

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

DISSERTATION

Chirurgische Ergebnisse, Prognosefaktoren und Langzeitverlauf
periampullärer Karzinome

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Brokat

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	5
Abstract	7
1. Einleitung	9
1.1 Epidemiologie	9
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	9
1.3 Pathologie	10
1.3.1 Makroskopische, histologische und tumorbiologische Aspekte	11
1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung	13
1.5 Klinik	15
1.6 Präoperatives Management	15
1.7 Therapie	17
1.7.1 Potentiell kurative Therapie	17
1.7.2 Palliative Therapie	19
1.8 Prognose und Prognosefaktoren	20
2. Zielsetzung und Fragestellung	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Patienten	23
3.2 Datenerfassung	23
3.3 Definitionen	25
3.3.1 Pathologie	25
3.3.2 Klinik und Therapie	25
3.3.3 Überlebenszeiten	26
3.4 Statistik	27
4. Ergebnisse	28
4.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs	28
4.1.1 Präoperative Symptome	33
4.1.2 Vorerkrankungen	35
4.2 Beschreibung der tumorbezogenen Merkmale	37
4.2.1 Verteilung der histologischen Entitäten.....	37
4.2.2 Tumorgröße	37
4.2.3 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC.....	38

4.3 Beschreibung der therapiebezogenen Merkmale.....	41
4.3.1 Radiologische Diagnostik.....	41
4.3.2 Tumormarker	42
4.3.3 Bilirubin	44
4.3.4 Endoskopisch - interventionelle Therapie	45
4.3.5 Operative Verfahren.....	47
4.3.6 Operationsdauer	49
4.3.7 Blutverlust und Transfusion	50
4.3.8 Lokalisation und Anlagetechnik Pankreasanastomose	51
4.3.9 Gefäßresektionen	52
4.3.10 Radikalität	52
4.3.11 Intraoperative Komplikationen	53
4.3.12 Postoperative Komplikationen	54
4.3.13 Aufenthaltsdauer Intensivstation.....	55
4.3.14 Revisionen	56
4.3.15 Perioperative Letalität	57
4.3.16 Krankenhausaufenthaltsdauer.....	57
4.4 Subtypen des periampullären Karzinoms im Vergleich	59
4.4.1 Patientenmerkmale	59
4.4.2 Tumormerkmale.....	61
4.4.3 Therapiemerkmale	63
4.5 Überleben	64
4.6 Potentielle Prognosefaktoren – univariate Analysen.....	65
4.6.1 Patientenmerkmale	65
4.6.2 Tumormerkmale.....	70
4.6.3 Therapiemerkmale	81
4.7 Prognosefaktoren – multivariate Analyse.....	89
5. Diskussion	90
5.1 Patientenmerkmale.....	90
5.2 Diagnostik	92
5.3 Tumormerkmale.....	93
5.4 Therapiemerkmale.....	98
7. Literaturverzeichnis	101

Eidesstattliche Versicherung.....	109
Lebenslauf	110
Danksagung.....	112

Abstrakt

Periampulläre Karzinome umfassen eine heterogene Gruppe von Adenokarzinomen ausgehend vom Pankreaskopf, der Vater'schen Papille, des Duodenums und des distalen Gallengangs. Die Herkunft des Tumors ist präoperativ selten genau festzustellen. Unabhängig vom Ursprung des Tumors durchlaufen die betroffenen Patienten im Wesentlichen den gleichen Therapiealgorithmus: die radikale Pankreatikoduodenektomie. Trotz Verbesserungen in der Operationstechnik und perioperativen Versorgung mit ansteigenden Resektabilitätsraten und Reduktion der postoperativen Morbidität und Mortalität bleibt die langfristige Prognose düster. Zwecks Identifizierung möglicher Prognosefaktoren wurde ein repräsentatives Patientenkollektiv der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité, Campus Virchow-Klinikum in dieser Arbeit untersucht.

