Vorbehandlung		Signifikanz *
		Ja	Nein	
intraOP-Komplikationen	Ja	8,7	9,2	$p=0,863$
	Nein	91,3	90,8	
postOP-Komplikationen	Ja	38,3	35,4	$p=0,587$
	Nein	61,7	64,6	
perioperative Letalität	Ja	1,4	4,6	$p=0,077$
	Nein	98,6	95,4	
* Chi-Quadrat-Test				

4.3.5. Operationen

Bei 40,6% der Patienten (216/532) wurde eine pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD) und bei 42,7% (227/532) eine partielle Pankreatoduodenektomie ohne Erhalt des Pylorus (OP nach Kausch-Whipple) durchgeführt. 9% der Patienten (48/532) erhielten eine Pankreasschwanzresektion mit Splenektomie und 7,7% (41/532) eine totale Pankreatektomie.

Während vor dem 01. Januar 2000 insgesamt 183 Operationen nach Kausch-Whipple und nur 24 PPPDs durchgeführt worden sind, so überwogen im Zeitraum danach die pyloruserhaltenden partiellen Pankreatoduodenektomien (192 vs. 44) (Abbildung 12).

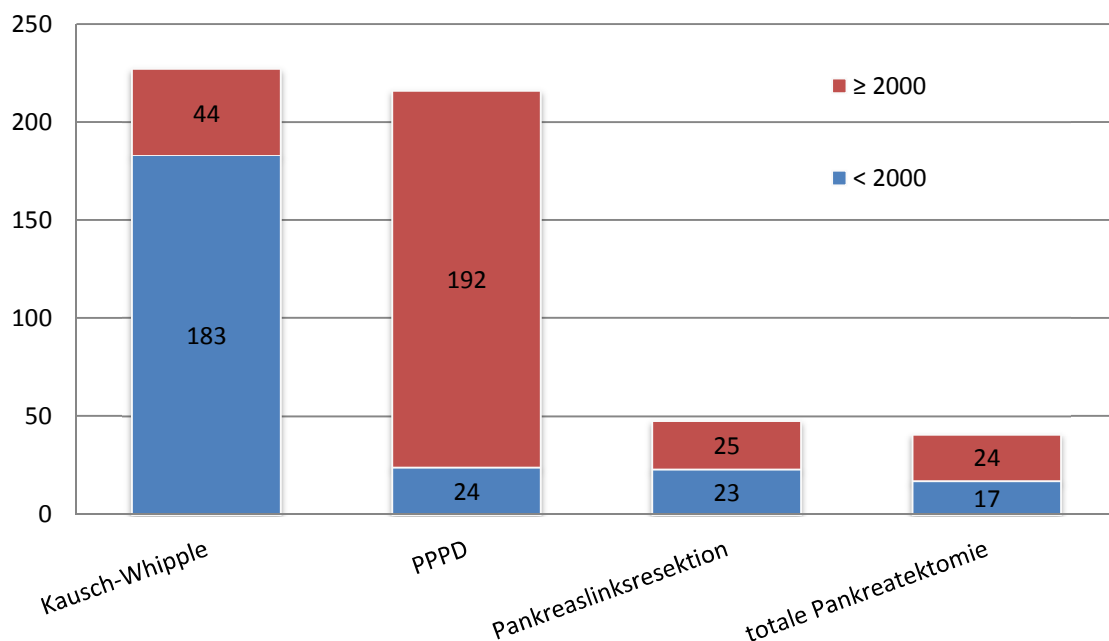


Abbildung 12: Anzahl der operativen Eingriffe vor und nach dem 1. Januar 2000

Es bestand kein Zusammenhang zwischen intra- oder postoperativen Komplikationen und der Operationsmethode ($p=0,909$ bzw. $p=0,976$).

Die perioperative Letalität unterschied sich signifikant zwischen den Operationsmethoden ($p=0,010$) (Tabelle 18) und war bei Pankreaslinksresektionen signifikant erhöht.

Tabelle 18: Operationsmethode in Abhängigkeit von intraoperativen- und postoperativen Komplikationen sowie perioperativer Letalität; Angaben in Prozent (%) (n=532)

		Kausch-Whipple n=227	PPPD n=216	Pankreas-linksresektion n=48	Totale Pankreatektomie n=41	Signifikanz*
intraOP-Komplikationen	Ja	9,7	7,9	8,3	9,8	p=0,909
	Nein	90,3	92,1	91,7	90,2	
postOP-Komplikationen	Ja	36,6	38,0	35,4	39,0	p=0,976
	Nein	63,4	62,0	64,6	61,0	
perioperative Letalität	Ja	4,0	1,9	12,5	4,9	p=0,010
	Nein	96,0	98,1	87,5	95,1	

* Chi-Quadrat-Test

4.3.6. Operationsdauer

Zu 89,3% (475/532) der Operationen waren Informationen über die Zeitdauer bekannt.

Die Operationsdauer betrug im Median 340 Minuten (Range 140-720).

Es bestand ein höchst signifikanter Unterschied der Operationsdauer zwischen den Operationsmethoden (p<0,001) (Tabelle 19). In absteigender Reihenfolge war die Operationsdauer jeweils signifikant kürzer (p<0,0083): Totale Pankreatektomie > Kausch-Whipple > PPPD > Pankreaslinksresektion.

Tabelle 19: Operationsdauer nach Operationsmethode (n=475)

	Operationsdauer (min)					Signifikanz *
	Gesamt n=475	Kausch-Whipple n=179	PPPD n=212	Pankreas-linksresektion n=44	Totale Pankreatektomie n=40	p<0,001
Mittelwert	353	375	339	274	408	
Median	340	365	335	262	419	
Minimum	140	226	180	140	145	
Maximum	720	660	720	700	540	

* Kruskal-Wallis-Test

4.3.7. Blutverlust

Zu 81,6% der Operationen (434/532) war der intraoperative Blutverlust bekannt. Dieser betrug im Median 750ml (Range 100-5000). Der Blutverlust unterschied sich höchst signifikant zwischen den Operationsmethoden ($p < 0,001$) (Tabelle 20). Bei einer totalen Pankreatektomie war der Blutverlust im Vergleich zu allen anderen Operationsmethoden signifikant größer und bei einer PPPD im Vergleich zu allen anderen Operationsmethoden signifikant geringer ($p < 0,0083$).

Tabelle 20: Blutverlust nach Operationsmethode (n=434)

	Blutverlust (ml)					Signifikanz *
	Gesamt n=434	Kausch-Whipple n=177	PPPD n=182	Pankreaslinksresektion n=36	Totale Pankreatektomie n=39	
Mittelwert	963	1031	755	1038	1556	<i>p < 0,001</i>
Median	750	800	600	900	1500	
Minimum	100	100	100	250	200	
Maximum	5000	4000	3500	3500	5000	

* Kruskal-Wallis-Test

4.3.8. Pankreasanastomosen

In 91,9% der Fälle (489/532) waren Angaben zur Technik und Lokalisation der Pankreasanastomose vorhanden (Tabelle 21).

Am häufigsten wurde eine Matratzennaht nach Neuhaus durchgeführt 46,6% (228/489). Bei den 41 totalen Pankreatektomien und 13 Pankreaslinksresektionen erfolgte keine Anastomose.

Tabelle 21: Anastomosentechnik und -ort der Pankreasanastomose (n=489)

		n	%
Anastomosentechnik	Matratzennaht (Neuhaus)	228	46,6
	Einzelknopfnah	120	24,5
	Gang-Mukosa (Warren/Cattell)	57	11,7
	anderes	30	6,1
	keine Anastomose	54	11,0
Lokalisation der Anastomose	Pankreatikojejunostomie	414	84,7
	Pankreatikogastrostomie	21	4,3
	keine Anastomose	54	11,0

4.3.9. Gefäßresektionen

Bei 19,2% der Operationen (102/532) erfolgte eine Gefäßresektion. Am häufigsten wurde dabei die Pfortader 18,4% (98/532) reseziert. Bei 1,9% der Fälle (10/532) erfolgte eine Arterienresektion (Arteria mesenterica superior bzw. Arteria hepatica). Bei Eingriffen mit Gefäßresektion bestand ein 2,4-fach erhöhtes Risiko einer intraoperativen Komplikation ($p < 0,001$; 95% CI: 1,6 – 3,5) und der intraoperative Blutverlust war signifikant höher ($p < 0,001$) (Tabelle 22). Postoperative Komplikationen traten jedoch nicht häufiger auf ($p = 0,496$) und die perioperative Letalität war nicht erhöht ($p = 0,151$).

Tabelle 22: Intraoperativer Blutverlust in Abhängigkeit von einer Gefäßresektion (n=434)

	Blutverlust (ml)			Signifikanz *
	Gesamt n=434	Gefäßresektion Ja n=95	Gefäßresektion Nein n=339	
Mittelwert	963	1374	847	<i>p < 0,001</i>
Median	750	1000	700	
Minimum	100	100	100	
Maximum	5000	5000	3500	

* Mann-Whitney-U-Test

4.3.10. Radikalität

In 62,0% aller Fälle (330/532) konnte das Ziel einer R0-Resektion erreicht werden (Abbildung 13). Bei den restlichen 38,0% (202/532) wurde eine kurative Resektion nicht erreicht (R1/R2). 67,1% der R2-Resektionen (53/79) wurden aufgrund von intraoperativ festgestellten Fernmetastasen (M1) entsprechend klassifiziert.

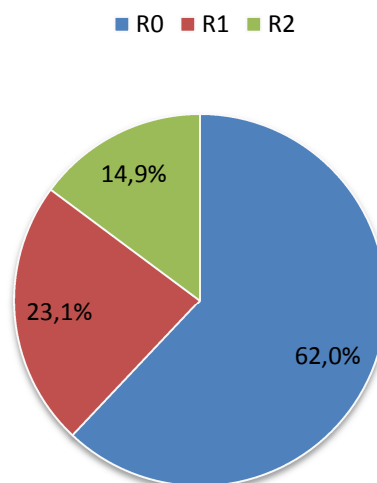


Abbildung 13: Radikalität der Resektionen

4.3.11. Intraoperative Komplikationen

Bei 8,8% aller Patienten (47/532) kam es zu mindestens einer intraoperativen Komplikation. Bei diesen Komplikationen trat am häufigsten eine Blutung auf 4,5% (24/532), gefolgt von einer katecholaminpflichtigen Hypotension 3,2% (17/532) und Herzrhythmusstörungen 1,3% (7/532). Kein Patient ist intraoperativ verstorben.

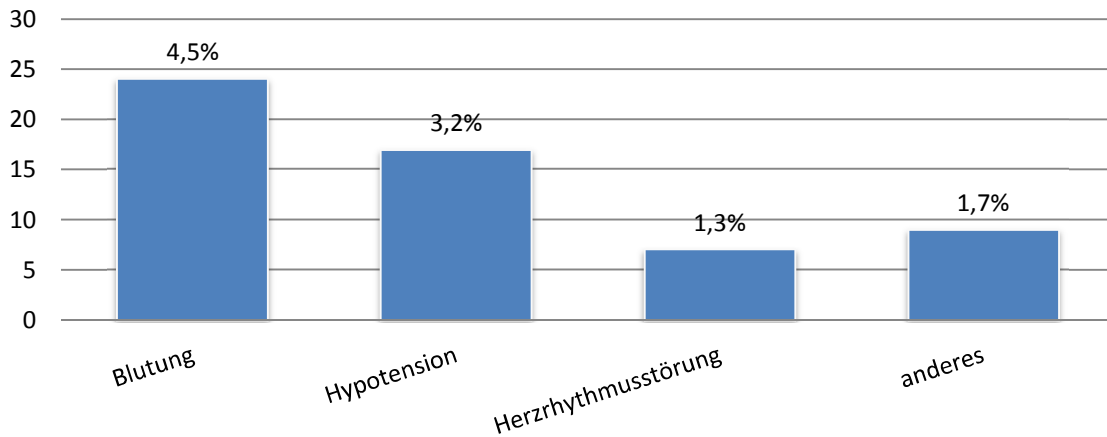


Abbildung 14: Häufigkeiten der intraoperativen Komplikationen, (Mehrfachnennungen möglich)

4.3.12. Postoperative Morbidität

Die postoperative Komplikationsrate betrug 37,2% (198/532).

Dabei kam es in 22,0% der Fälle (117/532) zu allgemeinen Komplikationen und in 25,8% der Fälle (137/532) zu chirurgischen Komplikationen.

Abbildung 15 und 16 geben einen Überblick über die allgemeinen und chirurgischen Komplikationen.

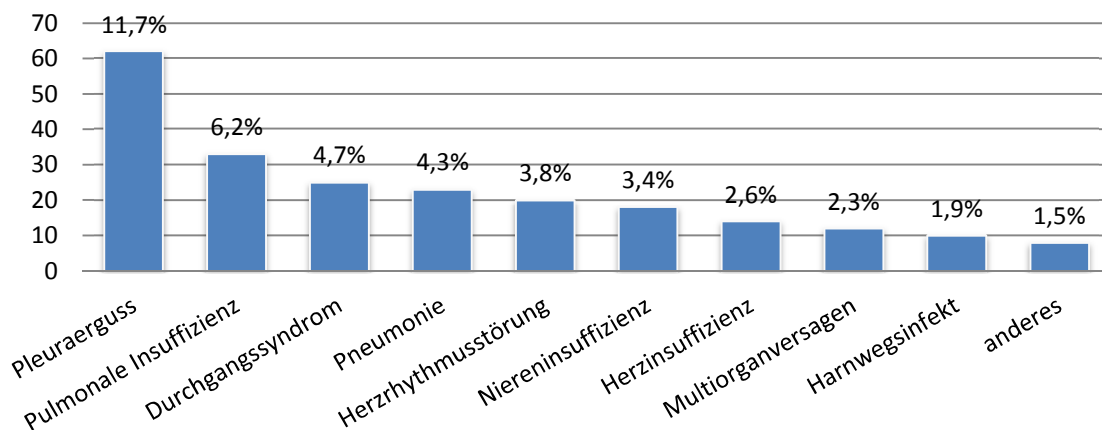


Abbildung 15: Häufigkeiten der postoperativen allgemeinen Komplikationen (n=532), (Mehrfachnennungen möglich)

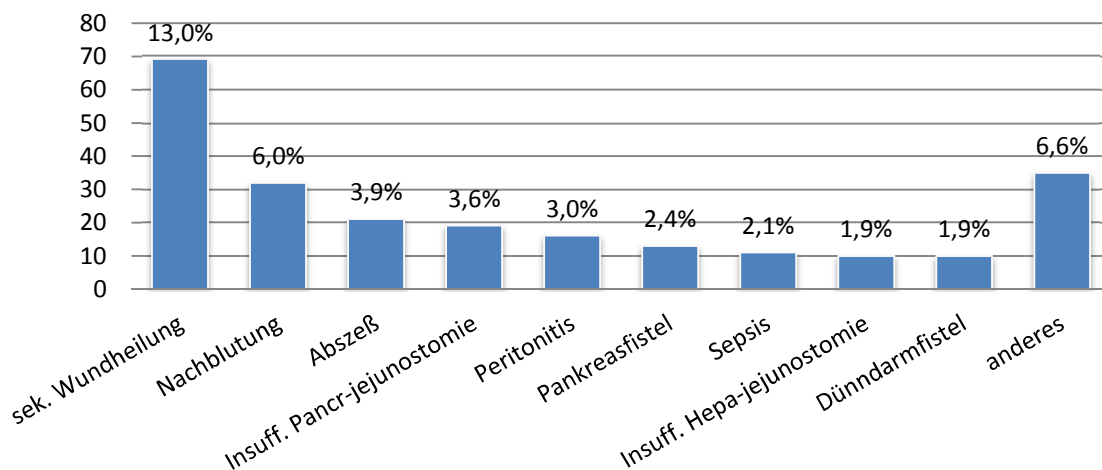


Abbildung 16: Häufigkeiten der postoperativen chirurgischen Komplikationen (n=532), (Mehrfachnennungen möglich)

Pankreasfisteln traten bei Pankreaslinksresektionen signifikant häufiger auf als bei den anderen Operationsmethoden ($p < 0,001$) (Tabelle 23).

Tabelle 23: Auftreten von Pankreasfisteln (%) in Abhängigkeit von der Operationsmethode (n=491)

		Kausch-Whipple n=227	PPPD n=216	Pankreas- linksresektion n=48	Signifikanz *
Pankreasfistel	Ja	2,2	0,9	12,5	$p < 0,001$
	Nein	97,8	99,1	87,5	

* Chi-Quadrat-Test

4.3.13. Aufenthaltsdauer Intensivstation

In 86,7% der Fälle (461/532) war die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes bekannt. Diese betrug im Median 3 Tage (Range 1-110). Patienten mit postoperativen Komplikationen waren signifikant länger auf der Intensivstation als die ohne Komplikationen ($p < 0,001$) (Tabelle 24).

Tabelle 24: Dauer des Intensivstationsaufenthaltes in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen (n=461)

	Intensivstationaufenthalt (Tage)			Signifikanz*
	Gesamt n=461	postOP-Komplikation Ja n=183	postOP-Komplikation Nein n=278	
Mittelwert	5,3	8,7	3,0	$p < 0,001$
Median	3,0	5,0	3,0	
Minimum	1	1	1	
Maximum	110	110	10	

*Mann-Whitney-U-Test

4.3.14. Revisionen

In 10,9% der Fälle (58/532) musste mindestens ein Revisionseingriff aufgrund von postoperativen chirurgischen Komplikationen vorgenommen werden. Am häufigsten wurde eine einmalige (36/58) bzw. zweimalige (12/58) Relaparotomie vorgenommen. Die restlichen 10 Patienten erhielten drei bis elf Revisionen. 17,2% der Patienten mit Revisionseingriff (10/58) verstarben während des postoperativen Klinikaufenthaltes.

4.3.15. Perioperative Letalität

Die perioperative Letalität betrug 3,9 % (21/532). Dabei bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit vor und nach dem 1. Januar 2000 ($p=0,658$) (Tabelle 25). Perioperativ verstorbene Patienten waren signifikant älter ($p=0,028$; 95% CI: 0,6-9,6).

Tabelle 25: perioperative Letalität in Abhängigkeit vom Operationsdatum vor und nach dem 1. Januar 2000

		Gesamt n=532	< 2000 n=247	≥ 2000 n=285	Signifikanz*
Todesfälle	n	21	11	10	p=0,658
	%	3,9	4,5	3,5	
* Chi-Quadrat-Test					

4.3.16. Aufenthaltsdauer Klinik

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug im Median 21 Tage (Range 6-164). Der postoperative Klinikaufenthalt betrug im Median 16 Tage (Range 5-163). Dabei endete jedoch sowohl der kürzeste als auch der längste Aufenthalt als postoperativer Exitus.

4.3.17. Nachbehandlung

Angaben zur onkologischen Nachbehandlung waren in 90,8% der Fälle (483/532) vorhanden.

Bei 57,3% der Patienten (277/483) wurde eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine bzw. 5-FU durchgeführt und bei jeweils fünf Patienten erfolgte eine postoperative Radiatio oder eine Radiochemotherapie.

4.4. Überlebensgruppen im Vergleich

96,8% der Patienten (515/532) konnten in drei Überlebensgruppen (kurz, mittel, lang) eingeteilt werden. Die erste Gruppe „kurz“ (weniger als 1 Jahr postoperatives Überleben) umfasste 239 Patienten, die Gruppe „mittel“ (mindestens 1 Jahr aber weniger als 5 Jahre Überleben) umfasste 235 Patienten, die letzte Gruppe „lang“ (mindestens 5 Jahre Überleben) umfasste 41 Patienten.

17 Patienten waren entweder „lost to follow-up“ oder noch am Leben, wiesen jedoch noch keine Überlebenszeit von mindestens 5 Jahren auf.

4.4.1. Patientenmerkmale

Tabelle 26 fasst die Patientenmerkmale differenziert nach den Überlebensgruppen zusammen. Lediglich der Allgemeinzustand und das Patientenalter unterschieden sich signifikant zwischen den drei Gruppen. Die mittlere Gruppe hatte signifikant häufiger einen guten und signifikant seltener einen schlechten präoperativen Allgemeinzustand als die Kurzzeitüberlebenden. Langzeitüberlebende waren signifikant jünger als Kurzzeitüberlebende ($p=0,007$; 95% CI -9,4 bis -1,1). Langzeitüberlebende hatten zwar häufiger einen Ikterus und seltener Gewichtsverlust, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant.

Tabelle 26: Patienteneigenschaften nach Überlebensgruppen (n=515, bei fehlenden Angaben sind die verfügbaren Informationen separat angegeben), (Häufigkeitsangaben in Prozent [%], Größenangaben BMI als Median mit Range, Alter als Mittelwert), AZ: Allgemeinzustand, EZ: Ernährungszustand, BMI: Bodymaßindex

n= verfügbare Angaben		kurz (< 1Jahr) n=239	mittel (1 – 4,9 Jahre) n=235	lang (≥ 5 Jahre) n=41	Signifikanz
Geschlecht	Männer	53,1	52,3	56,1	p=0,918 °
	Frauen	46,9	47,7	43,9	
Vorerkrankungen	Ja	83,3	80,0	75,6	p=0,432 °
	Nein	16,7	20,0	24,4	
n=486		n=224	n=224	n=38	
erhöhter Alkoholkonsum	Ja	26,3	24,6	31,6	p=0,648 °
	Nein	73,7	75,4	68,4	
n=491		n=225	n=227	n=39	
Nikotin	Ja	39,1	48,9	41,0	p=0,100 °
	Nein	60,9	51,1	59,0	
n=163		n=77	n=77	n=9	
Familienanamnese	Ja	20,8	33,8	33,3	p=0,205 °
	Nein	79,2	66,2	66,7	

n= verfügbare Angaben		kurz (< 1Jahr) n=239	mittel (1 – 4,9 Jahre) n=235	lang (≥ 5 Jahre) n=41	Signifikanz
n=508		n=234	n=233	n=41	
AZ	gut	61,6	73,0	75,6	p=0,015°
	reduziert	36,3	27,0	24,4	
	schlecht	2,1	0	0	
n=511		n=236	n=234	n=41	
EZ	gut	77,6	85,0	87,8	p=0,171°
	reduziert	20,3	14,1	12,2	
	schlecht	2,1	0,9	0	
n=511		n=237	n=234	n=40	
Symptome	Ikterus	51,5	60,3	67,5	p=0,059°
	Schmerzen	47,3	44,4	40,0	p=0,653°
	Völle-/ Druckgefühl	35,4	35,0	25,0	p=0,436°
	Gewichtsverlust	32,1	38,5	22,5	p=0,093°
Alter (Jahre)		64 (36-93)	62 (31-85)	59 (18-77)	p=0,004^
n=501		n=233	n=227	n=41	
BMI (kg/m²)		24,3 (14,6-49,3)	24,2 (14,8-38,6)	25,0 (16,6-33,9)	p=0,291*
n=421		n=186	n=203	n=32	
Symptombdauer (Tage)		52 (6-370)	47 (5-375)	48 (11-263)	p=0,298*
		* Kruskal-Wallis-Test,	° Chi-Quadrat-Test,	^ ANOVA	

4.4.2. Tumormerkmale

Tabelle 27 fasst die Tumormerkmale differenziert nach den Überlebensgruppen zusammen. Es bestand ein signifikanter Unterschied der Tumorgöße hinsichtlich der unterschiedlichen Überlebensgruppen ($p < 0,001$). Die Tumorgöße bei Langzeitüberlebenden war jeweils signifikant geringer als bei den kurz- und mittellang Überlebenden ($p = 0,001$).

Bei den übrigen Parametern (TNM-Stage, UICC-Stadium, Grade) bestand jeweils zwischen den Überlebensgruppen ein signifikanter Unterschied. Die Gruppe der Langzeitüberlebenden wies signifikant häufiger T1-Tumoren und weniger T4-Tumoren auf, weniger häufig Lymphknotenmetastasen und weniger Fernmetastasen (somit auch häufiger das UICC-Stadium 1a und seltener Stadium 4), häufiger gut differenzierte Tumoren und seltener schlecht differenzierte Tumoren.

In diesem Gruppenvergleich zeigte sich interessanterweise kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa ($p = 0,495$).

Tabelle 27: Tumormerkmale nach Überlebensgruppen (n=515, bei fehlenden Angaben sind die verfügbaren Informationen separat angegeben), (Häufigkeitsangaben in Prozent [%], Tumorgößenangabe als Median mit Range)

n= verfügbare Angaben		kurz (< 1Jahr) n=239	mittel (1 – 4,9 Jahre) n=235	lang (≥ 5 Jahre) n=41	Signifikanz
Tumor-lokalisierung	Kopf	79,1	86,8	83,0	p=0,443 °
	Corpus	10,5	6,0	7,3	
	Schwanz	7,1	4,2	7,3	
	diffus	3,3	3,0	2,4	
T	T1	1,7	3,0	12,2	p=0,008 °
	T2	6,3	7,2	9,8	
	T3	76,5	77,0	75,6	
	T4	15,5	12,8	2,4	
N	N0	20,9	24,7	39,0	p=0,042 °
	N1	79,1	75,3	61,0	
M	M0	84,1	94,0	100	p<0,001 °
	M1	15,9	6,0	0	
UICC-Stadium	1a	0,8	1,7	9,8	p<0,001 °
	1b	1,7	3,4	0	
	2a	13,0	15,3	29,3	
	2b	56,1	61,7	58,5	
	3	12,5	11,9	2,4	
	4	15,9	6,0	0	
Grade	G 1	2,1	4,2	14,6	p=0,004 °
	G 2	48,1	52,8	63,4	
	G 3	48,5	42,1	22,0	
	G 4	1,3	0,9	0	
n=466		n=214	n=215	n=37	
Lymphangiosis carcinomatosa	L0	21,0	21,4	29,7	p=0,495 °
	L1	79,0	78,6	70,3	
n=483		n=229	n=215	n=39	
Tumorgöße (cm)		3,5 (0,8-15,0)	3,3 (1,0-15,0)	2,7 (1,0-6,5)	p<0,001*
		* Kruskal-Wallis-Test,		° Chi-Quadrat-Test	

4.4.3. Therapie

Tabelle 28 fasst die therapiebezogenen Merkmale differenziert nach den Überlebensgruppen zusammen.

Die Variablen Radikalität, postoperative Komplikationen, Revisionen, adjuvante Chemotherapie, präoperativer Tumormarker CA 19-9, intraoperativer Blutverlust, Dauer des Intensivstations- und Klinikaufenthaltes unterschieden sich jeweils signifikant zwischen den drei Gruppen.

Unter den Langzeitüberlebenden waren signifikant mehr R0-Resektionen zu finden, es fanden sich aber auch Patienten mit R1/R2-Resektion in dieser Gruppe. Weiterhin traten bei den Langzeitüberlebenden weniger postoperative Komplikationen auf und es wurden weniger Gefäßresektionen und weniger Revisionen durchgeführt. Die mittlere Gruppe hatte signifikant häufiger eine adjuvante Chemotherapie.

Langzeitüberleber hatten einen signifikant niedrigeren präoperativen CA 19-9 Wert als Kurzüberleber ($p=0,005$), der intraoperative Blutverlust war signifikant geringer ($p=0,006$) und der Klinikaufenthalt kürzer ($p=0,004$). Der Intensivstationsaufenthalt war jedoch nur in der mittleren Gruppe signifikant geringer als bei den Kurzzeitüberlebenden ($p=0,005$). Der präoperative Bilirubinwert war in der mittleren Gruppe signifikant höher als bei den Kurzzeitüberlebenden ($p=0,004$).

Tabelle 28: Therapiebezogene Merkmale nach Überlebensgruppen (n=515, bei fehlenden Angaben sind die verfügbaren Informationen separat angegeben, (Häufigkeitsangaben in Prozent [%], Größenangaben als Median mit Range), R: Radikalität

n= verfügbare Angaben		kurz (< 1 Jahr) n=239	mittel (1 – 4,9 Jahre) n=235	lang (≥ 5 Jahre) n=41	Signifikanz
Operation	Kausch-Whipple	43,5	44,3	39,0	$p=0,381^\circ$
	PPPD	35,6	42,5	43,9	
	Pankreas- linksresektion	11,3	7,2	7,3	
	totale Pankreatektomie	9,6	6,0	9,8	
R	R0	49,0	71,1	85,4	$p<0,001^\circ$
	R1	27,6	20,0	12,2	
	R2	23,4	8,9	2,4	
Gefäßresektion	Ja	25,5	15,3	4,9	$p=0,001^\circ$
	Nein	74,5	84,7	95,1	
intra-OP Komplikationen	Ja	10,9	7,7	4,9	$p=0,314^\circ$
	Nein	89,1	92,3	95,1	
post-OP Komplikationen	Ja	43,9	34,0	17,1	$p=0,002^\circ$
	Nein	56,1	66,0	82,9	
Revision	Ja	13,4	11,1	0	$p=0,039^\circ$
	Nein	86,6	88,9	100	
n=480		n=221	n=219	n=40	
interventionelle Vorbehandlung	Ja	61,1	66,7	57,5	$p=0,356^\circ$
	Nein	38,9	33,3	42,5	
n=467		n=210	n=219	n=38	
adjuvante Chemotherapie	Ja	49,5	62,6	57,9	$p=0,024^\circ$
	Nein	50,5	37,4	42,1	
n=479		n=215	n=224	n=40	
prä-OP Bilirubin (mg/dl)		1,3 (0,2-32,9)	2,0 (0,3-29,9)	1,9 (0,3-25,4)	$p=0,013^*$
n=415		n=188	n=191	n=36	
prä-OP CA 19-9 (U/ml)		228 (1-93929)	121 (1-16970)	48 (2-4015)	$p=0,011^*$
n=458		n=206	n=217	n=35	
Operationsdauer (min)		350 (140-700)	340 (175-720)	330 (160-540)	$p=0,361^*$
n=421		n=193	n=196	n=32	
Blutverlust (ml)		800 (100-5000)	700 (100-4000)	600 (100-2500)	$p=0,006^*$
n=446		n=199	n=212	n=35	
Intensivstation (Tage)		4 (1-110)	3 (1-76)	3 (1-8)	$p=0,006^*$
Klinikaufenthalt (Tage)		23 (6-164)	21 (11-148)	19 (12-47)	$p=0,005^*$
* Kruskal-Wallis-Test, $^\circ$ Chi-Quadrat-Test					

4.4.4. Langzeitüberlebende Patienten im Vergleich

26 langzeitüberlebende Patienten (≥ 5 Jahre) konnten in zwei weitere Überlebensgruppen eingeteilt werden (< 10 Jahre, ≥ 10 Jahre). 15 Patienten waren entweder „lost to follow-up“ oder noch am Leben, wiesen jedoch noch keine Überlebenszeit von mindestens 10 Jahren auf.

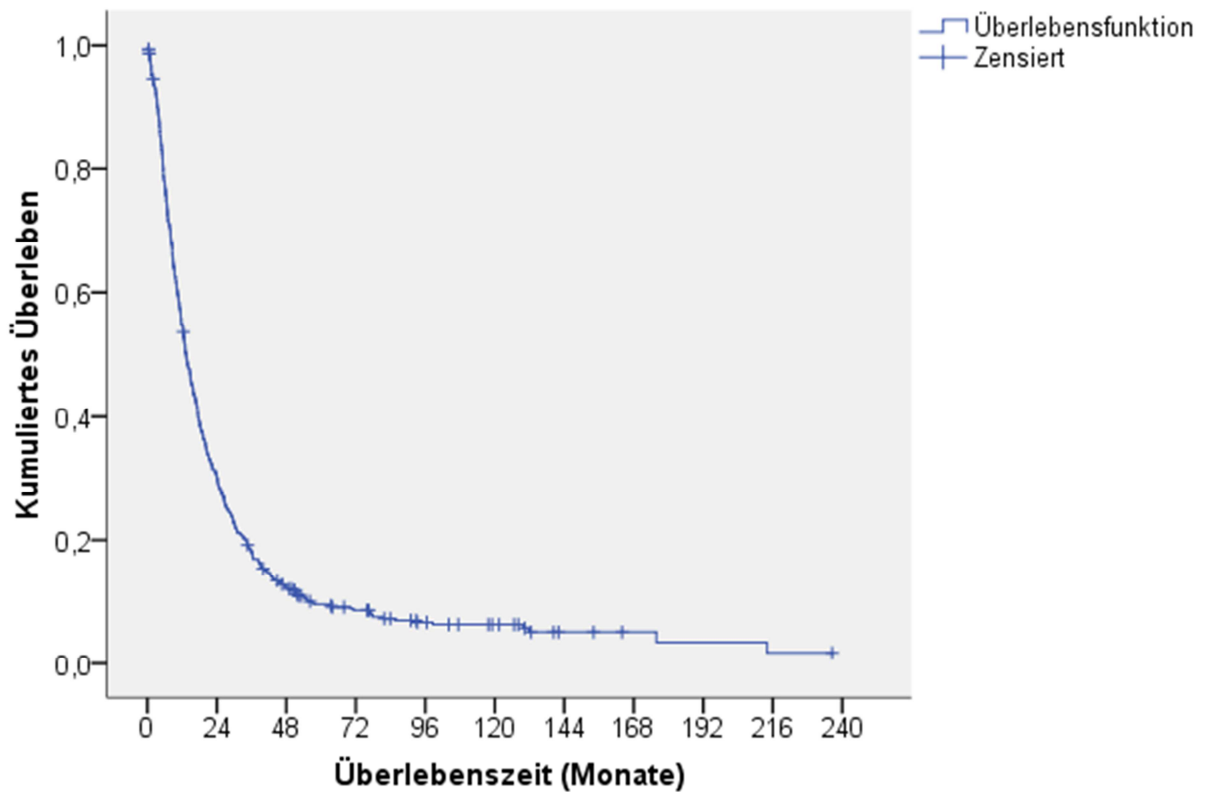
Von allen in den vorangegangenen Tabellen aufgeführten Parametern unterschieden sich lediglich das Geschlecht und das Symptom Schmerzen signifikant zwischen beiden Gruppen. Patienten, die mindestens 10 Jahre überlebt haben, waren signifikant häufiger Frauen ($p < 0,001$) und hatten präoperativ signifikant häufiger Schmerzen ($p = 0,042$) als Patienten die bereits vorher verstorben sind.

Tabelle 29: Langzeitüberleber im Vergleich; bei fehlenden Angaben sind die verfügbaren Informationen separat angegeben, (Häufigkeitsangaben in Prozent [%])

n= verfügbare Angaben		< 10 Jahre n=12	≥ 10 Jahre n=14	Signifikanz
Geschlecht	Männer	91,7	21,4	$p < 0,001$ °
	Frauen	8,3	78,6	
n=25		n=11	n=14	
Schmerzen	Ja	18,2	64,3	$p = 0,042$ °
	Nein	81,8	35,7	
° Chi-Quadrat Test				

4.5. Überlebensdaten

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten betrug 13,3 Monate (95% CI: 11,8 - 14,8). Abbildung 17 veranschaulicht die Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Gesamtkollektivs und Tabelle 30 zeigt die zugehörigen Überlebensraten.



Number at Risk
 Gesamt 532 159 61 34 20 14 5 3 2 1 0
 Überlebenszeit (Monate) 13,3 (0,2 – 237)

Abbildung 17: Postoperatives Überleben des Gesamtkollektivs; nach 5 Jahren leben noch 9,5% der Patienten

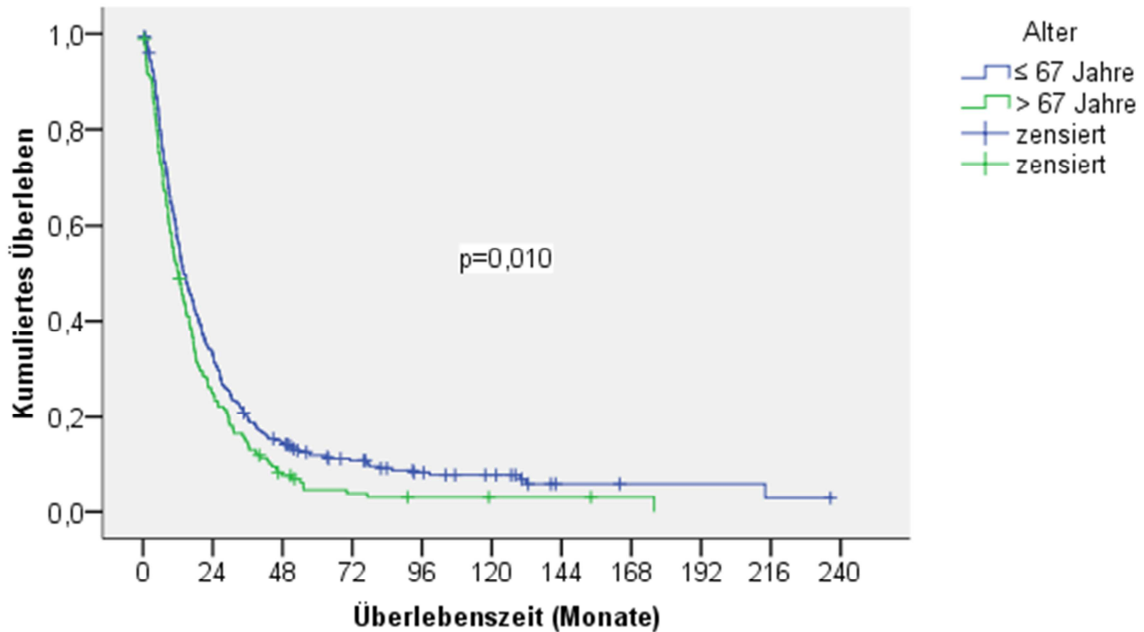
Tabelle 30: Überlebensraten des Gesamtkollektivs (n=532)

Überlebensrate	Kaplan-Meier (geschätzt)	tatsächlich
1 - Jahres-	54,6 %	54,7 % (289 / 528)
2 - Jahres-	30,0 %	30,2 % (159 / 527)
3 - Jahres-	18,0 %	18,1 % (95 / 526)
5 - Jahres-	9,5 %	8,0 % (41 / 515)
10 - Jahres-	6,0 %	2,8 % (14 / 500)

4.6. Potentielle Prognosefaktoren – univariate Analysen

4.6.1. Alter

Abbildung 18 zeigt, dass Patienten bis 67 Jahre eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als ältere Patienten ($p=0,010$).

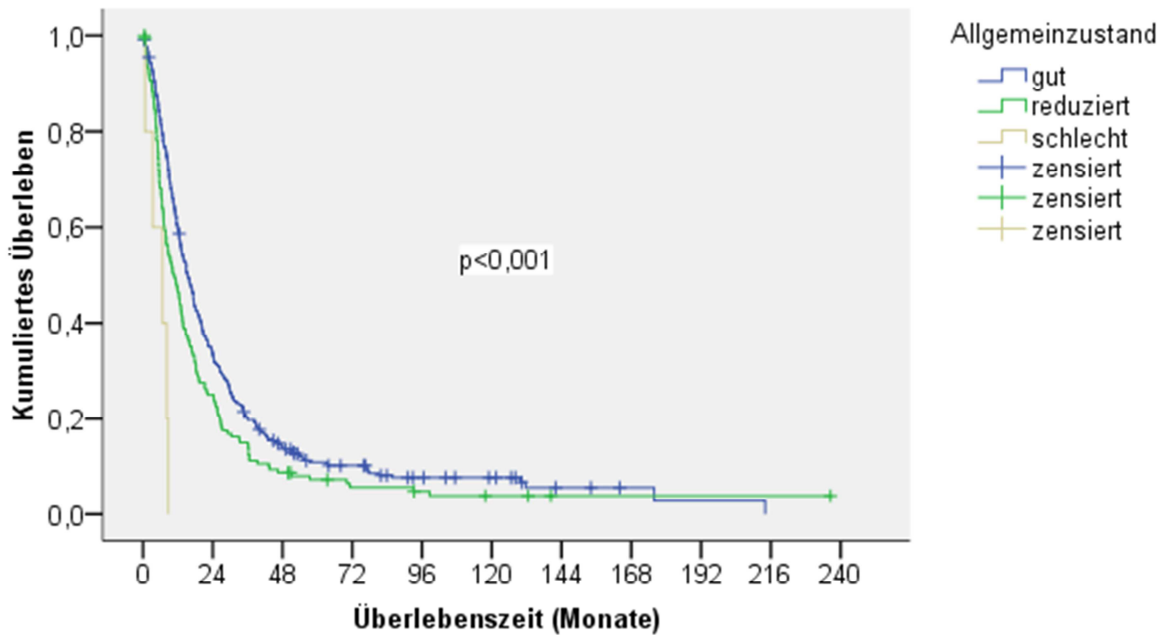


Number at Risk													Überlebenszeit (Monate)	
≤ 67 Jahre	353	115	49	29	17	12	3	2	2	1	0		14,0	(0,4 – 237)
> 67 Jahre	179	44	12	5	3	2	2	1	0	0	0		12,2	(0,2 – 176)

Abbildung 18: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.2. Allgemeinzustand

Abbildung 19 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen Allgemeinzustand der Patienten. Das postoperative Überleben unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,001$). Patienten mit jeweils besserem Allgemeinzustand überlebten signifikant länger ($p < 0,05$). Bei schlechtem Allgemeinzustand wurde eine Überlebenszeit von maximal 9 Monaten erreicht.