Insgesamt wurden 472 Patienten erkannt, die zwischen Januar 1993 und Dezember 2008 aufgrund eines periampullären Karzinoms in kurativer Intention operativ versorgt wurden. Die 282 Männer und 190 Frauen waren zum OP-Zeitpunkt im Median 65 Jahre alt. Der Ursprung der Tumoren war in 53,2% der Fälle das Pankreasgangepithel, der Durchmesser der Tumore betrug im Median 2,6cm. Zum OP-Zeitpunkt befanden sich die meisten Patienten bereits im UICC-Stadium IIb (45,6%). Der Großteil der Tumoren war mäßig oder schlecht differenziert (G2+3: 94,9 %). Hinsichtlich der operativen Versorgung wurde am häufigsten eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD) durchgeführt (60,2%). In 79,1% der Fälle wurde durch die chirurgische Intervention ein R0-Status erreicht. Die postoperative Morbidität betrug 38,9%, bei 11 Todesfällen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage lag die perioperative Mortalität bei 2,3%. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten betrug 21,2 Monate. Die der univariaten Analyse nach die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussenden Faktoren waren: Patientenalter, CA 19-9 präoperativ, CEA präoperativ, Tumorgröße, Histologie, TNM-Stadium, Grading, Radikalität, UICC-Stadium, OP-Verfahren, OP-Dauer, intraoperativer Blutverlust, postoperative Komplikationen, Revisionen und Dauer des intensivstationären Aufenthaltes. Als voneinander unabhängige Prognosefaktoren wurden in der multivariaten Analyse das Patientenalter, das Grading und der Faktor postoperative Komplikationen identifiziert. Es zeigt sich, dass die in dieser Analyse

identifizierten unabhängigen Prognosefaktoren sowohl von der Tumorbiologie als auch vom Patienten und der Therapiequalität abhängen. Da das Patientenalter eine nicht beeinflussbare Größe ist, wird die Früherkennung weniger entdifferenzierter Tumore vor allem von den Möglichkeiten der Molekulargenetik sowie dem Ausbau der Tumormarkerdiagnostik abhängen. Gleichwohl macht das Studienergebnis deutlich, dass durch eine hohe Sicherheit in der Operationstechnik und damit Vorbeugung postoperativer Komplikationen auch das Langzeitüberleben beeinflusst wird.

Abstract

Periampullary carcinomas are a heterogeneous group of adenocarcinomas deriving from the head of the pancreas, the papilla of Vateri, the duodenum and the distal bile duct. The origin of these tumours is often difficult to ascertain in the preoperative setting. Regardless of the origin of the tumour most patients receive the same therapeutic approach: radical pancreaticoduodenectomy. Despite improvements in surgical technique and perioperative care with increasing numbers of resectability and a reduction in postoperative morbidity and mortality, the long-term prognosis remains dismal. One of the aims of this study was to identify predictors of survival in a representative group of patients from the Department of General, Visceral and Transplant Surgery at the Charité – Universitätsmedizin Hospital in Berlin.

In total 472 patients were identified who were diagnosed with a periampullary carcinoma undergoing a resection with curative intent between January 1993 and December 2008. The median age of the 282 men and 190 women was 65 years. The origin of the tumour in 53.2% of the patients was adenocarcinomas of the pancreatic head and the median tumour size was 2.6cm. At time of surgery, the most common UICC tumour stage was IIb (45.6%). The majority of the resected tumours were poorly differentiated (G2+3: 94.9%). The most common surgical procedure performed was pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (60.2%). R0 resection was achieved in 79.1% of the cases. Postoperative morbidity rate was 38.9%. With 11 deaths within the first 30 days post surgery, perioperative mortality rate was 2.3%. The median survival of all patients was 21.2 months.

Patient age, preoperative Ca 19-9 and CEA blood level, tumour size, tumour site, TNM stadium, grading, R-status, UICC-stadium, surgical procedure, duration of surgery, intraoperative blood loss, postoperative complications and duration of intensive care were identified as prognostic factors influencing patient survival in the univariate analysis. Patient age, grading and postoperative complications reached significance as predictive factors in multivariate logistic regression.

Aspects of tumour biology and treatment quality affect patient survival independently. As patient age, as one of three independent predictors of survival, cannot be influenced, screening tools based on molecular genetic techniques might help identify periampullary carcinomas at an earlier, more differentiated stage. Nonetheless the