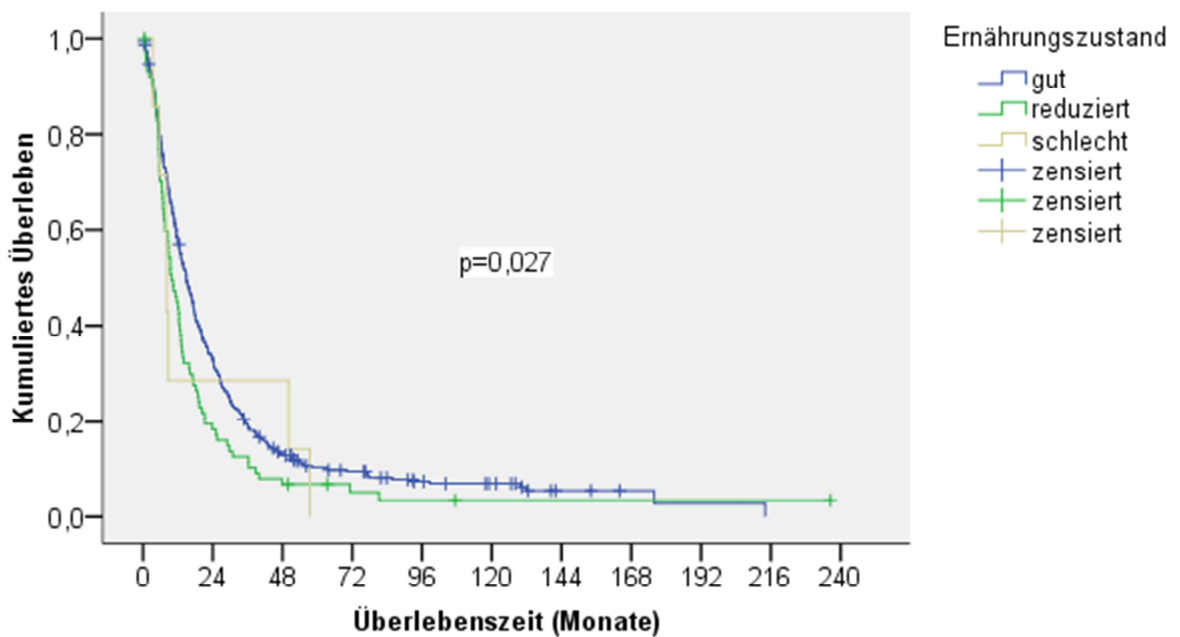


Number at Risk												Überlebenszeit (Monate)	
gut	358	118	46	27	15	11	4	2	1	0	0	15,2	(0,2 – 214)
reduziert	162	40	14	7	6	3	1	1	1	1	0	10,3	(0,6 – 237)
schlecht	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,7	(0,7 – 9)

Abbildung 19: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen Allgemeinzustand mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range (n=525)

4.6.3. Ernährungszustand

Abbildung 20 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen Ernährungszustand der Patienten. Das postoperative Überleben unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p=0,027$). Patienten mit gutem Ernährungszustand überlebten signifikant länger als Patienten mit reduziertem Ernährungszustand ($p=0,008$). Bei schlechtem Ernährungszustand wurde eine Überlebenszeit von maximal 57 Monaten erreicht.

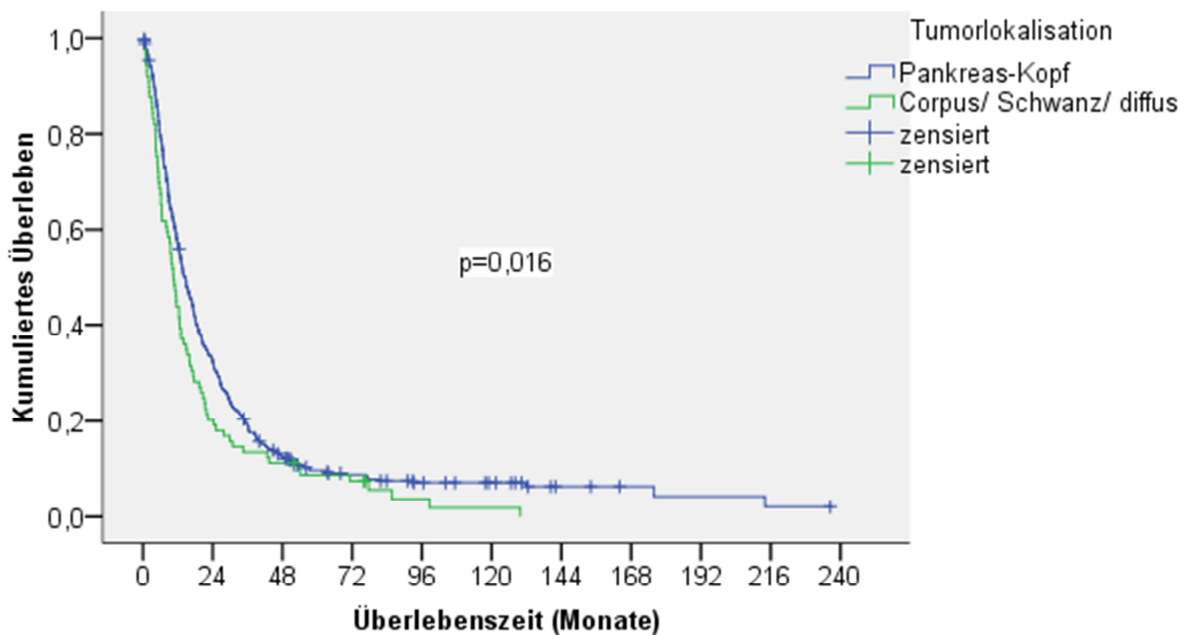


Number at Risk												Überlebenszeit (Monate)
gut	433	141	53	31	18	13	4	2	1	0	0	14,9 (0,2 – 214)
reduziert	88	16	7	3	2	1	1	1	1	1	0	9,8 (0,6 – 237)
schlecht	7	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	8,1 (3,4 – 57)

Abbildung 20: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen Ernährungszustand mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range (n=528)

4.6.4. Tumorlokalisation

Abbildung 21 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation. Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom hatten eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Gruppe aller anderen Patienten mit Tumoren im Pankreascorpus und –schwanz bzw. diffus lokalisierten Tumoren ($p=0,016$).



Number at Risk	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	Überlebenszeit (Monate)
Pa-Kopf	443	141	51	28	18	13	5	3	2	1	0	14,5 (0,2 – 237)
Corpus/ Schwanz/ diffus	89	18	10	6	2	1	0	0	0	0	0	10,5 (0,3 – 130)

Abbildung 21: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

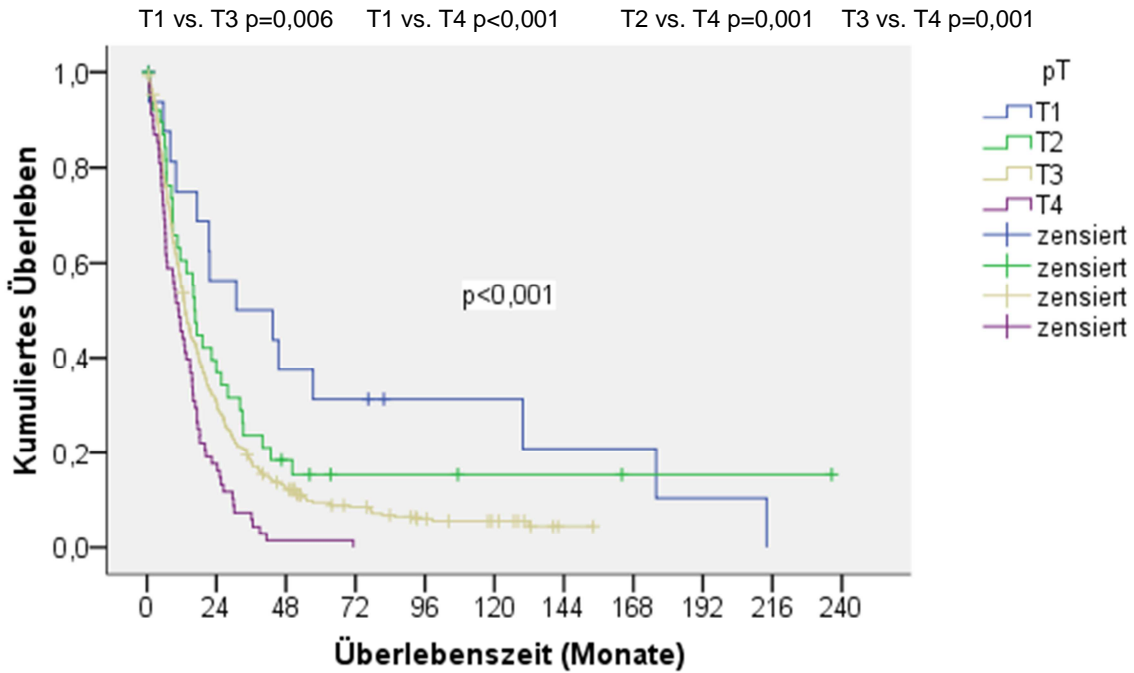
Die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom betrug 9,6% bzw. 6,8% (Tabelle 31).

Tabelle 31: Überlebensraten (Kaplan-Meier-Methode) nach Tumorlokalisation

Überlebensrate	Pankreaskopf (n=443)	Pankreascorpus/ -schwanz/ diffus (n=89)
5 - Jahres-	9,6 %	8,5 %
10 - Jahres-	6,8 %	1,5 %

4.6.5. Tumor (T-Stadium)

Abbildung 22 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung (T). Das postoperative Überleben unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,001$).

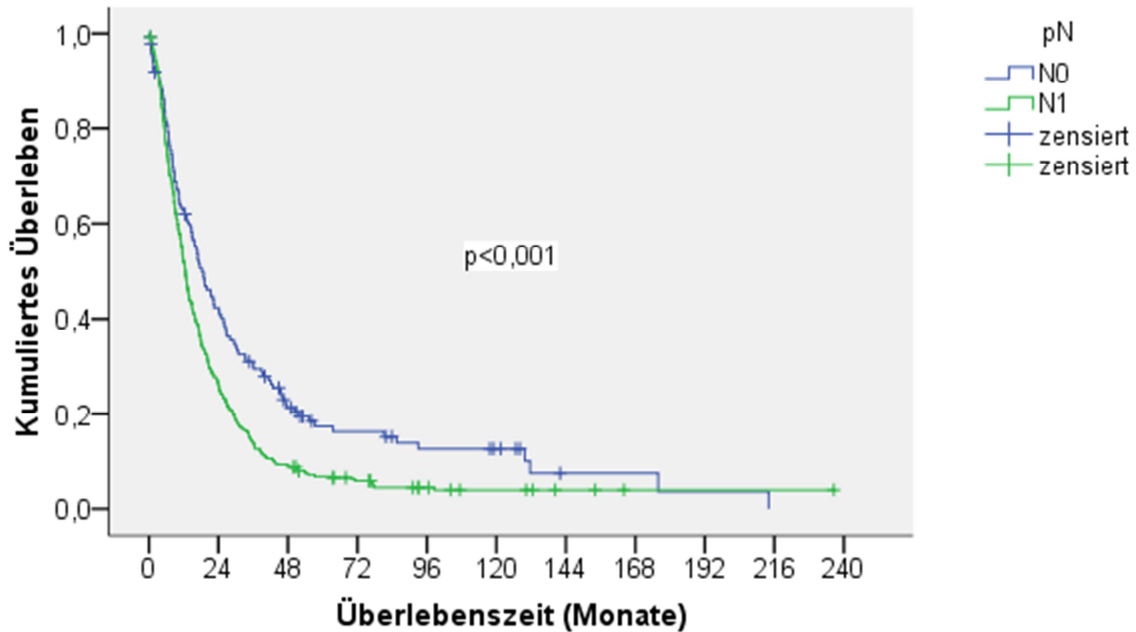


Number at Risk											Überlebenszeit (Monate)		
T1	17	9	6	5	3	3	2	2	1	0	0	30,9	(0,7 – 214)
T2	39	14	6	3	3	2	2	1	1	1	0	16,5	(0,9 – 237)
T3	408	124	48	26	14	9	1	0	0	0	0	13,1	(0,3 – 154)
T4	68	12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	10,8	(0,2 – 71)

Abbildung 22: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.6. Lymphknotenstatus

Abbildung 23 stellt das postoperative Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall dar, es zeigte sich eine signifikant größere Überlebenschance für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0) ($p < 0,001$).

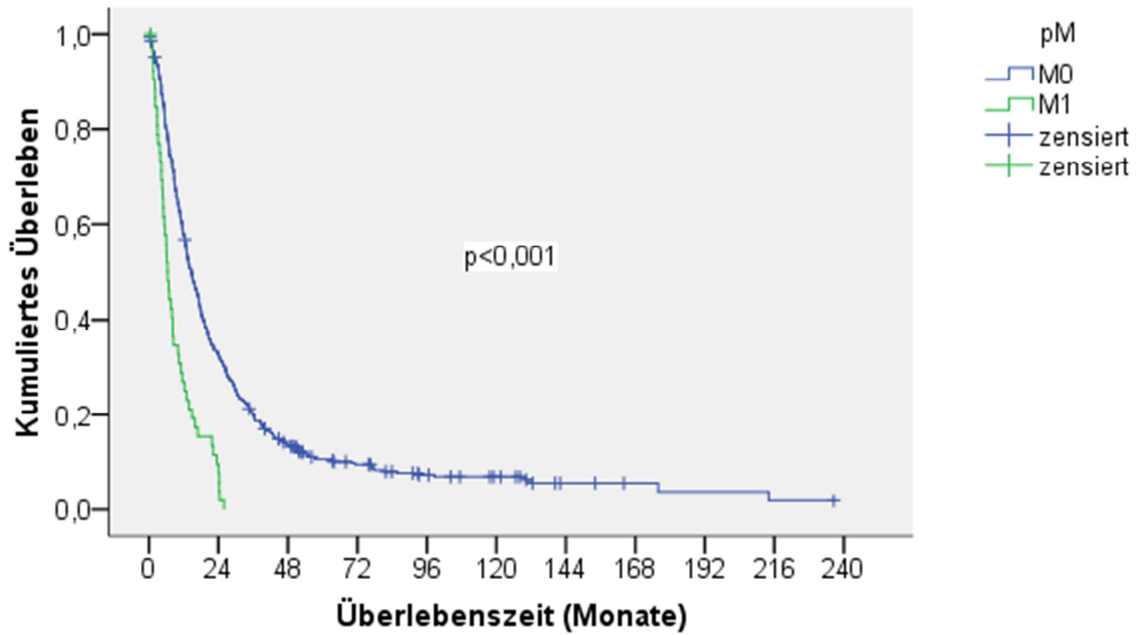


Number at Risk												Überlebenszeit (Monate)	
N0	137	56	25	15	10	8	2	2	1	0	0	18,2	(0,2 – 214)
N1	395	103	36	19	10	6	3	1	1	1	0	12,5	(0,3 – 237)

Abbildung 23: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.7. Fernmetastasen

Bei 10,0% der Patienten (53/532) wurden intraoperativ Fernmetastasen festgestellt. Abbildung 24 zeigt, dass Patienten ohne Fernmetastasen (M0) eine signifikant größere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten ($p < 0,001$). Mit Fernmetastasen (M1) war kein Langzeitüberleben zu erreichen (maximal 26 Monate).



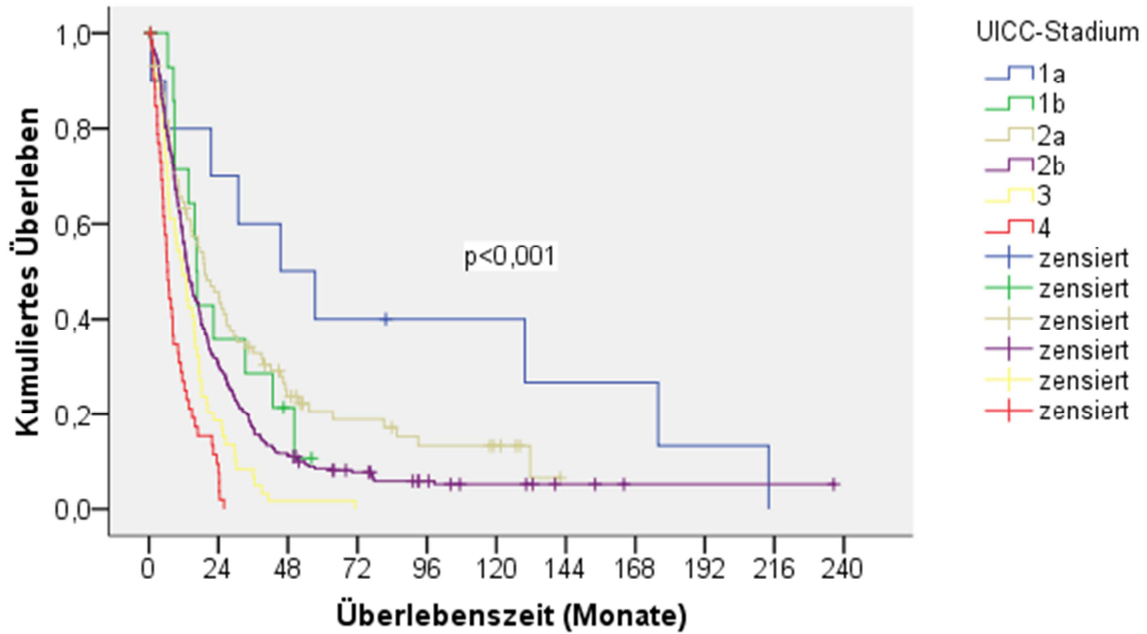
Number at Risk												Überlebenszeit (Monate)	
M0	479	154	61	34	20	14	5	3	2	1	0	14,7	(0,2 – 237)
M1	53	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,4	(0,8 – 26)

Abbildung 24: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.8. UICC-Stadien (2002)

Abbildung 25 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Das postoperative Überleben unterschied sich signifikant zwischen den Tumorstadien ($p < 0,001$).

1a vs. 2b $p=0,012$ 1a vs. 3 $p < 0,001$ 1a vs. 4 $p < 0,001$ 1b vs. 3 $p=0,019$ 1b vs. 4 $p < 0,001$
 2a vs. 2b $p=0,005$ 2a vs. 3 $p < 0,001$ 2a vs. 4 $p < 0,001$ 2b vs. 3 $p=0,006$ 2b vs. 4 $p < 0,001$
 3 vs. 4 $p=0,003$

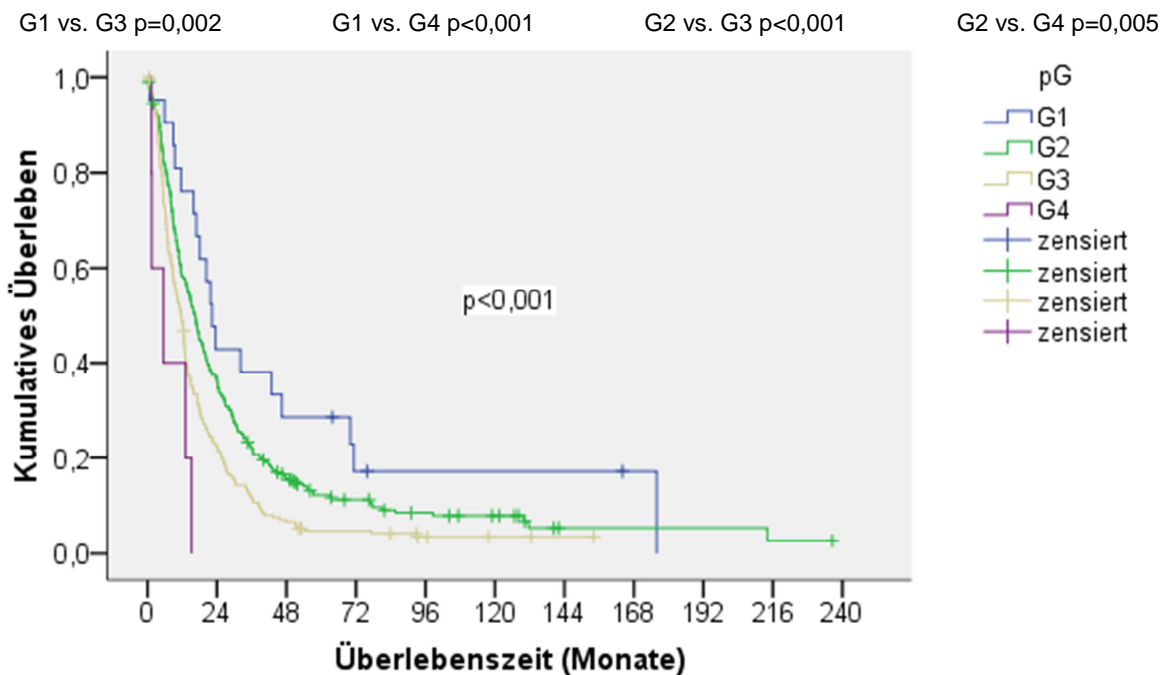


Number at Risk											Überlebenszeit (Monate)		
1a	11	7	5	4	3	3	2	2	1	0	0	45,5	(0,7 – 214)
1b	15	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	16,5	(6,5 – 56)
2a	88	39	18	11	7	5	0	0	0	0	0	19,3	(0,6 – 142)
2b	306	92	35	19	10	6	3	1	1	1	0	13,4	(0,3 – 237)
3	59	11	1	0	0	0	0	0	0	0	0	11,6	(0,2 – 71)
4	53	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,4	(0,8 – 26)

Abbildung 25: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.9. Grading

Abbildung 26 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung (G). Das postoperative Überleben unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,001$). Patienten mit gut- und mitteldifferenzierten Tumoren überlebten jeweils signifikant länger als mit schlecht- und undifferenzierten Tumoren. Der letzte Patient mit einem undifferenzierten Tumor (G4) ist nach 15 Monaten verstorben.

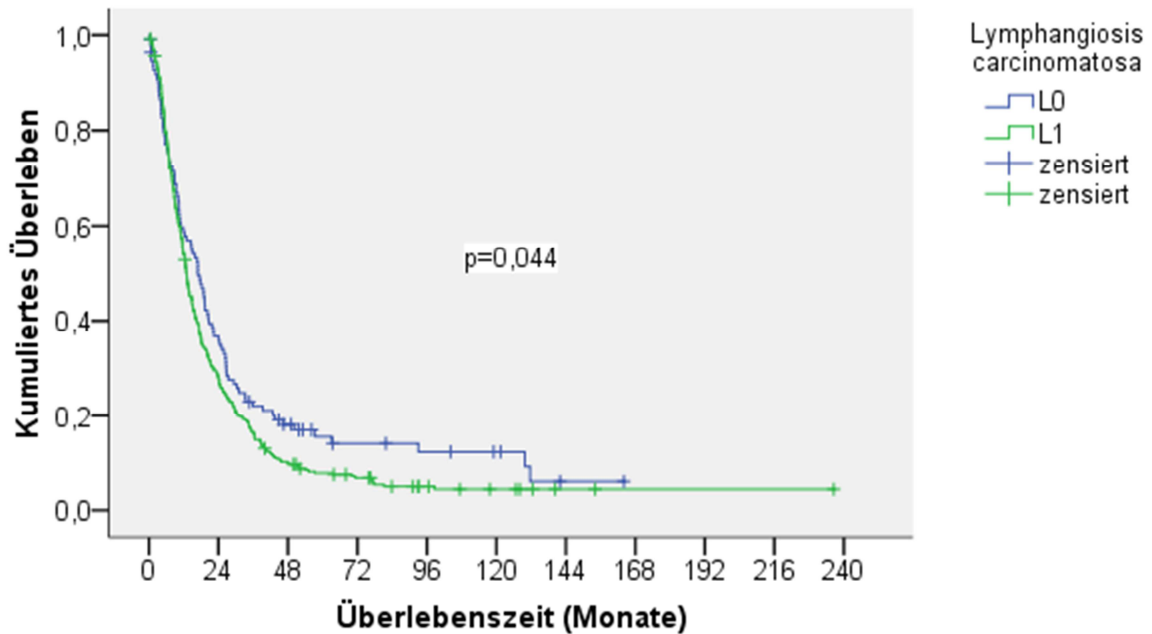


Number at Risk												Überlebenszeit (Monate)	
G1	21	9	6	3	2	2	2	1	0	0	0	22,3	(0,7 – 176)
G2	277	99	40	22	14	10	2	2	2	1	0	16,5	(0,2 – 237)
G3	229	51	15	9	4	2	1	0	0	0	0	11,7	(0,6 – 154)
G4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5,6	(1,4 – 15)

Abbildung 26: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.10. Lymphangiosis carcinomatosa

Abbildung 27 zeigt, dass Patienten ohne Lymphgefäßinfiltration (L0) eine signifikant größere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten ($p=0,044$).

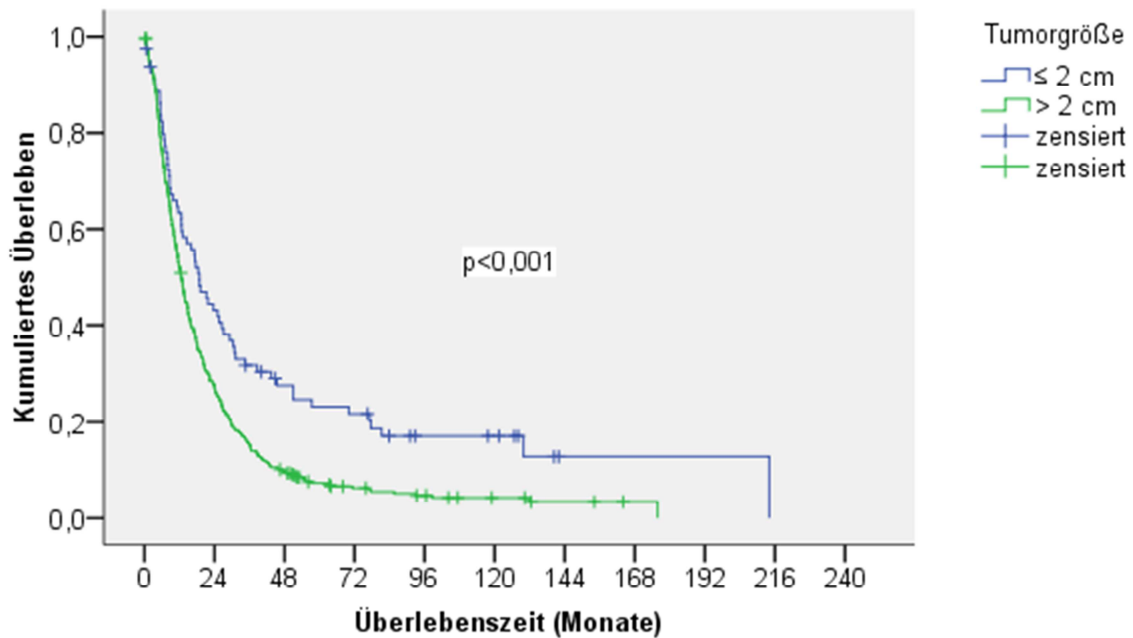


Number at Risk												Überlebenszeit (Monate)	
L0	111	40	17	9	7	5	1	0	0	0	0	16,9	(0,2 – 164)
L1	371	102	36	21	10	6	2	1	1	1	0	13,0	(0,3 – 237)

Abbildung 27: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von einer Lymphgefäßinfiltration mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range (n=482)

4.6.11. Tumorgroße

Abbildung 28 zeigt, dass Patienten mit Tumoren bis zu einer Größe von 2,0cm signifikant länger überlebt haben als mit größeren Tumoren ($p < 0,001$).

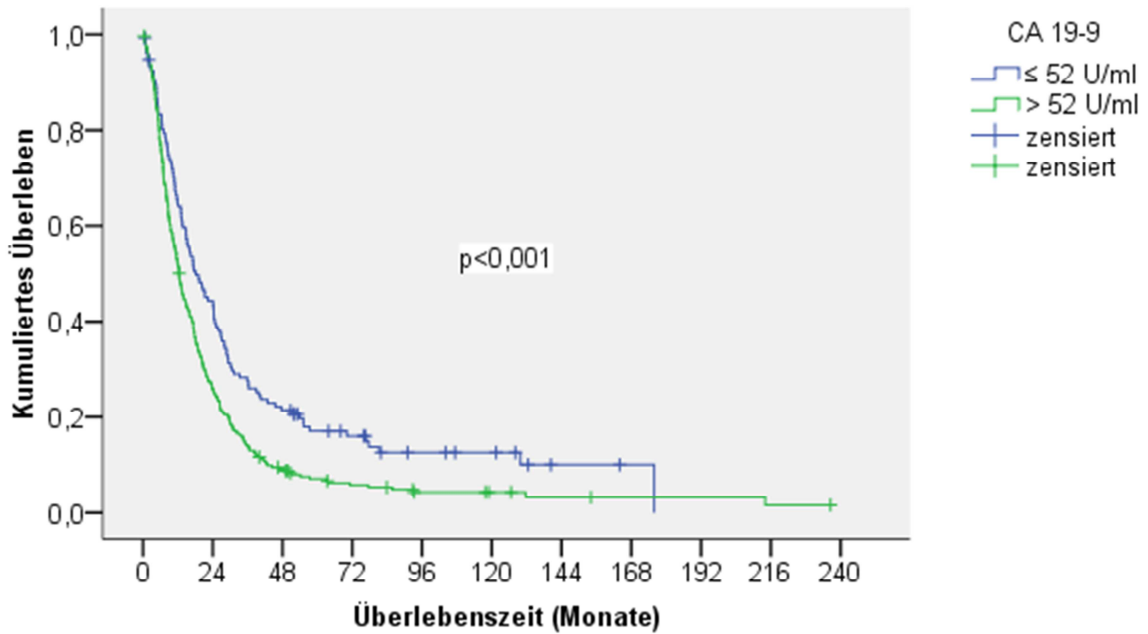


Number at Risk												Überlebenszeit (Monate)	
≤ 2 cm	81	34	19	15	8	7	1	1	1	0	0	18,9	(0,4 – 214)
> 2 cm	419	113	39	17	11	6	3	1	0	0	0	12,6	(0,3 – 176)

Abbildung 28: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgroße mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range (n=500)

4.6.12. Tumormarker CA 19-9

Abbildung 29 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit vom präoperativ bestimmten Tumormarker CA 19-9. Patienten mit Werten bis 52 U/ml hatten eine signifikant größere Überlebenschance als Patienten mit Werten über 52 U/ml ($p < 0,001$).



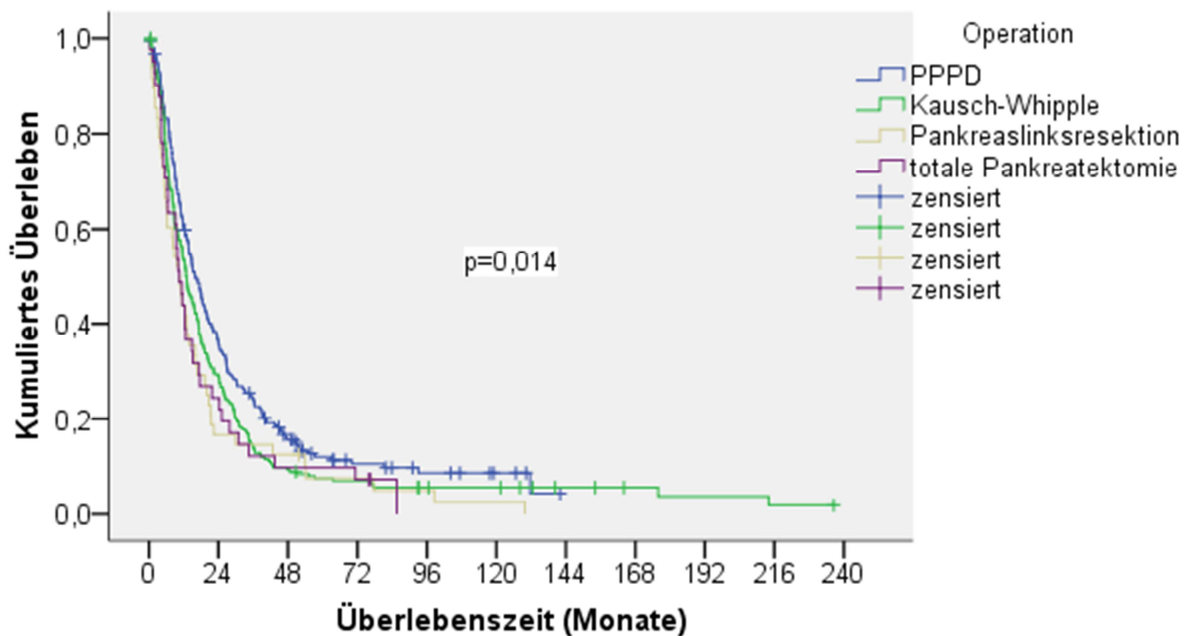
Number at Risk												Überlebenszeit (Monate)	
≤ 52 U/ml	133	58	28	16	9	7	2	1	0	0	0	18,3	(0,2 – 176)
> 52 U/ml	295	75	25	13	7	5	3	2	2	1	0	12,4	(0,3 – 237)

Abbildung 29: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom präoperativ bestimmten Tumormarker CA 19-9 mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range (n=428)

4.6.13. Operationsmethode

Abbildung 30 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Operationsmethode. Das postoperative Überleben unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p=0,014$). Patienten mit pyloruserhaltender partieller Pankreatoduodenektomie (PPPD) hatten jeweils ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit Kausch-Whipple-Operation ($p=0,019$), totaler Pankreatektomie ($p=0,037$) und Pankreaslinksresektion ($p=0,010$).

Wenn man nur die Operationen nach Kausch-Whipple (227/532) aufgeteilt nach Operationsdaten vor und nach dem 1. Januar 2000 betrachtet ($n=183$ bzw. $n=44$), so bestand kein signifikanter Unterschied der Überlebenschancen ($p=0,740$).

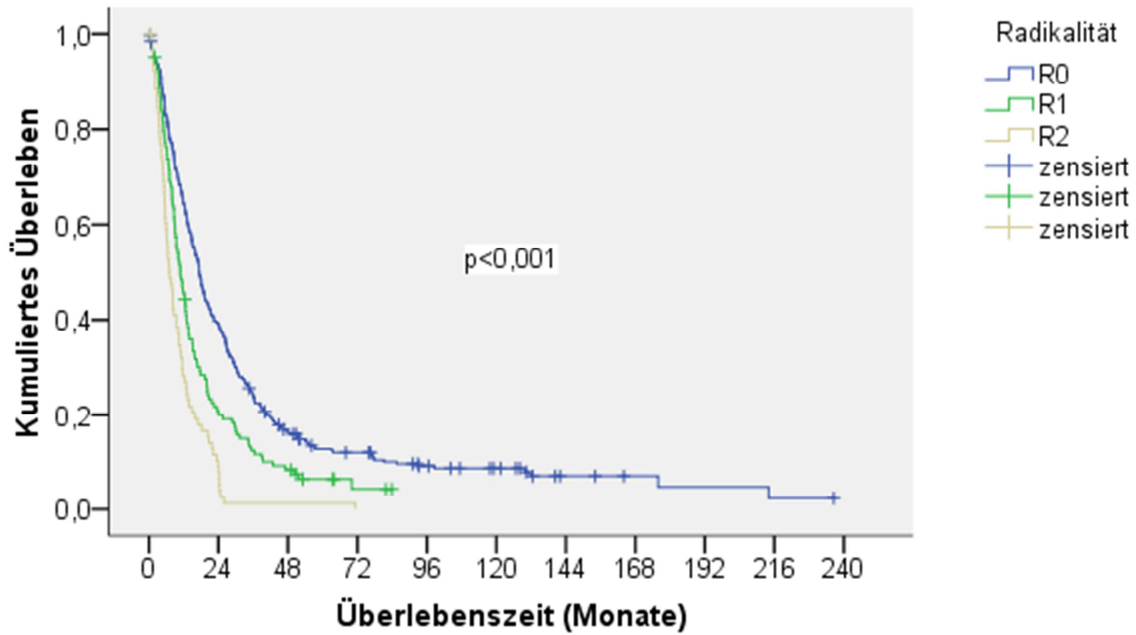


Number at Risk												Überlebenszeit (Monate)
PPPD	216	76	30	13	8	4	0	0	0	0	0	15,9 (0,2 – 142)
K./ Whipple	227	65	21	15	10	9	5	3	2	1	0	12,9 (0,6 – 237)
Linksres.	48	8	6	3	2	1	0	0	0	0	0	10,5 (0,3 – 130)
Totale PE	41	10	4	3	0	0	0	0	0	0	0	10,4 (0,4 – 86)

Abbildung 30: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Operationsmethode mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.14. Radikalität

Abbildung 31 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation (R). Das postoperative Überleben unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,001$). Patienten mit jeweils radikalerer Operation überlebten signifikant länger als Patienten mit geringerer Radikalität ($p < 0,001$).

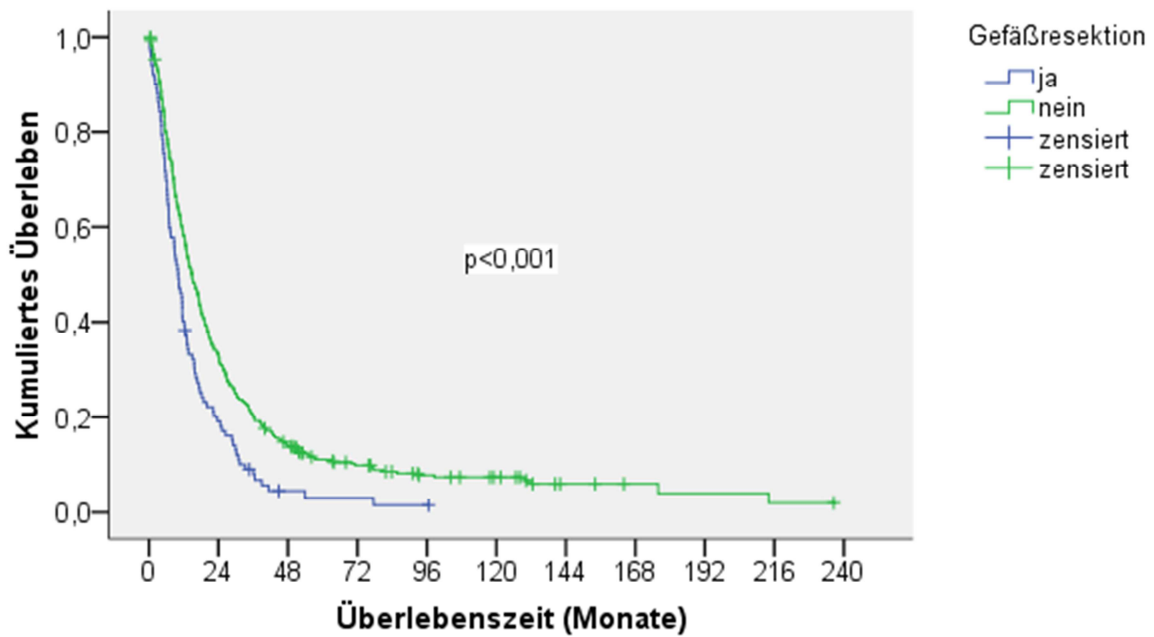


Number at Risk											Überlebenszeit (Monate)		
	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240		
R0	330	128	50	32	20	14	5	3	2	1	0	17,3	(0,3 – 237)
R1	123	24	10	2	0	0	0	0	0	0	0	10,8	(0,2 – 84)
R2	79	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	7,0	(0,8 – 71)

Abbildung 31: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.15. Gefäßresektion

Abbildung 32 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit von einer Gefäßresektion (Pfortaderresektion und Resektion der Arteria mesenterica superior bzw. Arteria hepatica). Patienten ohne Gefäßresektion hatten eine signifikant größere Überlebenschance ($p < 0,001$).