study results underscore that reliability in surgical technique and prevention of postoperative complications have a significant impact on long term survival.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Krebs ist eine der Haupttodesursachen und war im Jahr 2008 verantwortlich für 7,6 Millionen Todesfälle [1]. Im Jahre 2006 sind in der Bundesrepublik Deutschland nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes 229.200 Männer und 197.600 Frauen an Neoplasien erkrankt [2]. Auf Karzinome des Gastrointestinaltraktes entfielen dabei 65.330 Neuerkrankungen (28,5%) bei Männern und 50.670 (25,6%) bei Frauen [2]. Unter den Karzinomen des Gastrointestinaltraktes macht die heterogene Gruppe der periampullären Karzinome einen kleineren Anteil aus. Der Begriff periampulläres Karzinom umfasst die Adenokarzinome ausgehend vom exokrinen Drüsengewebe des Pankreaskopfes, der Papille, vom distalen Gallengang und des periampullären Duodenum [3]. Das Pankreaskopfkarzinom ist dabei das häufigste periampulläre Karzinom und macht ungefähr 60% der resezierten periampullären Karzinome aus. Für das Papillen- und das distale Gallengangskarzinom werden je zwischen 10% und 20% angegeben, für das Duodenalkarzinom 3% bis 7% [4, 5]. So macht das Papillenkarcinom beispielsweise, als zweithäufigste Entität der periampullären Karzinome nach dem Pankreaskopfkarzinom, ca. 0,2% der Tumore des Gastrointestinaltraktes aus.

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des periampullären Karzinoms ist uneinheitlich und bis heute weitestgehend ungeklärt. Die umfangreichsten Daten diesbezüglich liegen für das Pankreaskopfkarzinom vor. Verschiedene Faktoren, die seine Entstehung begünstigen, wurden identifiziert. Dazu gehören insbesondere chronischer Nikotinabusus, das Vorhandensein von Adipositas und Diabetes mellitus, sowie Alkoholmißbrauch und die chronische Pankreatitis [6]. Hereditäre Komponenten werden ebenfalls diskutiert [7]. Die Genese distaler Gallengangskarzinome ist unbekannt und die meisten Fälle treten sporadisch auf [8]. Einige Erkrankungen jedoch sind mit einer erhöhten Inzidenz für die Entstehung eines distalen Gallengangskarzinoms assoziiert. Dazu gehören die primär

sklerosierende Cholangitis (PSC), eine Autoimmunerkrankung deren wesentliche Pathologie die Entzündung des periduktalen Bindegewebes ist, sowie angeborene, zystische Malformationen des Gallenwegssystems, wie Choledochuszysten oder das Caroli-Syndrom [9, 10]. Die Ätiologie des Papillenkarzinoms ist bis heute ebenfalls nicht vollständig geklärt. Vergleichbar dem Kolonkarzinom wird eine Adenom-Karzinom-Sequenz in der Literatur beschrieben [11]. Zugrunde liegende Erkrankungen wie die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und auch das Gardner-Syndrom, als phänotypische Variante der FAP, werden mit einem erhöhten Risiko, an einem Papillenkarzinom zu erkranken, assoziiert [12]. Als weitere prädisponierende Faktoren werden, wie auch beim Pankreaskarzinom, Nikotin- und Alkoholabusus beschrieben. Über die Genese der sehr seltenen periampullären Duodenaladenokarzinome ist ebenfalls nur äußerst wenig bekannt. Patienten mit einer Neurofibromatose Typ 1 (NF1) haben hierfür ein erhöhtes Risiko [13].

1.3 Pathologie

Periampulläre Karzinome haben ihren Ursprung im Bereich der Vaterschen Papille, die einer Vorwölbung der medialen Wand des Zwölffingerdarms entspricht. Die Papilla duodeni major stellt die gemeinsame duodenale Einmündung des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus dar. Aufgrund der anatomischen Lage der Papille leitet sich die Definition der Subtypen des periampullären Karzinoms bislang von den unterschiedlichen umgebenden Geweben ab. Histologisch kann es sich hierbei um distale Gallengangskarzinome, papillennahe Duodenalkarzinome, Pankreaskopfkarzinome oder um eigentliche Karzinome der Ampulla bzw. Papilla Vateri handeln (Papillenkarzinome). In einigen Arbeiten werden auch Adenokarzinome des Processus uncinatus zu den periampullären Karzinomen gezählt [5]. Es gibt in der Literatur keinen verbindlichen Konsens dahingehend, den Begriff des periampullären Karzinoms durch eine Radiusangabe bezogen auf die Ampulle zu definieren. Einige Autoren favorisieren jedoch eine Limitierung, beispielsweise Romiti et al., der einen Radius von 2cm verwendet [14].