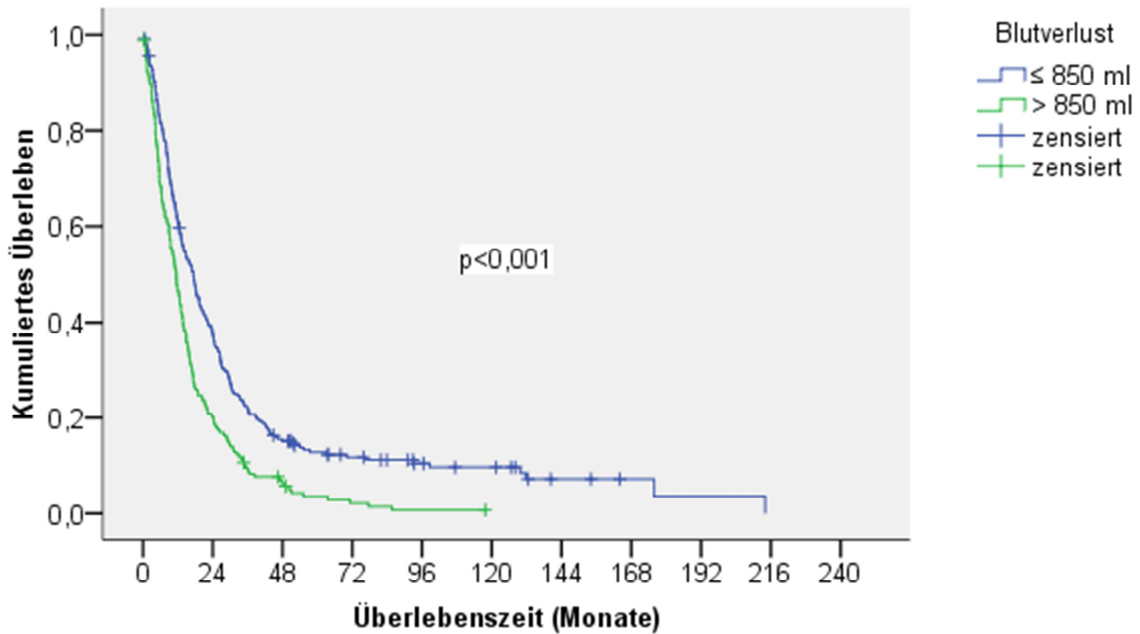


Number at Risk													Überlebenszeit (Monate)	
Res. nein	430	140	58	32	19	14	5	3	2	1	0		14,9	(0,5 – 237)
Res. ja	102	19	3	2	1	0	0	0	0	0	0		10,1	(0,2 – 97)

Abbildung 32: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von einer Gefäßresektion mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.16. Blutverlust

Abbildung 33 zeigt, dass Patienten mit einem intraoperativen Blutverlust bis 850ml eine signifikant größere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, als mit höherem Blutverlust ($p < 0,001$).

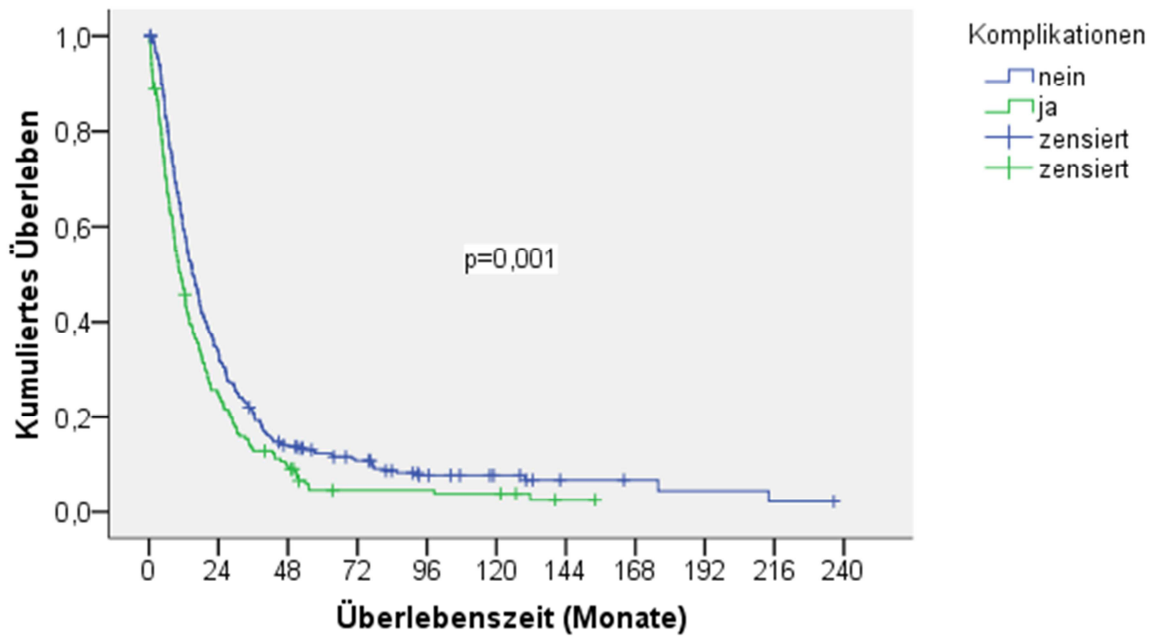


Number at Risk												Überlebenszeit (Monate)	
≤ 850 ml	255	94	37	22	14	11	4	2	1	0	0	17,3	(0,3 – 214)
> 850 ml	179	36	10	3	1	0	0	0	0	0	0	11,4	(0,2 – 118)

Abbildung 33: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit vom intraoperativen Blutverlust mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range (n=434)

4.6.17. Postoperative Komplikationen

Abbildung 34 zeigt, dass Patienten ohne postoperative Komplikationen signifikant länger überlebt haben als mit Komplikationen ($p=0,001$).

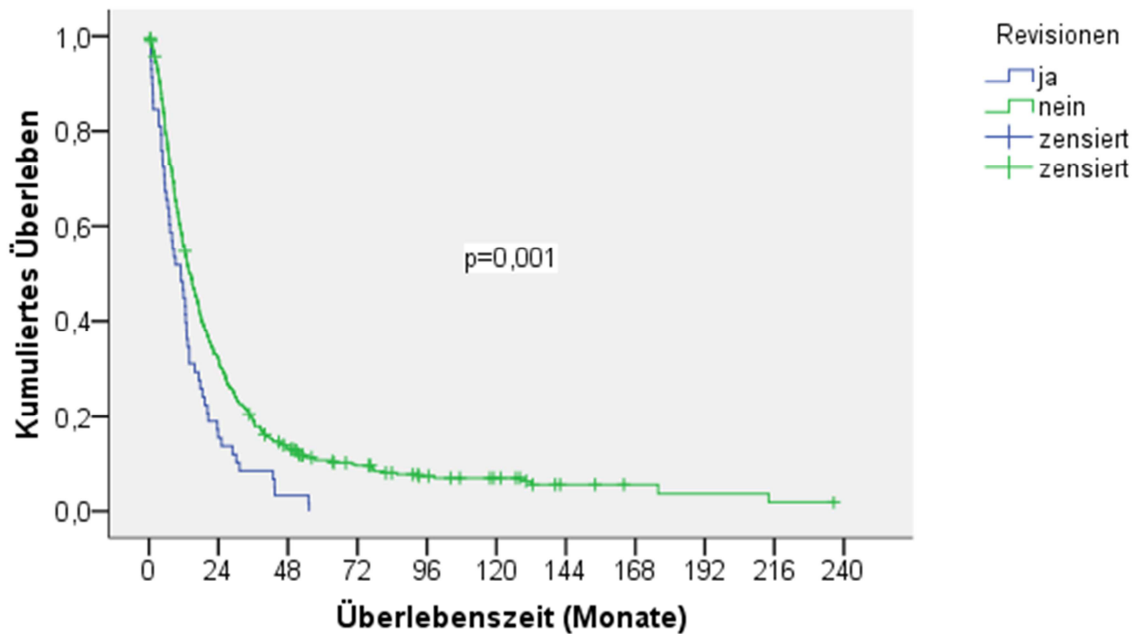


Number at Risk											Überlebenszeit (Monate)	
Kompl. nein	334	111	43	28	14	9	4	3	2	1	0	14,9 (1,4 – 237)
Kompl. ja	198	48	18	6	6	5	1	0	0	0	0	11,0 (0,2 – 154)

Abbildung 34: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.18. Revisionen

Abbildung 35 zeigt, dass Patienten, bei denen keine chirurgische Revision notwendig war, signifikant länger überlebt haben ($p=0,001$). Mit Revisionsoperation wurde eine Überlebenszeit von maximal 55 Monaten erreicht.

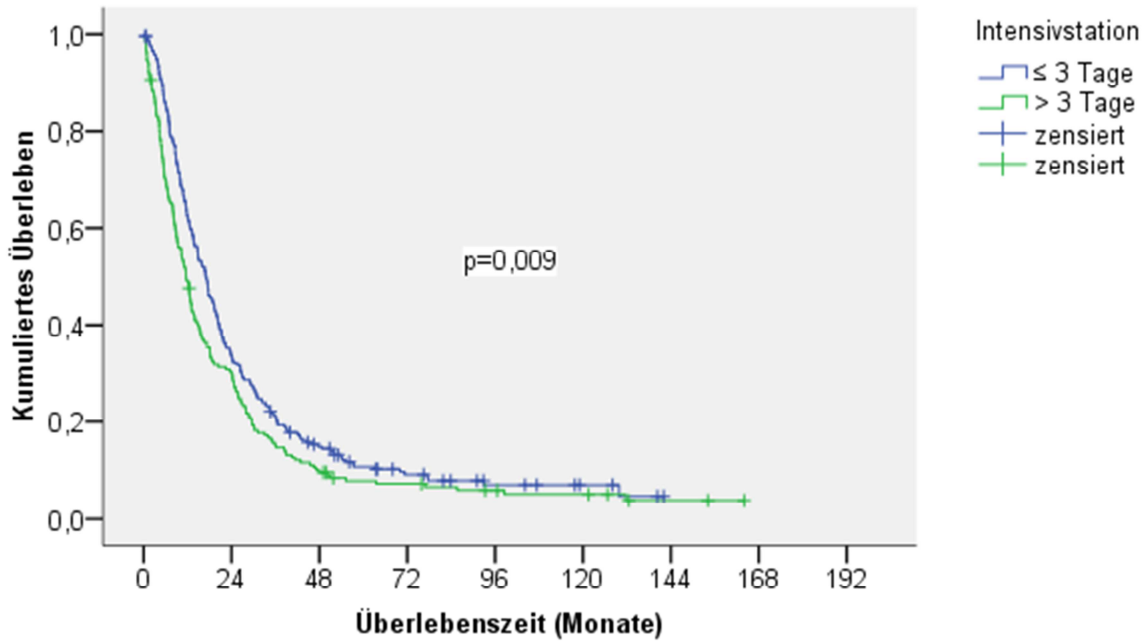


Number at Risk													Überlebenszeit (Monate)		
Rev.	nein	474	150	59	34	20	14	5	3	2	1	0		13,9	(0,3 – 237)
Rev.	ja	58	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0		11,0	(0,2 – 55)

Abbildung 35: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von Revisionen mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.19. Intensivstationsaufenthalt

Abbildung 36 zeigt, dass Patienten mit einer Intensivstationsaufenthaltsdauer bis zu 3 Tagen signifikant länger überlebt haben als mit einem längeren Aufenthalt ($p < 0,009$).

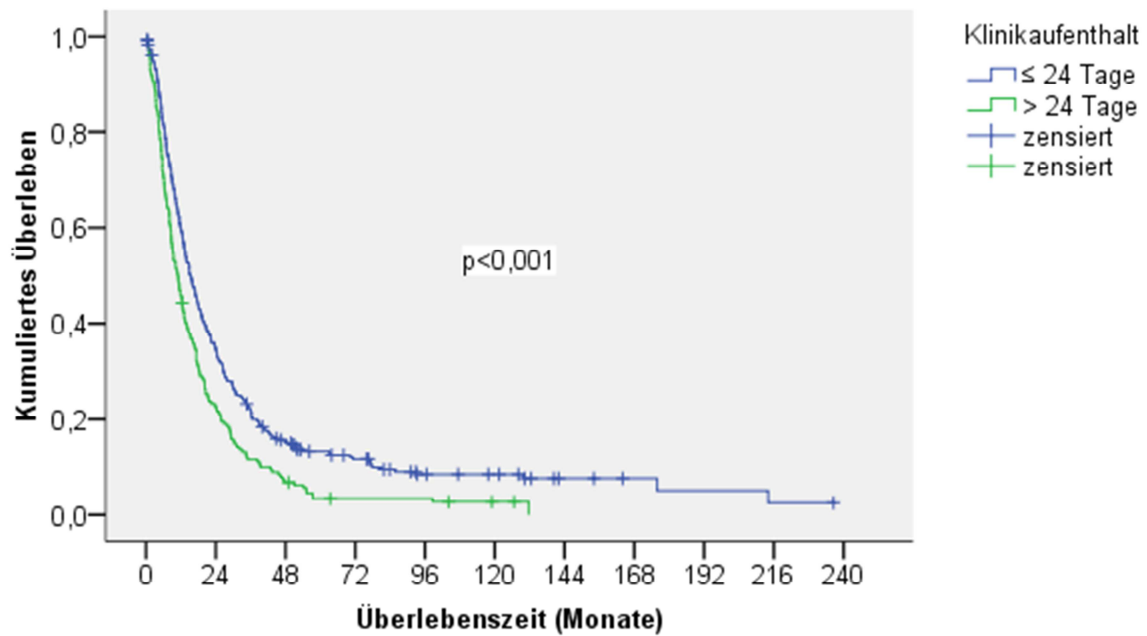


Number at Risk										Überlebenszeit (Monate)
≤ 3 Tage	260	86	35	16	8	4	0	0	0	16,9 (0,3 – 142)
> 3 Tage	201	60	19	12	8	6	2	0	0	11,6 (0,2 – 164)

Abbildung 36: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range (n=461)

4.6.20. Klinikaufenthalt

Abbildung 37 zeigt, dass Patienten mit einer Klinikaufenthaltsdauer bis zu 24 Tagen signifikant länger überlebt haben als mit einem längeren Aufenthalt ($p < 0,001$).

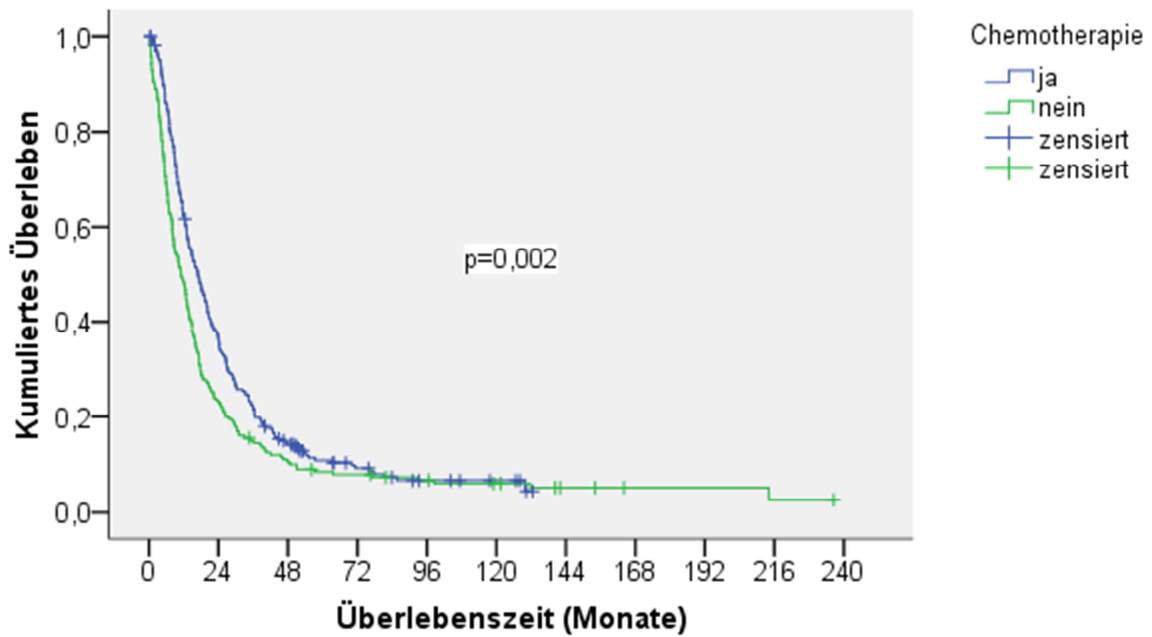


Number at Risk	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	Überlebenszeit (Monate)
≤ 24 Tage	340	116	48	29	15	12	5	3	2	1	0	15,4 (0,2 – 237)
> 24 Tage	192	43	13	5	5	2	0	0	0	0	0	10,8 (0,3 – 132)

Abbildung 37: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von der Dauer des Klinikaufenthaltes mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range

4.6.21. Adjuvante Chemotherapie

Abbildung 38 zeigt, dass Patienten mit adjuvanter Chemotherapie signifikant länger überlebt haben als ohne adjuvante Chemotherapie ($p=0,002$).



Number at Risk											Überlebenszeit (Monate)		
Chemo. ja	277	99	36	16	8	5	0	0	0	0	0	16,9	(1,2 – 133)
Chemo. nein	206	48	21	15	11	8	4	2	2	1	0	11,0	(0,2 – 237)

Abbildung 38: Postoperatives Überleben in Abhängigkeit von einer adjuvanten Chemotherapie mit Angabe der „Number at Risk“ und der medianen Überlebenszeit mit Range (n=483)

Tabelle 32 fasst alle untersuchten Faktoren zusammen, bei denen keine signifikanten Unterschiede beim Überleben bestanden.

Tabelle 32: Zusammenfassung der Parameter ohne signifikante Unterschiede beim Überleben (univariate Analysen), Angabe der Überlebenszeit als Median mit Range; n=532 (zu fehlenden Werten siehe Kapitel 4.1. – 4.3.)

		n	Überlebenszeit (Monate)	Signifikanz*
Geschlecht	männlich	281	13,3 (0,2 – 132)	p=0,516
	weiblich	251	13,4 (0,3 – 237)	
positive Familienanamnese	ja	45	13,2 (0,6 – 140)	p=0,581
	nein	121	11,6 (1,2 – 104)	
Nikotinkonsum	ja	218	14,5 (0,2 – 214)	p=0,642
	nein	290	13,1 (0,3 – 237)	
erhöhter Alkoholkonsum	ja	132	13,7 (0,2 – 164)	p=0,423
	nein	371	13,4 (0,3 – 237)	
BMI	< 25 kg/m ²	297	12,8 (0,2 – 237)	p=0,127
	≥ 25 kg/m ²	220	14,8 (0,4 – 164)	
Vorerkrankungen	ja	434	13,7 (0,2 – 237)	p=0,834
	nein	98	13,2 (1,6 – 176)	
präoperative Symptome	ja	524	13,3 (0,2 – 237)	p=0,626
	nein	4	9,0 (3,5 – 55)	
Symptombdauer	≤ 49 Tage	218	14,9 (0,2 – 237)	p=0,610
	> 49 Tage	215	13,1 (0,4 – 176)	
prä-OP Bilirubin	≤ 1,5 mg/dl	248	12,5 (0,2 – 176)	p=0,825
	≥ 1,5 mg/dl	246	15,2 (0,7 – 237)	
invasive Vorbehandlung	ja	310	13,9 (0,4 – 142)	p=0,839
	nein	182	12,6 (0,3 – 237)	
Operationsjahr	< 2000	247	13,1 (0,5 – 237)	p=0,865
	≥ 2000	285	13,7 (0,2 – 107)	
Operationsdauer	≤ 340 min	240	16,7 (0,3 – 154)	p=0,084
	> 340 min	235	12,8 (0,2 – 164)	
intraoperative Komplikationen	ja	47	10,2 (0,2 – 132)	p=0,090
	nein	485	13,6 (0,3 – 237)	
* Log-Rank-Test				

4.7. Prognosefaktoren – multivariate Analyse

Alle vorangegangenen untersuchten Variablen deren Signifikanz $p < 0,100$ betrug, wurden in die multivariate Analyse mittels Cox-Regression-Modell eingeschlossen.

Tabelle 33 zeigt das Ergebnis der multivariaten Analyse auf unabhängige Prognosefaktoren. Es zeigt sich, dass die Parameter Alter, präoperativer Allgemeinzustand, Tumormarker CA 19-9, Tumordifferenzierung, Lymphangiosis carcinomatosa, Gefäßresektion und adjuvante Chemotherapie unabhängige Prognosefaktoren darstellen.

Die übrigen Variablen waren in der multivariaten Analyse nicht signifikant.

Tabelle 33: Multivariate Analyse auf unabhängige Prognosefaktoren

Prognosefaktor	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	Signifikanz*
Alter (Jahre)	1,015	1,000 – 1,031	$p=0,045$
Allgemeinzustand			$p=0,022$
- Allgemeinzustand (gut / schlecht)	0,021	0,001 – 0,350	$p=0,007$
- Allgemeinzustand (reduziert / schlecht)	0,024	0,001 – 0,403	$p=0,009$
CA19-9 (U/l)	1,038	1,018 – 1,058	$p < 0,001$
Grading			$p < 0,001$
- Grading (G1 / G4)	0,062	0,015 – 0,261	$p < 0,001$
- Grading (G2 / G4)	0,160	0,047 – 0,546	$p=0,003$
- Grading (G3 / G4)	0,201	0,058 – 0,702	$p=0,012$
Lymphangiosis carcinomatosa (L1 / L0)	1,482	1,003 – 2,188	$p=0,048$
Gefäßresektion (ja / nein)	1,576	1,031 – 2,409	$p=0,036$
adjuvante Chemotherapie (ja / nein)	0,642	0,466 – 0,883	$p=0,006$

* Cox-Regression, Methode: Einschluss

5. Diskussion

Die Prognose des duktales Adenokarzinoms des Pankreas ist aufgrund des aggressiven Tumorverhaltens und der späten Diagnosestellung sehr schlecht und kann nur durch eine chirurgische Resektion verbessert werden [42]. Aufgrund der späten Manifestation von Symptomen ist lediglich bei 10-20% der Patienten eine Resektion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch möglich [42, 51].

In der Literatur wurde in der Vergangenheit zwar über steigende 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) nach Resektion berichtet, jedoch kommt es auch nach dieser Zeit bei vielen Patienten zu einem Rezidiv [85, 86], so dass eine mögliche Heilung immer wieder in Frage gestellt wird [86].

Eine Operation mit kurativer Intention wird nur dann empfohlen, wenn keine Fernmetastasen und keine arterielle Gefäßinfiltration vorliegen [11]. Ist sie durchführbar, dann werden mediane Überlebenszeiten von ca. 10-20 Monate und 5-JÜR bis zu 15-20% angegeben [67, 85, 89, 95, 96].

Diese Resultate sind jedoch stark abhängig von zahlreichen Faktoren, die durch den Patienten, den Tumor und die Therapie bestimmt werden. Erst durch eine detaillierte Betrachtung dieser einzelnen Variablen, können der Nutzen der Operationen beurteilt und die Ergebnisse interpretiert werden.

Bei dieser zentrumsbasierten Arbeit ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Selektionsbias aufgetreten, denn Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren werden häufiger an spezialisierte Kliniken überwiesen. Weiterhin betrachtet diese retrospektive Untersuchung ein hoch selektiertes Patientenkollektiv, da nur ein Bruchteil aller Patienten mit einem Pankreaskarzinom überhaupt einer Operation zugeführt werden kann. Dagegen beziehen sich populationsbasierte Daten auf die gesamte Bevölkerung und bilden somit, aufgrund einer viel größeren Anzahl unselektierter Fälle, die Patienten- und Tumormerkmale besser ab.

Die dargestellten Ergebnisse kann man also keinesfalls auf den allgemeinen Verlauf von Pankreastumoren beziehen, sondern muss sie streng im Kontext der Patientenauswahlkriterien betrachten.

5.1. Patientenmerkmale

Im Vergleich mit den populationsbasierten Daten des Robert- Koch- Institutes [1], bei denen das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei etwa 69 und für Frauen bei etwa 76 Jahren liegt, ist das Patientenkollektiv dieser Arbeit relativ jung (Durchschnittsalter 63 Jahre, Männer: 62, Frauen: 64). Übereinstimmend ist jedoch, dass das männliche Geschlecht beim Pankreaskarzinom überwiegt (52,8% vs. 47,2%; m/w 1,1) und dass die Männer jünger als die Frauen sind.

Normalerweise tritt das Pankreaskarzinom extrem selten bei Patienten jünger als 40 Jahre auf [40]. Hier lagen 2% des Patientenkollektivs (13/532) unter diesem Alter. Mit monozentrischen Studien sind das Patientenalter (60-66 Jahre) und das Geschlechterverhältnis (m/w 0,8-1,4) jedoch vergleichbar [86, 89, 95-99].

Viele Studien fanden keinen Einfluss des Alters und des Geschlechtes auf die Prognose der Patienten [67, 85, 88, 96, 98, 100]. In dieser Untersuchung gab es davon deutliche Abweichungen. Es wurde festgestellt, dass jüngere Patienten (≤ 67 Jahre) eine signifikant bessere Überlebenschance hatten und das Alter wurde auch als unabhängiger Prognosefaktor gesehen. Wahrscheinlich spielt dabei das relativ junge Patientenkollektiv eine Rolle, mit 13 Patienten unter 40 Jahren.

Für das Geschlecht wurden die Aussagen der Literatur für das Gesamtkollektiv bestätigt. In der Untergruppe der langzeitüberlebenden Patienten zeigte sich aber, dass signifikant mehr Frauen 10 Jahre oder länger überlebt haben. Hierbei könnte sich die höhere Lebenserwartung der weiblichen Bevölkerung widerspiegeln [101].

Es ist bekannt, dass insbesondere das Rauchen, ein Diabetes mellitus und eine chronische Pankreatitis **Risikofaktoren** für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms sind [7, 11, 12, 14, 19, 22]. Vermutet wird ebenfalls, dass der Alkoholabusus das Risiko für ein Pankreaskarzinom erhöht [24]. In dem untersuchten Patientenkollektiv befanden sich 42,9% Raucher und 26,2% der Patienten hatten einen erhöhten Alkoholkonsum. Die Vermutung, dass ein erhöhter Alkoholkonsum oder ein Nikotinkonsum die intra- oder postoperative Komplikationsrate oder die perioperative Letalität erhöhen, wurde nicht bestätigt.

38,5% aller Patienten mit Vorerkrankungen hatten einen Diabetes mellitus und 16,4% eine Pankreatitis. Der mediane BMI betrug 24,4 kg/m², somit waren mehr als 50% des

Patientenkollektivs normalgewichtig. Nur 9,9% der Patienten wiesen einen BMI ≥ 30 kg/m² auf, welcher auch das Pankreaskarzinomrisiko erhöht [20, 21].

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Patienten mit signifikant größerem BMI postoperative Komplikationen aufwiesen (24,9 kg/m² vs. 24,0 kg/m²). Dabei muss aber beachtet werden, dass der mediane BMI beider Gruppen innerhalb des Normalgewichtes lag und man somit keine Aussagen über adipöse Patienten und postoperative Komplikationen machen kann.

Der BMI wurde bis jetzt in keiner Studie als Prognosefaktor beim Pankreaskarzinom berücksichtigt. In dieser Auswertung war die Überlebenszeit nicht davon abhängig.

Man geht davon aus, dass ca. 5% der Pankreastumoren eine familiäre Genese haben [25, 26]. In der vorliegenden Untersuchung hatten 27,1% der Patienten mit vorhandenen Daten eine positive Familienanamnese für eine chronische Pankreatitis oder ein Pankreaskarzinom. Allerdings lagen nur 166 Daten vor und eine Differenzierung zwischen Pankreatitis und Pankreaskarzinom gelang nicht.

Festzuhalten ist, dass viele Patienten die typischen Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms aufgezeigt haben.

Die hier gefundenen häufigsten **Symptome** Ikterus (56,5%), Schmerzen (45,2%) und Gewichtsverlust (33,8%) stellen die typischen Symptome für das Pankreaskarzinom dar und wurden auch in zahlreichen anderen Veröffentlichungen beschrieben [50, 51, 85, 95, 96]. Besonders der Zusammenhang von Pankreaskopfkarzinomen und einem relativ frühzeitig auftretenden Ikterus, bzw. Corpus-/ Caudatumoren und dem unspezifischen Symptom Schmerzen [50], konnte in dieser Untersuchung gut dargestellt werden.

In diesem Kontext steht auch die hier aufgezeigte längere Symptombdauer, also spätere Diagnosestellung, bei Pankreasschwanzkarzinomen im Vergleich zu Pankreaskopfkarzinomen (104 Tage vs. 47 Tage). Da Tumoren im Pankreaskopf frühzeitig eine posthepatische Cholestase verursachen, werden diese eher diagnostiziert als Tumoren im Pankreascorpus und –schwanz. Letztere können bis zu einer beachtlichen Größe anwachsen ohne Symptome zu verursachen.

Auffällig ist aber, dass Patienten, die mindestens 10 Jahre überlebt haben, präoperativ signifikant häufiger Schmerzen hatten ($p=0,042$), das Symptom Ikterus jedoch keine Signifikanz erreichte.

Die Symptombdauer hat für die gesamte Patientengruppe, in Übereinstimmung mit Wagner et al. [67], nicht das Überleben beeinflusst.

Die Variablen präoperativer **Allgemeinzustand** und **Ernährungszustand** des Patienten wurden bis jetzt nicht als Prognosefaktoren untersucht. In dieser Auswertung stellt der Allgemeinzustand einen unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben dar (multivariate Analyse), der Ernährungszustand war nur in der univariaten Analyse signifikant. Kein Patient mit schlechtem präoperativen Allgemein- bzw. Ernährungszustand hat ein Langzeitüberleben von mindestens fünf Jahren erreicht. Wobei daraufhin gewiesen werden muss, dass es eine sehr subjektive Einschätzung des aufnehmenden Arztes ist, wann ein Patient in einem guten, reduzierten oder schlechten Zustand ist. Ob der Allgemeinzustand als unabhängiger Faktor stets mit ungünstigen Tumoreigenschaften (hohes Stadium, schlechte Differenzierung) assoziiert ist, wurde hier nicht untersucht und sollte in weiteren Arbeiten berücksichtigt werden.

5.2. Tumormerkmale

Ob ein Pankreaskarzinom radikal entfernt werden kann, hängt unmittelbar von der Tumorgröße, der Infiltration in Nachbarorgane, Lymphknotenmetastasen oder der Fernmetastasierung ab. Häufig ist das gesamte Ausmaß jedoch erst intraoperativ ersichtlich und stellt den Chirurgen vor große Herausforderungen.

Einige Autoren verwenden beim Vergleich kontinuierlicher Messwerte (z.B. Tumorgröße) den Median als Trennwert [89, 102], andere legen willkürliche Werte fest [67, 90, 98]. In der vorliegenden Untersuchung wurden Werte mittels ROC-Analyse identifiziert, die am besten Langzeitüberlebende (≥ 5 Jahre) von Nicht-Langzeitüberlebenden (< 5 Jahre) trennen. Wenn dabei keine Signifikanz bestand, wurde der Median als Trennwert verwendet. Diese Werte sind jedoch nicht für alle Patienten mit einem Pankreaskarzinom anwendbar, sondern sie stellen lediglich für dieses Patientenkollektiv die optimalen dar.

Die mittlere **Tumorgröße** lag hier mit 3,5cm etwas über der vergleichbarer Studien, die 2,6 - 3,3cm angeben [67, 95, 96, 98, 100, 102]. Tumoren im Pankreas corpus und –

schwanz waren signifikant größer als im Pankreaskopf, wie es auch andere Publikationen gezeigt haben [96, 102].

Die Tumorgröße wird übereinstimmend als unabhängiger Prognosefaktor angesehen [88-90, 96-98, 100, 102, 103]. Die meisten Autoren setzen den cut-off Wert bei 2cm, andere bei 3cm oder mehr [88]. In dieser Arbeit wies ebenfalls der Trennwert von 2cm die beste Signifikanz auf, die Tumorgröße zeigte sich aber nur in der univariaten Analyse als signifikant.

Die Tumoren waren häufiger im Pankreaskopf lokalisiert (83%), als in der pathologischen und chirurgischen Fachliteratur angegeben (ca. 70%) [39, 40]. Andere Pankreasresektionsstudien geben Häufigkeiten von 70-85% an und sind daher mit den eigenen Werten gut vergleichbar [67, 95, 96, 102].

Obwohl Patienten mit einem Tumor im Corpus oder der Cauda erst später Symptome zeigen als solche mit Pankreaskopfkarzinomen, herrscht Einigkeit darüber, dass die Lokalisation des Tumors im Pankreas nicht als unabhängiger Faktor die Prognose des Patienten beeinflusst [67, 85, 88, 96, 102], so wurde es auch hier gezeigt (multivariate Analyse).

Jedoch hatten Patienten mit Pankreaskopfkarzinomen in der univariaten Analyse eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, als die Patientengruppe mit Tumoren im Pankreascorpus bzw. -schwanz bzw. diffus lokalisierten Tumoren. Dieser Fakt korreliert somit mit der kleineren Tumorgröße und der kürzeren Symptombdauer bei Pankreaskopfkarzinomen.

74% der Patienten wiesen **Lymphknotenmetastasen** (N1) auf, andere Studien berichten von nur 48-73% [67, 95, 96, 98, 100, 102]. Ursächlich könnten die größeren und schlechter differenzierten Tumoren und die fortgeschrittene Lymphgefäßinfiltration der vorliegenden Patientengruppe sein (siehe unten).

Konsens herrscht in der Literatur darüber, dass der Lymphknotenstatus einen wichtigen Prognosefaktor darstellt, jedoch nicht immer einen unabhängigen [85, 86, 88-90, 97, 98, 100, 102, 103]. Hier bestätigte sich das ebenfalls nur in der univariaten Analyse. Dabei zeigte sich, dass auch mit Lymphknotenbefall (N1) ein Langzeitüberleben möglich ist, wie es auch einige andere Autoren beschrieben haben [90, 96, 98, 102]. In der vorliegenden Arbeit wurde dabei immer eine leitliniengerechte regionäre

Lymphadenektomie durchgeführt [11], ein Vorteil der erweiterten Lymphadenektomie bezüglich des Überlebens konnte in der Literatur nicht gezeigt werden [73].

10% der Patienten hatten **Fernmetastasen** (M1). Diese wurden bei der Auswertung nicht ausgeschlossen, da sie auch zum resezierten Patientengut gehörten und erst intraoperativ festgestellt wurden. Außerdem konnten so auch Metastasen als Prognosefaktor untersucht werden. Die Metastasen befanden sich, in Übereinstimmung mit der Literatur, am häufigsten in der Leber und in nicht-regionären Lymphknoten [41, 42]. Die zusätzlichen vier Lungenmetastasen wurden auf den präoperativen Röntgen-Thorax-Untersuchungen nicht entdeckt, sondern erst unmittelbar postoperativ im Rahmen von Staging CTs diagnostiziert. Dies ist als Schwachpunkt zu werten, da eine vorbestehende Fernmetastasierung als Kontraindikation für eine kurative Resektion gilt [11, 39, 51]. Patienten mit intraoperativ festgestellten Fernmetastasen hatten in dieser Arbeit eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit, ein Langzeitüberleben war nicht zu erreichen.

Die **UICC-Klassifikation** fasst die Merkmale Tumorgöße und -ausdehnung, Gefäßinfiltration, Lymphknoten- und Fernmetastasen zusammen und teilt die Tumoren in einzelne Stadien ein [48].

Das Stadium 2b kam mit 58% am häufigsten vor und liegt damit in dem Bereich anderer Pankreasresektionsstudien (43-69%) [67, 95, 96, 100]. Dabei fällt auf, dass nur wenige Publikationen Tumoren mit Stadium 4 eingeschlossen hatten [67, 98]. In der vorliegenden Arbeit waren es 10%.

Die prognostische Wertigkeit der UICC-Klassifikation ist laut Literatur begrenzt und korreliert nur eingeschränkt mit dem Langzeitüberleben [67, 84-86, 95, 96, 98, 100]. In der vorliegenden Auswertung wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit zwar durch das Tumorstadium beeinflusst, es stellte jedoch keinen unabhängigen Faktor dar. Dabei fällt auf, dass ein vermeintlich schlechteres Stadium eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit aufzeigte (Stadium 2a besser als Stadium 1b). Dieser Vergleich war jedoch nicht signifikant. Möglicherweise ist das Ergebnis darin begründet, dass die UICC-Klassifikation einige Tumoreigenschaften (z.B. venöse Gefäßinfiltration und Tumordifferenzierung) nicht mit erfasst.

In einigen Veröffentlichungen wurde separat auch die Tumorausdehnung (T) untersucht und in Übereinstimmung mit der aktuellen Arbeit in der univariaten Analyse, aber nicht in der multivariaten, als Prognosefaktor identifiziert [84-86].

In vielen Publikationen stellt ein schlechter **Differenzierungsgrad** des Tumors einen ungünstigen prognostischen Marker dar [85, 89, 90, 96, 97, 102, 103] und wurde auch in dieser Untersuchung sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse identifiziert. Insgesamt kamen hier im Vergleich zu anderen Studien wenige gut differenzierte (4%), aber viele schlecht differenzierte Tumoren (43%) vor [67, 96, 98, 100]. Außerdem traten fünf undifferenzierte (G4) Tumoren auf. Die undifferenzierten Karzinome des Pankreas werden in der Literatur als sehr selten beschrieben und haben eine extrem schlechte Prognose [41, 42], hier überlebte lediglich ein Patient 15 Monate.

77% der Tumoren wiesen in dieser Analyse eine **Invasion der Lymphgefäße** (L1) auf. Diese Größenordnung wurde auch in einer Studie von Takai et al. beschrieben [98], Richter et al. berichteten über 48% und Cleary et al. über lediglich 6% [84, 85].

In der aktuellen Arbeit stellt die Lymphangiosis carcinomatosa einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Im Gegensatz dazu untersuchten nur wenige Veröffentlichungen diese Variable und stellten dann keine oder lediglich in der univariaten Analyse eine prognostische Signifikanz fest [67, 84, 85, 98].