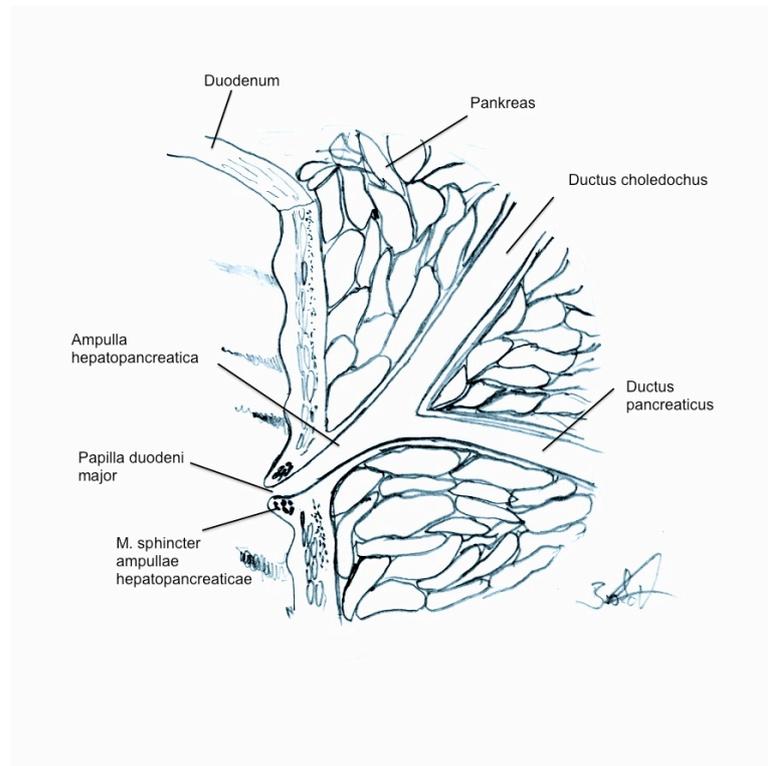


Abbildung 1: Anatomische Übersicht der Papillenregion (Zeichnung des Autors)

1.3.1 Makroskopische, histologische und tumorbiologische Aspekte

Die verschiedenen anatomischen Ursprungsmöglichkeiten des periampullären Karzinoms bedingen die Vielfalt seiner makroskopischen und histologischen Erscheinungsform. Ausgehend vom Pankreasgangepithel handelt es sich überwiegend um duktales Adenokarzinome [15]. Für die Entwicklung des duktales Adenokarzinoms wurde ähnlich der Adenom-Karzinom-Sequenz des kolorektalen Karzinoms ein Präkursorenkonzept beschrieben. Die Veränderung vom exokrinen Pankreasnormalgewebe erfolgt über pankreatische, intraepitheliale Neoplasien (PanIN) hin zur invasiven Raumforderung [16]. Die Unterteilung der PanIN erfolgt nach ihrem Dysplasiegrad, wobei PanIN-1A und PanIN1B nur geringe Atypien aufweisen, PanIN 2 mittelgradige, PanIN 3 hingegen schwere Atypien [16]. Das Pankreaskarzinom ist gekennzeichnet durch eine aggressive Tumorbiologie, die sowohl eine frühe lymphatische Metastasierung, als auch eine frühe Invasion der Perineuralscheide und des peripankreatischen Fettgewebes mit Infiltration der großen Gefäße bedingt [16, 17]. Die hämatogene Metastasierung erfolgt vorrangig in die Leber, die Lunge und die Nebennieren [18].

Distale Gallengangskarzinome werden ihrer makroskopischen Charakteristik nach in 3 Subtypen unterschieden: den sklerosierenden, den nodulären und den papillären Subtyp [19]. Die sklerosierende Variante zeichnet sich durch ein festes, baumringartiges Wachstum um den Gallengang herum aus mit diffuser Infiltration und konsekutiver Fibrose des periduktalen Bindegewebes. Der noduläre Typ besitzt feste, knotige Gewebeeigenschaften und wächst vorrangig in das Lumen des Gallengangs hinein. In einer großen Anzahl der Fälle weisen die Tumoren sowohl sklerosierende als auch noduläre Aspekte auf, so dass gemeinhin auch vom nodulär-sklerosierenden Typus gesprochen wird [19]. Viel seltener ist die papilläre Erscheinungsform des distalen Gallengangskarzinoms. Weicher und brüchiger in seiner Gewebetextur, weniger invasiv wachsend, breitet sich diese Unterform oft von einem umschriebenen Tumorstil polypoid aus und ist dabei mobil innerhalb des zumeist dilatierten Gallengangs. Wie schon beim Pankreaskarzinom handelt es sich beim distalen Gallengangskarzinom histologisch um Adenokarzinome, andere Tumorentitäten spielen nur eine untergeordnete Rolle. Metastasen des distalen Gallengangskarzinoms sind in den hilären Lymphknotenstationen und in der Leber zu finden, extraabdominelle Filiae hingegen sind eher selten. Eine besondere Eigenschaft des Gallengangskarzinoms ist dessen Wachstumsverhalten entlang der Nerven, Perineuralscheiden und lymphatischen Gefäße, sowie dessen longitudinale, subepitheliale Ausdehnung entlang der Gallengangswand [19]. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf das chirurgische Vorgehen, da Tumorzellen bis zu 2cm proximalwärts und 1cm nach distal unter einem intakten Epithelzellverband vorgedrungen sein können [20].

Die derzeit dynamischste Diskussion entfacht sich im Kontext der histopathologischen Klassifizierung der ampullären Karzinome bzw. Papillenkarzinome. Yamaguchi und Enjoji haben bereits 1985 eine makroskopische Einteilung vorgenommen [21]. Sie unterschieden 3 Subtypen: den intraampullären Typ, der durch eine polypoide Tumormasse im Bereich der Ampulla hepatopancreatica ohne Vorwölbung selbiger in das duodenale Lumen gekennzeichnet ist, einen periampullären Typ, dessen Tumormasse bis ins duodenale Lumen vorfällt und einen ulzerierenden Typ [21]. Der besonderen histologischen Situation innerhalb der Ampulle, dass hier verschiedene Epithelverbände aufeinandertreffen, räumte erstmalig Kimura et al. Bedeutung bei, indem er die histologische Einteilung in einen intestinalen und einen pankreatobiliären

Subtyp vornahm [22]. Da sich nicht alle papillären Karzinome eindeutig einer der beiden histologischen Gruppen zuordnen lassen, gewinnen immunhistologische und molekularpathologische Merkmale im tieferen Verständnis der Klassifikation zunehmend an Bedeutung [23].

1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Beschreibung der anatomischen Ausbreitung der Subtypen des periampullären Karzinoms erfolgt je separat nach der TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) nach der 7. Auflage von 2010 [24].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation für das Pankreaskarzinom, UICC 2010

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

Tabelle 2: TNM-Klassifikation für das Papillenkarzinom, UICC 2010

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor

Tis	Carcinoma in situ
T1	begrenzt auf Ampulla Vateri oder Sphinkter Oddi
T2	Infiltration in die Duodenalwand
T3	Infiltration in das Pankreas
T4	Infiltration der peripankreatischen Weichteile und/oder Nachbarorgane
N - Regionäre Lymphknoten	
NX	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
M - Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 3: TNM-Klassifikation für das extrahepatische Gallengangskarzinom, UICC 2010

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt
T2	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs
T3	Tumor infiltriert Leber, Gallenblase, Pankreas und/oder unilaterale Äste der V. portae oder der A. hepatica propria
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder die A. mesenterica superior
N - Regionäre Lymphknoten	
NX	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
M - Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Die Stadieneinteilung erfolgt für die Subtypen des periampullären Karzinoms nach gleichem Muster.

Tabelle 4: Stadiengruppierung der Subtypen des periampullären Karzinoms gemäß der UICC-Klassifikation von 2010

Stadium	Pankreaskarzinom / Papillenkarzinom / extrahepatisches Gallengang		
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	N0-1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.5 Klinik

Die Lokalisation periampullärer Karzinome bedingt in vielen Fällen ein frühzeitiges Auftreten von Symptomen. Führend in der Symptomatologie ist der schmerzlose Ikterus. Abdominelle Beschwerden, die u.a. durch biliäre Koliken oder Begleitpankreatitiden bedingt sein können, werden ebenfalls beobachtet [25]. Der Ikterus kann mit Pruritus, acholischen Stühlen und bierbraunem Urin einhergehen. Des Weiteren werden Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust beschrieben.

1.6 Präoperatives Management

Während bei vielen anderen Krebserkrankungen die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose ein wichtiger präoperativer Baustein ist, ist diese beim periampullären Karzinom nicht immer möglich. Ein aussagekräftiges Biopat zu erhalten, ist angesichts der anatomisch delikaten Lage schwierig. Transperitoneale Punktionen erhöhen das Risiko für Impfmastasen. Das Ausbleiben einer präoperativen, histologischen Diagnosesicherung sollte die angemessene, chirurgische Versorgung jedoch nicht hinauszögern [25].

Für eine adäquate Beurteilung der Tumorausdehnung und einer möglichen Metastasierung sind radiologische Untersuchungen erforderlich. Mit der Computertomographie (CT) als zentrales bildgebendes Verfahren lassen sich

Tumorgröße, der Bezug zu den Nachbarorganen, eine Pankreas- oder Gallengangserweiterung, Gefäßinfiltration und Fern- und Lymphknotenmetastasen hervorragend beschreiben [26].