5.3. Diagnostik und Therapie

Die hier durchgeführten **bildgebenden Verfahren** stellen aktuell den Goldstandard in der Tumordiagnostik des Pankreas dar [11]. Die in der Literatur beschriebene Sensitivität der Computertomografie von 98% [50], wurde jedoch nicht erreicht (84,3%). Die höchste Sensitivität wurde mit der Endosonographie erzielt (90,5%), lag aber auch unter den Literaturangaben mit bis zu 97% [59].

Die geringste Sensitivität wies die ERCP auf (81%), allerdings konnte als therapeutische Option bei 56,1% der Patienten ein **Stent** implantiert werden. Es wird jedoch diskutiert ob eine präoperative Dekompression des Ductus choledochus einen Vorteil bringt, weil diese häufig zu Infektionen der Gallenwege führt und mit einer erhöhten Morbidität assoziiert ist [11, 51, 60]. In dieser Auswertung war aber eine

interventionelle Vorbehandlung nicht mit einer erhöhten intraoperativen und postoperativen Morbidität assoziiert.

Patienten mit einem Pankreaskopfkarcinom und präoperativer Vorbehandlung wiesen einen signifikant höheren **Gesamtbilirubinwert** im Serum auf, als Patienten ohne Vorbehandlung (2,2 mg/dl vs. 1,0 mg/dl). Das lässt sich anhand der physikalischen Platzverhältnisse erklären. Pankreaskopftumoren komprimieren frühzeitig den Ductus choledochus und führen damit zu einer posthepatischen Cholestase, infolgedessen das konjugierte Bilirubin im Serum ansteigt.

Der präoperative Bilirubinwert beeinflusste hier, wie auch bei Ahmad et al. und Wagner et al. [67, 95], nicht die Prognose der Patienten.

Erhöhte Werte des **Tumormarkers** CA 19-9 sind weder beweisend für das Pankreaskarcinom, noch kann man ihn als Screeningparameter asymptomatischer Personen verwenden oder als Kriterium der Operabilität heranziehen [11, 54, 55]. In dieser Arbeit war der Tumormarker ebenfalls nicht mit einem bestimmten Tumorstadium assoziiert. 74,8% der untersuchten Patienten wiesen zwar einen CA 19-9 Wert über dem Normbereich (<37 U/ml) auf, dabei kann aber nicht von der Sensitivität gesprochen werden, da kein cut-off Wert definiert ist, der anzeigt wann tatsächlich ein Pankreaskarcinom vorliegt [55]. Er spielt aber eine wichtige Rolle in der Verlaufskontrolle nach erfolgter Resektion [55].

Der Tumormarker CA 19-9 wurde in anderen Veröffentlichungen nicht als Prognosefaktoren identifiziert [67, 84, 88, 96, 98]. In der vorliegenden Untersuchung hatten jedoch Patienten mit Werten bis 52 U/ml eine signifikant größere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit Werten über 52 U/ml. Dies zeigte sich sogar in der multivariaten Analyse (unabhängiger Prognosefaktor).

Da nur ein geringer Teil aller Patienten mit einem Pankreaskarcinom operiert werden kann, ist es gerade bei diesen wichtig ein möglichst radikales Operationsergebnis zu erhalten. Denn neben einer adjuvanten Therapie kann heutzutage nur die chirurgische Therapie aktiv beeinflusst werden.

Das Ziel der kurativen chirurgischen Therapie, eine **makroskopische und mikroskopische Entfernung** (R0-Resektion) des Tumors [39, 41, 67], wurde in 62% der Fälle erreicht und lag somit in dem Bereich anderer Publikationen (53 - 77%) [67,

86, 89, 96, 98, 102]. Der Abstand zur Resektionsebene sollte dabei laut Campbell et al. immer über 1mm betragen, ansonsten sollte als R1 klassifiziert werden [104]. Dieses Kriterium wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht nochmals pathologisch überprüft.

Eine R0-Resektion des Tumors wird in vielen Studien als wichtigster unabhängiger Prognosefaktor beschrieben [67, 84, 88-90, 96-98, 100, 102, 103]. In einem Review zeigte sich eine fast doppelt so lange mediane Überlebenszeit bei R0-Resektionen (20.3 Monate), als bei positiven Resektionsrändern (10.3 Monate) [88]. In dieser Untersuchung zeigte sich der Resektionsstatus ebenfalls in der univariaten Analyse als prognosebeeinflussend, jedoch nicht in der multivariaten Analyse. Die mediane Überlebenszeit bei kurativer Resektion (R0) betrug 17,3 Monate und bei nicht-kurativer Resektion 9,4 Monate. Es fällt auf, dass fünf Patienten mit R1-Resektion und ein Patient mit R2-Resektion zu den Langzeitüberlebenden gehörten. Während in der Literatur Überlebenszeiten von über fünf Jahren auch bei R1-Resektionen angegeben werden [86, 88], so findet sich kein Fall nach einer R2-Resektion. Bei dem Patienten mit einer R2-Situation wurden im Operationsbericht makroskopische Tumorreste am Truncus coeliacus erwähnt und in der Histologie eine kontinuierliche Tumordinfiltration bis in den retroperitonealen Resektionsrand angegeben.

Die **pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie** (PPPD) stellt heutzutage die Methode der Wahl für die Resektion von Pankreaskopfkarzinomen dar [39, 54], und auch in dieser Auswertung wurde sie nach dem 1. Januar 2000 viel häufiger durchgeführt als Kausch-Whipple-Operationen (192 vs. 44). Es wird beschrieben, dass die beiden Operationsmethoden gleichwertig in Bezug auf die postoperativen Komplikationen sind [69, 70], so zeigte es sich auch in der vorliegenden Arbeit.

Die Operationsmethoden stellten sich nur in der univariaten Analyse als prognosebeeinflussend heraus. Patienten mit pylorusershaltender partieller Pankreatikoduodenektomie (PPPD) hatten jeweils ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit Kausch-Whipple-Operation und anderen Methoden. In einer prospektiven Studie und einem systematischen Review wird jedoch über gleichwertige Langzeitergebnisse der beiden Pankreaskopfresektionsverfahren berichtet [69, 70].

Die Vermutung, dass heutzutage die Prognose der Kausch-Whipple-Operationen schlechter ist, weil sie bei besonders fortgeschrittenen Tumoren zum Einsatz kommen,

hat sich nicht bestätigt. Denn die Überlebenswahrscheinlichkeit der Kausch-Whipple-Operation zeigte hier über die Jahre keine signifikanten Unterschiede.

Die mediane **Operationsdauer** von 340 Minuten lag leicht unter den Angaben anderer Autoren, die von 340-420 Minuten berichten [67, 86, 89, 96, 102]. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Operationsdauer einer PPPD kürzer war als bei einer Kausch-Whipple-Operation, so wie es auch in der Literatur berichtet wird [39, 54]. Am kürzesten dauerte die Pankreaslinksresektion, was an der fehlenden Darmanastomose liegt.

Die Operationsdauer wird durchgehend nicht als Prognosefaktor angesehen [67, 84, 88, 98], und in dieser Arbeit bestätigte sich dieses Bild.

Der mediane **Blutverlust** anderer Veröffentlichungen schwankt zwischen 750ml bis 1500ml [67, 86, 89, 99, 102], hier wurde ein intraoperativer Blutverlust von 750ml erreicht. Es stellte sich heraus, dass der Blutverlust bei totalen Pankreatektomien am größten war. Das ist durch die viel größere Resektionsfläche im Vergleich zu PPPDs und Kausch-Whipple-Operationen erklärbar.

Einige Autoren berichten, dass der intraoperative Blutverlust nicht unabhängig prognosebeeinflussend ist [84, 96, 98, 100], andere geben das Gegenteil an [88, 102]. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Blutverlust nur in der univariaten Analyse, jedoch nicht in der multivariaten, als prognosebeeinflussend identifiziert.

Bei 18,4% der Patienten wurde die **Pfortader** reseziert, dies ist zur Erlangung einer R0-Situation heutzutage standardisiert und sicher möglich [11, 39, 54]. Außerdem wurde bei 10 Patienten eine Resektion der Arteria mesenterica superior bzw. Arteria hepatica vorgenommen [105]. Das ist jedoch kein Standardverfahren und wird nur in individuellen Fällen durchgeführt. Die übereinstimmende Meinung zahlreicher Autoren ist, dass die Infiltration großer Arterien eine Kontraindikation für eine kurative Pankreasresektion darstellt [11, 39, 51]. Dementsprechend ist es möglich, dass die 10 arteriellen Resektionen die aktuellen Überlebensanalysen negativ beeinflusst haben.

In der Zusammenschau aller Gefäßresektionen war der intraoperative Blutverlust signifikant höher und es traten mehr intraoperative Komplikationen auf, die postoperative Komplikationsrate und die perioperative Letalität waren jedoch nicht erhöht.

Patienten mit Gefäßresektion hatten in dieser Arbeit eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit, das wurde auch als unabhängiger Prognosefaktor

gesehen. Andere Publikationen untersuchten meistens nur die Infiltration ins Gefäßsystem und fanden keinen unabhängigen Einfluss auf das Überleben [85, 86, 88, 96, 98].

Die **postoperative Morbidität** von 37,2% lag im Bereich anderer Untersuchungen (22 - 44%) [67, 86, 89, 96, 98, 102]. Wobei zu beachten ist, dass in dieser Auswertung der gesamte postoperative Klinikaufenthalt und nicht nur ein Zeitraum von 30 Tagen betrachtet wurde [96, 98, 99].

Die Rate an **Revisionen** lag mit 10,9% über den Angaben anderer Autoren [67, 102]. In dieser Untersuchung hatten Patienten ohne postoperative Komplikationen und Revisionsoperationen jeweils eine bessere Überlebenschance, jedoch sind diese Faktoren nicht unabhängig und werden in der Literatur häufig nicht als Prognosefaktoren angesehen [67, 84, 97, 98]. Auffällig ist, dass kein Patient nach einer Revisionsoperation ein Langzeitüberleben von mindestens fünf Jahren erreicht hat.

Der mediane **Klinikaufenthalt** von 21 Tagen war länger als in vergleichbaren Arbeiten (9-16 Tage) [67, 86, 89, 102], wobei hier der gesamte und nicht nur der postoperative Aufenthalt zählte. Den **Intensivstationsaufenthalt** kann man nur schlecht mit anderen Studien vergleichen, da häufig keine Angaben darüber gemacht werden. Er betrug hier im Median 3 Tage und bei Wagner et al. 2 Tage [67].

Wagner et al. berichten, dass die Prognose von einem längeren Klinikaufenthalt, jedoch nicht von einem längeren Intensivstationsaufenthalt, beeinträchtigt wird [67]. In dieser Analyse beeinflussten beide Parameter die Überlebenschance, aber sie stellten ebenfalls keine unabhängigen Prognosefaktoren dar.

Im Laufe der Jahre ist besonders die **perioperative Letalität** drastisch gesunken und beträgt heutzutage weniger als 5% [66, 88]. In diesem Krankengut lag die perioperative Letalität bei 3,9%.

In den untersuchten Zeitabschnitten vor und nach dem 1. Januar 2000 gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied bei der Letalität, was im Widerspruch zur Literatur steht [88], es spricht aber für einen schon frühzeitig erreichten und über die Jahre gleichbleibenden Qualitätsstandard bei Pankreasoperationen in dieser Klinik.

Einige Autoren beschränken jedoch den postoperativen Zeitraum auf 30 Tage [96, 98, 99]. Dieses Vorgehen unterschätzt aber die Letalitätsraten und verfälscht den Vergleich

zwischen den einzelnen Studien. Außerdem muss beachtet werden, dass die perioperativ verstorbenen Patienten in diesem Kollektiv signifikant älter waren und somit bereits aufgrund ihres Alters ein schlechteres Outcome hatten [106].

Bezogen auf die einzelnen Operationsmethoden war die perioperative Letalität bei Pankreaslinksresektionen höher. Dies steht jedoch im Einklang mit der in dieser und anderen Arbeiten beschriebenen erhöhten Rate an Pankreasfisteln bei Pankreaslinksresektionen, aufgrund der fehlenden Anastomose und blindem Verschluss des Pankreas durch Naht oder Stapler [107].

Das **Operationsjahr** hatte keinen Einfluss auf die Prognose. Die Überlebenswahrscheinlichkeit vor und nach dem 1. Januar 2000 unterschied sich nicht. Das korreliert mit der über die Jahre gleichbleibenden Letalität, steht aber im Widerspruch zu anderen Veröffentlichungen mit besseren Prognosen in den 2000er Jahren [86, 88, 89].

Aufgrund der aggressiven Tumorbilologie des Pankreaskarzinoms mit früher Lymph- und Blutgefäßinfiltration, reicht es nicht aus durch eine radikale Operation ein Tumorrezidiv zu verhindern. Zur Komplettierung der Therapie im Sinne einer Rezidivprophylaxe ist heutzutage eine adjuvante Therapie indiziert.

Mehr als die Hälfte aller Patienten dieser Untersuchung erhielten eine solche **adjuvante Chemotherapie** mit Gemcitabine bzw. 5-FU (57,3%). Dabei ist zu beachten, dass hier Patienten seit dem Jahre 1989 betrachtet wurden und erst seit ca. 10 Jahren die adjuvante Chemotherapie zur Standardtherapie gehört. In der Literatur sind differierende Angaben zu finden, bei denen 10% bis 84% der Patienten eine Chemotherapie erhalten haben [67, 86, 89, 96, 98, 102].

Die wichtigen prospektiven Studien ESPAC-1 und CONKO-001 haben gezeigt, dass eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU/ Leucovorin bzw. Gemcitabine einen signifikanten Überlebensvorteil bringt [74, 75]. Daten der ESPAC-3 Studie deuten darauf hin, dass die beiden Substanzen Gemcitabine und 5-FU gleichwertig in Bezug auf das Gesamtüberleben sind [76]. Auch retrospektive Untersuchungen haben den Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie gezeigt und als unabhängigen Prognosefaktor identifiziert [89, 95, 102, 103], andere fanden diesen Faktor nicht als unabhängig [67, 85, 86, 98, 100]. Allerdings sind die Ergebnisse deutlich schlechter als die der CONKO- bzw. ESPAC-Daten, da unter prospektiven Studienbedingungen die Daten z.B. durch

genauere Protokolle und Patientenselektion speziell zugeschnitten sind. Auch in dieser Arbeit konnte lediglich gezeigt werden, dass Patienten mit adjuvanter Chemotherapie, auch im historischen Kontext, eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten und das stellte sich auch als unabhängiger Prognosefaktor heraus. Jedoch fällt auf, dass sich die Überlebenskurven einander annähern und der Vorteil nach ca. 72 Monaten postoperativ nicht mehr bestand.

5.4. Überlebensdaten

Die **mediane Überlebensdauer** betrug für das gesamte Patientenkollektiv 13,3 Monate und lag somit im Bereich der Studien, die ebenfalls das gesamte Pankreas betrachten und über 11 - 16 Monate berichten [67, 85, 95, 96, 98-100]. Patienten mit Pankreaskopfkarzinomen haben hier mit 14,4 Monaten eine längere mediane Überlebensdauer. In der chirurgischen und pathologischen Fachliteratur werden nach Resektion mediane Überlebenszeiten von 10 - 20 Monaten angegeben [39, 41, 42]. Publikationen, die sich lediglich auf den Pankreaskopf beziehen, geben über 15 Monate an, haben aber kein Vergleich zu anderen Lokalisationen [84, 86, 89, 90, 97].

Die berechnete **Fünfjahresüberlebensrate** (5-JÜR) betrug 8,0% und die 10-JÜR 2,8% (actuarial 9,5% bzw. 6,0%). Patienten mit Pankreaskopfkarzinomen hatten hier nur geringfügig bessere 5-JÜR bzw. 10-JÜR (9,6% bzw. 6,8%, actuarial). Diese Überlebensraten sind im Vergleich zur Literatur geringer. Richter et al. berichten über 5-JÜR für Pankreaskopfkarzinome von 25% [84], andere Autoren von ca. 15% [86, 89, 90, 97, 103] (Tabelle 34). Wahrscheinlich haben besonders Patienten mit schlechtem Allgemein- bzw. Ernährungszustand, Fernmetastasen (M1), undifferenzierten Tumoren (G4) und Revisionsoperationen zu diesem Ergebnis beigetragen, da mit diesen Eigenschaften kein Langzeitüberleben erreicht wurde.

Von den 41 Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten, haben nur 14 Patienten die 10-Jahresgrenze erreicht. Das bestätigt Ergebnisse anderer Autoren, bei denen ebenfalls Spätrezidive auftraten [85, 86]. Somit ist selbst nach fünf Jahren rezidivfreien Überlebens bei Pankreaskarzinomen nicht von einer Heilung auszugehen.

Es ist aber zu beachten, dass Überlebensdaten unterschiedlicher Studien sehr schwer vergleichbar sind, da häufig unterschiedliche Aspekte betrachtet werden. Einige Autoren beziehen heterogene Histologien des Pankreas ohne genaue Nachkontrolle mit ein [97, 99]. Die ist jedoch wichtig, da es zahlreiche Berichte über verschiedenartige Histologien gibt und somit eine bessere Prognose erreicht wird als mit duktalem Adenokarzinomen [82, 85, 92, 99, 100, 108]. Andere betrachten ausschließlich im Pankreaskopf gelegene Tumoren [86, 89, 90, 97, 103]. Durch die Lokalisation werden aber viel mehr Parameter beeinflusst als nur die reine Überlebenszeit (in dieser Arbeit Symptombdauer und Tumorgröße). Weiterhin betrachten einige Studien bei der Berechnung von Überlebensdaten nur R0-Resektionen oder schließen perioperativ verstorbene Patienten aus [84, 85], was zu einer erhöhten Überlebensrate führt [109]. In diesem Zusammenhang müssen auch die unterschiedlichen statistischen Angaben gesehen werden. Die Fünfjahresüberlebensrate (5-JÜR) kann entweder mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt (actuarial) oder manuell berechnet werden (actual). Besonders bei kurzer follow-up Zeit oder großem Verlust beim follow-up (lost to follow-up), werden die Überlebensraten mit der Kaplan-Meier-Methode zu hoch geschätzt [109].

Hier wurden die berechneten und die geschätzten Überlebensraten angegeben, um die Ergebnisse mit anderen Veröffentlichungen vergleichbar zu machen. Weiterhin wurden nur histologisch gesicherte duktales Adenokarzinome des Pankreas eingeschlossen und alle 532 Operationen anhand der schriftlichen Originalien überprüft. Die Gewebestücke wurden jedoch nicht von einem unabhängigen zweiten Pathologen untersucht, wie es in einigen Studien berichtet wurde [86, 103]. Weiterhin wurden alle Tumorlokalisationen betrachtet und nicht-kurativ resezierte Patienten sowie perioperativ verstorbene Patienten nicht ausgeschlossen.

Tabelle 34: mediane Überlebenszeit und Überlebensraten im Vergleich mit anderen Studien der letzten Jahre

Autor	Zeitraum	n*	nur P.-kopf?	nur R0?	Überleben (Monate)	5-JÜR (%)^	10-JÜR (%)^
aktuelle Studie	1989 - 2006	532	nein	nein	13,3	8,0	2,8
Winter et al. [89]	1970 - 2006	1175	ja	nein	18,0	18,0	11,0
Moon et al. [96]	1995 - 2002	94	nein	nein	12,0	16,0	-
Schnelldorfer et al. [86]	1981 - 2001	357	ja	nein	17,4	17,4	13
Wagner et al. [67]	1993 - 2001	211	nein	nein	16,0	16,5	-

Autor	Zeitraum	n*	nur P.-kopf?	nur R0?	Überleben (Monate)	5-JÜR (%)^	10-JÜR (%)^
Kuhlmann et al. [97]	1992 - 2001	160	ja	nein	17,0	8,0	-
Takai et al. [98]	1992 - 2000	94	nein	nein	10,7	12,9	-
Han et al. [100]	1985 - 1999	123	nein	nein	14,8	5,7	-
Riall et al. [103]	1970 - 1999	564	ja	nein	-	17,0	9
Richter et al. [84]	1972 - 1998	122	ja	ja	15,5	25,4	8,2
Ahmad et al. [95]	1990 - 1998	116	nein	nein	16,0	19,0	-
Cleary et al. [85]	1988 - 1996	123	nein	nein	13,6	14,6	4,1
Benassai et al. [90]	1974 - 1995	75	ja	nein	17,0	18,7	-
Conlon et al. [99]	1983 - 1989	118	nein	nein	14,3	9,3	-

* Patienten mit duktalem Adenokarzinom und kurativer Intention
^ tatsächliche Überlebensrate (actual), *kursiv geschätzt (Kaplan-Meier, actuarial)*
- nicht angegeben

Schlussfolgernd kann man die Ergebnisse dieser Auswertung folgendermaßen betrachten: Es gibt Langzeitüberlebende, die fünf und auch zehn Jahre nach Resektion eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas leben. Dafür müssen allerdings zahlreiche Faktoren aufeinandertreffen, die mehrheitlich bereits in der Literatur beschrieben wurden. Dabei bestätigten sich vor allem das Tumorgrading und die adjuvante Chemotherapie als unabhängige Prognosefaktoren.

Allerdings gab es auch bedeutende Abweichungen von anderen Untersuchungen. So wurden ein geringes Alter, der Allgemeinzustand des Patienten, der Tumormarker CA 19-9, sowie eine Lymphgefäßinfiltration und Gefäßresektion bisher nicht als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert.

Fast alle unabhängigen Prognosefaktoren sind patienten- bzw. tumorabhängig. Lediglich die adjuvante Chemotherapie sowie ggf. das Erreichen einer R0-Situation durch einen standardisierten chirurgisch-onkologischen Eingriff kann aktiv beeinflusst werden.

Da man die Tumorbiologie bislang nicht beeinflussen kann, sind somit eine frühzeitige Diagnosestellung und eine frühzeitige chirurgische Therapie essentiell für die Verbesserung der Überlebenschancen von Patienten mit einem Pankreaskarzinom.

Aber selbst nach fünf Jahren postoperativen Überlebens ist nicht von einer Heilung auszugehen, da nur wenige auch die Zehnjahresgrenze überschreiten.

6. Zusammenfassung

Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas haben eine schlechte Prognose. Aufgrund der späten Manifestation von Symptomen ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lediglich bei ca. 20% der Patienten eine Operation mit kurativer Intention möglich. In der Literatur wurde in der Vergangenheit zwar über steigende Fünfjahresüberlebensraten berichtet, Langzeitüberlebende von 10 oder mehr Jahren stellen aber eine Rarität dar. Um den Anteil von Langzeitüberlebenden in einem repräsentativen Patientenkollektiv zu bestimmen und Faktoren zu identifizieren, die die Prognose der Patienten beeinflussen, wurde eine datenbankgestützte Analyse in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Insgesamt wurden 532 Patienten identifiziert, welche ein duktales Adenokarzinom des Pankreas aufwiesen und unter kurativer Absicht zwischen Januar 1989 und Juni 2006 operiert wurden.

Die 281 Männer und 251 Frauen hatten ein mittleres Alter von 63 Jahren. Die Tumoren waren zu 83,3% im Pankreaskopf lokalisiert und hatten einen medianen Tumordurchmesser von 3,4 cm. Am häufigsten fand sich dabei ein UICC-Stadium 2b (57,5%). 74,2% der Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Operation bereits Lymphknotenmetastasen und 10,0% wiesen Fernmetastasen auf.

Am häufigsten wurde eine klassische Kausch-Whipple-Operation durchgeführt (42,7%), gefolgt von einer pyloruserhaltenden partiellen Pankreatoduodenektomie (40,6%). Dabei konnte in 62,0% der Fälle eine R0-Resektion erreicht werden. Die postoperative Morbidität betrug 37,2% und die perioperative Letalität 3,9%. 57,3% der Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie.

Hinsichtlich des Langzeitüberlebens konnten 41 Patienten identifiziert werden, welche fünf Jahre oder mehr überlebten (8,0%). 14 Patienten überlebten zehn Jahre oder mehr, mit einer Zehnjahresüberlebensrate von 2,8%. Die mediane Überlebenszeit betrug 13,3 Monate.

Als Prognosefaktoren, die das Langzeitüberleben beeinflussen, zeigten sich in der univariaten Analysen folgende Faktoren: Patientenalter, Dauer des Klinikaufenthaltes, präoperativer Allgemeinzustand, Ernährungszustand, CA 19-9 präoperativ,

intraoperativer Blutverlust, Notwendigkeit einer Gefäßresektion, Operationsmethode, postoperative Komplikationen, Revisionen, Dauer des Intensivstationsaufenthaltes, Radikalität des Eingriffs, Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, Tumorlokalisierung im Pankreas, TNM-Staging, UICC-Stadium, Grading, Tumorgröße und das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa.

Als voneinander unabhängige Prognosefaktoren wurden in der multivariaten Analyse folgende Parameter identifiziert: Patientenalter, präoperativer Allgemeinzustand, CA 19-9 präoperativ, Notwendigkeit einer Gefäßresektion, Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, Grading und das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa.

Es gibt also Langzeitüberlebende, die fünf und auch zehn Jahre nach Resektion eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas leben. Dafür müssen allerdings zahlreiche Faktoren aufeinandertreffen. Fast alle in dieser klinischen Analyse identifizierten unabhängigen Prognosefaktoren sind patienten- bzw. tumorabhängig.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um biologische Marker zu identifizieren, die stark mit der Gesamtprognose und z.B. mit einer frühzeitigen Diagnosestellung des Pankreaskarzinoms oder dem Ansprechen auf eine adjuvante Chemotherapie korrelieren. Dies könnte helfen eine potentiell kurative chirurgische Therapie eher durchzuführen oder postoperativ solche Patienten zu identifizieren, welche von einer adjuvanten Chemotherapie nur wenig oder gar nicht profitieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends*. 6. überarbeitete Auflage. Berlin; 2008.
2. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. *Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world*. HPB (Oxford). 2008;10(1):58-62.
3. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995*. Eur J Cancer. 2002;38(1):99-166.
4. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. *Pancreatic cancer mortality in Europe: the leveling of an epidemic*. Pancreas. 2003;27(2):139-142.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.
6. Ries L, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb D, Howlader N, Horner M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*. National Cancer Institute Bethesda, MD. 2007.
7. Michaud DS. *Epidemiology of pancreatic cancer*. Minerva Chir. 2004;59(2):99-111.
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Estimating the world cancer burden: Globocan 2000*. Int J Cancer. 2001;94(2):153-156.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108.
10. Katanoda K, Dongmei Q. *Comparison of time trends in pancreatic cancer incidence (1973-97) in East Asia, Europe and USA, from Cancer Incidence in Five Continents Vol. IV-VIII*. Jpn J Clin Oncol. 2008;38(2):165-166.
11. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, et al. *[S3-Guidelines "Exocrine pancreatic cancer" 2007]*. Z Gastroenterol. 2007;45(6):487-523.

12. Lowenfels AB, Maisonneuve P. *Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(2):197-209.
13. Wynder EL, Mabuchi K, Maruchi N, Fortner JG. *Epidemiology of cancer of the pancreas*. J Natl Cancer Inst. 1973;50(3):645-667.
14. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, et al. *A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan*. Cancer Causes Control. 2002;13(3):249-254.
15. Luo J, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, et al. *Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study*. Cancer Causes Control. 2007;18(6):603-612.
16. Hoffmann D, Rivenson A, Chung FL, Hecht SS. *Nicotine-derived N-nitrosamines (TSNA) and their relevance in tobacco carcinogenesis*. Crit Rev Toxicol. 1991;21(4):305-311.
17. Villeneuve PJ, Johnson KC, Mao Y, Hanley AJ. *Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study*. Can J Public Health. 2004;95(1):32-37.
18. Everhart J, Wright D. *Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis*. JAMA. 1995;273(20):1605-1609.
19. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. *Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies*. Br J Cancer. 2005;92(11):2076-2083.
20. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. *Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer*. JAMA. 2001;286(8):921-929.
21. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. *Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies*. Int J Cancer. 2007;120(9):1993-1998.

22. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. *Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group.* N Engl J Med. 1993;328(20):1433-1437.
23. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, et al. *Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis.* Gut. 2002;51(6):849-852.
24. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. *Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(3):765-776.
25. Bartsch DK, Kress R, Sina-Frey M, Grutzmann R, Gerdes B, Pilarsky C, et al. *Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany.* Int J Cancer. 2004;110(6):902-906.
26. Vitone LJ, Greenhalf W, McFaul CD, Ghaneh P, Neoptolemos JP. *The inherited genetics of pancreatic cancer and prospects for secondary screening.* Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(2):253-283.
27. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, Falatko FC, Brune KA, Goggins M, et al. *Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer.* Clin Cancer Res. 2001;7(3):738-744.
28. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. *Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds.* Cancer Res. 2004;64(7):2634-2638.
29. McFaul CD, Greenhalf W, Earl J, Howes N, Neoptolemos JP, Kress R, et al. *Anticipation in familial pancreatic cancer.* Gut. 2006;55(2):252-258.
30. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Jr., Perrault J, et al. *Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group.* J Natl Cancer Inst. 1997;89(6):442-446.
31. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. *Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(3):252-261.

32. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. *Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome.* Gastroenterology. 2000;119(6):1447-1453.
33. Lynch HT, Fusaro RM. *Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome.* Pancreas. 1991;6(2):127-131.
34. Lynch HT, Brand RE, Hogg D, Deters CA, Fusaro RM, Lynch JF, et al. *Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome.* Cancer. 2002;94(1):84-96.
35. Thompson D, Easton DF. *Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers.* J Natl Cancer Inst. 2002;94(18):1358-1365.
36. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. *Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary.* J Med Genet. 2005;42(9):711-719.
37. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker SV, et al. *Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis.* Gut. 1993;34(10):1394-1396.
38. Park JG, Park YJ, Wijnen JT, Vasen HF. *Gene-environment interaction in hereditary nonpolyposis colorectal cancer with implications for diagnosis and genetic testing.* Int J Cancer. 1999;82(4):516-519.
39. Hermanek P, Riedl S, Büchler MW. *Maligne Tumoren des Pankreas.* In: Neuhaus P, Wittekind C, Eds. *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2007. S. 235-351.
40. Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. *Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas. World Health Organization, International Histological Classification of Tumours, Second Edition.* Berlin: Springer; 1996.
41. Klöppel G, Hruban RH, Longnecker DS, Adler G, Kern SE, Partanen TJ. *Ductal adenocarcinoma of the pancreas.* In: Hamilton SR, Aaltonen LA, Eds. *Pathology and*

Genetics of tumours of the Digestive System, WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2000. S. 221-230.

42. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. *Tumors of the Pancreas. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series IV, Fascicel 6*. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 2007.

43. Solcia E, Capella C, Klöppel G. *Tumors of the exocrine pancreas*. In: Solcia E, Capella C, Klöppel G, Eds. *Tumors of the pancreas*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1997 S. 145.

44. Fearon ER, Vogelstein B. *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell. 1990;61(5):759-767.

45. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. *Progression model for pancreatic cancer*. Clin Cancer Res. 2000;6(8):2969-2972.

46. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, et al. *Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions*. Am J Surg Pathol. 2001;25(5):579-586.

47. Hruban RH, Iacobuzio-Donahue C, Wilentz RE, Goggins M, Kern SE. *Molecular pathology of pancreatic cancer*. Cancer J. 2001;7(4):251-258.

48. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. *TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage. International Union Against Cancer (UICC)*. Berlin: Springer; 2002. S. 86-88.

49. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. *Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(6):510-517.

50. Freelove R, Walling AD. *Pancreatic cancer: diagnosis and management*. Am Fam Physician. 2006;73(3):485-492.

51. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. *Pancreatic cancer*. Lancet. 2004;363(9414):1049-1057.

52. Khorana AA, Fine RL. *Pancreatic cancer and thromboembolic disease*. Lancet Oncol. 2004;5(11):655-663.
53. Fitzgerald JE, White MJ, Lobo DN. *Courvoisier's gallbladder: law or sign?* World J Surg. 2009;33(4):886-891.
54. Reissfelder C, Koch M, Buchler MW, Weitz J. *[Pancreatic carcinoma.]* Chirurg. 2007;78(11):1059-1072.
55. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. *ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer*. J Clin Oncol. 2006;24(33):5313-5327.
56. Michl P, Pauls S, Gress TM. *Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(2):227-251.
57. Balci NC, Semelka RC. *Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma*. Eur J Radiol. 2001;38(2):105-112.
58. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. *Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease*. Ann Intern Med. 2003;139(7):547-557.
59. Hunt GC, Faigel DO. *Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: a review*. Gastrointest Endosc. 2002;55(2):232-237.
60. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. *Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas*. N Engl J Med. 2010;362(2):129-137.
61. Kausch W. *Das Carzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung*. Beitr Klin Chir. 1912;78:439–486.
62. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. *Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater*. Ann Surg. 1935;102(4):763-779.

63. Whipple AO. *Present day surgery of the pancreas*. N Engl J Med 1942;226:515-526.
64. Watson K. *Carcinoma of the ampulla of Vater. Successful radical resection*. Br J Surg. 1944;31:368-373.
65. Traverso LW, Longmire WP, Jr. *Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy*. Surg Gynecol Obstet. 1978;146(6):959-962.
66. Keck T, Makowiec F, Adam U, Hopt UT. *[Does hospital volume have influence on the results of pancreatic surgery?]*. Zentralbl Chir. 2007;132(1):26-31.
67. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. *Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma*. Br J Surg. 2004;91(5):586-594.
68. Weitz J, Koch M, Kleeff J, Muller MW, Schmidt J, Friess H, et al. *[Kausch-Whipple pancreaticoduodenectomy. Technique and results]*. Chirurg. 2004;75(11):1113-1119.
69. Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. *A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma*. Ann Surg. 2007;245(2):187-200.
70. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. *Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors*. Ann Surg. 2004;240(5):738-745.
71. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. *Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration*. J Gastrointest Surg. 2004;8(8):935-949; discussion 949-950.
72. Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, Andren-Sandberg A, Fernandez-Cruz L, Henne-Bruns D, et al. *A surgical and pathological based classification of resective*

treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. Dig Surg. 1999;16(4):337-345.

73. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H. *Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Br J Surg. 2007;94(3):265-273.*

74. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. *A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med. 2004;350(12):1200-1210.*

75. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2007;297(3):267-277.*

76. Neoptolemos J, Buchler M, Stocken DD, Ghaneh P, Smith D, Bassi C, et al. *ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009;27(18S):LBA4505-.*

77. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. *Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD002093.*

78. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15(6):2403-2413.*

79. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. *Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD004200.*

80. Bahra M, Jacob D. *Surgical palliation of advanced pancreatic cancer. Recent Results Cancer Res. 2008;177:111-120.*

81. Gudjonsson B. *Cancer of the pancreas. 50 years of surgery.* Cancer. 1987;60(9):2284-2303.
82. Carpelan-Holmstrom M, Nordling S, Pukkala E, Sankila R, Luttges J, Kloppel G, et al. *Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry.* Gut. 2005;54(3):385-387.
83. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. *Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database.* J Am Coll Surg. 1999;189(1):1-7.
84. Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. *Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience.* World J Surg. 2003;27(3):324-329.
85. Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, et al. *Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors.* J Am Coll Surg. 2004;198(5):722-731.
86. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. *Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible?* Ann Surg. 2008;247(3):456-462.
87. Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, Conlon K. *Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas.* Ann Surg. 2004;240(2):293-298.
88. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. *Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature.* JOP. 2008;9(2):99-132.
89. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. *1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience.* J Gastrointest Surg. 2006;10(9):1199-1210; discussion 1210-1191.

90. Benassai G, Mastrorilli M, Quarto G, Cappiello A, Giani U, Forestieri P, et al. *Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas.* J Surg Oncol. 2000;73(4):212-218.
91. Ghaneh P, Neoptolemos JP. *Pancreas Cancer.* In: Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH, Eds. *Prognostic Factors in Cancer, 3rd edition.* Hoboken, New Jersey, USA: John Wiley & Sons; 2006. S. 153 - 156.
92. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. *Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving?* Ann Surg. 1995;221(1):59-66.
93. Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S. *Ductal adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas.* J Am Coll Surg. 1997;185(3):255-259.
94. Kajiwara T, Sakamoto Y, Morofuji N, Nara S, Esaki M, Shimada K, et al. *An analysis of risk factors for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: clinical impact of bile juice infection on day 1.* Langenbecks Arch Surg. 2009.
95. Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Haller DG, Morris JB, Williams NN, et al. *Long term survival after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma.* Am J Gastroenterol. 2001;96(9):2609-2615.
96. Moon HJ, An JY, Heo JS, Choi SH, Joh JW, Kim YI. *Predicting survival after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma.* Pancreas. 2006;32(1):37-43.
97. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, ten Kate FJ, Offerhaus GJ, Busch OR, et al. *Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients.* Eur J Cancer. 2004;40(4):549-558.
98. Takai S, Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, Sugimoto N, Tsuji K, et al. *Clinicopathologic evaluation after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: a retrospective, single-institution experience.* Pancreas. 2003;26(3):243-249.
99. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. *Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors.* Ann Surg. 1996;223(3):273-279.

100. Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH. *Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer*. *Pancreas*. 2006;32(3):271-275.
101. Statistisches Bundesamt. *Generationen- Sterbetafeln für Deutschland. Modellrechnungen für die Geburtsjahrgänge 1871-2004*. Wiesbaden; 2006.
102. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. *Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators*. *J Gastrointest Surg*. 2000;4(6):567-579.
103. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Winter JM, Campbell KA, Hruban RH, et al. *Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up*. *Surgery*. 2006;140(5):764-772.
104. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, et al. *Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin*. *Histopathology*. 2009;55(3):277-283.
105. Settmacher U, Langrehr JM, Husmann I, Eisele R, Bahra M, Heise M, et al. *[Reconstruction of visceral arteries with homografts in excision of the pancreas]*. *Chirurg*. 2004;75(12):1199-1206.
106. Riall TS, Reddy DM, Nealon WH, Goodwin JS. *The effect of age on short-term outcomes after pancreatic resection: a population-based study*. *Ann Surg*. 2008;248(3):459-467.
107. Bruns H, Rahbari NN, Loffler T, Diener MK, Seiler CM, Glanemann M, et al. *Perioperative management in distal pancreatectomy: results of a survey in 23 European participating centres of the DISPACT trial and a review of literature*. *Trials*. 2009;10:58.
108. Connolly MM, Dawson PJ, Michelassi F, Moossa AR, Lowenstein F. *Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas*. *Ann Surg*. 1987;206(3):366-373.
109. Gudjonsson B. *Survival statistics gone awry: pancreatic cancer, a case in point*. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(2):180-184.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Marcus Bahra, meinem Doktorvater, für die Ermöglichung der Promotion an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Virchow-Klinikums, Charité Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Prof. Dr. Peter Neuhaus. Ich danke ihm für die Überlassung des Themas, der großen Hilfe bei der Gewinnung der Patientendaten mit dem Zugang zu der Pankreasdatenbank und der umfassenden Betreuung mit zahlreichen konstruktiven Anregungen, Erklärungen, Korrekturen und fortwährender Ermutigung.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Telke bedanken. Als nette Sekretärin ermöglichte sie den unkomplizierten Zugang zum Klinikarchiv mit Zugriff auf die Patientenakten und Dokumentationsbögen und war sehr hilfsbereit beim Herstellen von Hausarztkontakten für das follow-up.

Ich danke Herrn Michael Hippler-Benscheidt für die Hilfe bei der Erstellung der Datenbankabfragen, sowie Frau Olga Jakob und Frau Maryna Verba für die statistische Beratung.

Besonders möchte ich mich auch bei meiner Freundin Andrea Rohde bedanken für das Verständnis zahlreiche Stunden vor Akten und dem Computer zu verbringen.

Auch meinen Eltern sei gedankt für die tolle Unterstützung.

Abschließend möchte ich gerne Heinz Rosch, meinem Opa, Kraft schenken und an Charlie gedenken.

Erklärung

„Ich, Christian Rosch, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinische Analyse potentiell prädiktiver Marker zum Erlangen eines Langzeitüberlebens nach chirurgischer Therapie eines duktales Pankreaskarzinoms, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Hildesheim, den 19.08.2010

Christian Rosch

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."