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch in Kombination mit der Magnetresonanzcholangiopankraeatographie (MRCP), gilt ebenfalls als geeignetes Verfahren, eine Raumforderung der periampullären Region zu beschreiben. Die MRT ist hinsichtlich der Erfassung von Peritoneal- und Lebermetastasen der CT überlegen [27]. Ein herausstellenswerter Vorteil der MRCP ist die gute Darstellung von Einengungen des Pankreas- oder Gallengangs, ohne dass hierfür Kontrastmittel verabreicht werden muss [28]. Die Unterscheidbarkeit zwischen einer gutartigen oder einer bösartigen Obstruktionsursache allerdings ist eingeschränkt [28].

Der endoskopische Ultraschall (EUS) ist aufgrund seiner im Vergleich zur gewöhnlichen Oberbauchsonographie höheren Frequenz des Schallkopfes geeignet, vor allem kleinere, submukosale Tumormassen und einen Lymphknotenbefall zu detektieren [29]. Mit Hilfe des EUS kann zudem eine Gefäßinvasion als Prädiktor der Resektabilität erfasst werden [30].

Die endoskopische, retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist ein häufig angewendetes, invasives Verfahren, um Veränderungen des Gallen- oder Pankreasgangs zu beschreiben. Eine Aussage hinsichtlich der Tumorausdehnung lässt sich auf dem Boden dieser Untersuchung jedoch nicht treffen. Ein potentieller Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit, in derselben Sitzung auch therapeutische Maßnahmen durchzuführen, so zum Beispiel die Stentimplantation beim obstruktiven Ikterus. Die Empfehlung für dieses Stenting ist jedoch Gegenstand kontroverser Diskussion, da gezeigt wurde, dass routinemäßige, präoperative Dekompression im Falle eines resezierbaren Tumors mit aufsteigender Cholangitis und erhöhter Morbidität assoziiert ist [31]. Nach der aktuellen S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom, sollte sogar nur im Falle einer präoperativen Cholangitis eine endoskopische Dekompression erfolgen [32].

Die diagnostische Laparoskopie und der laparoskopisch gestützte Ultraschall sind ergänzende Methoden, um okkulte Leber- oder Peritonealmetastasen, die den anderen bildgebenden Verfahren verborgen blieben, zu detektieren oder um bei fortgeschrittenem Lokalbefund die Irresektabilität zu untermauern [33].

1.7 Therapie

1.7.1 Potentiell kurative Therapie

Historischer Spiegel der Pankreaschirurgie

Erste tierexperimentelle Pankreasresektionen wurden 1888 von Senn und 1889 von Joseph von Mehring unternommen. Neun Jahre später wurde in Boston erstmals ein periampullärer Tumor erfolgreich reseziert. Halsted führte eine Duodenumteilresektion mit Reimplantation des Ductus choledochus und Ductus pancreaticus im Bereich der End-zu-End Duodenostomie durch [34]. Ebenfalls 1898 führte der italienische Chirurg Alessandro Codivilla die erste en bloc Resektion bei einem großen duodenuminfiltrierenden Pankreastumor durch [34].

Kausch vollbrachte 1909 in Berlin die erste erfolgreiche partielle Duodenopankreatektomie. Die Operation wurde zweizeitig konzipiert. Der Patient überlebte 9 Monate und verstarb an einer ascendierenden Cholangitis [34, 35].

Im Jahre 1914 wurde die erste, einzeitige partielle Duodenopankreatektomie durch Hirschel dokumentiert. Trotz dieser Bemühungen um eine pankreatikoduodenale Resektion wurde die Mehrheit der periampullären Karzinome zwischen 1900 und 1935 durch lokale Exzision des Tumors über einen transduodenalen Zugang entfernt. Die Operationsletalität lag bei 40% und war in der Hälfte der Fälle durch Blutungskomplikationen verursacht.

Im Jahr 1935 begann mit Whipple die Ära der modernen Pankreaschirurgie mit der partiellen, zunächst zweizeitigen, später einzeitigen Duodenopankreatektomie. Die 1935 von Whipple, Parsons und Mullins beschriebene und nach dem ältesten Chirurgen benannte Operation hat nur wenige Ähnlichkeiten mit der heutzutage als Standardmethode geltenden Whipple'schen partiellen Duodenopankreatektomie [36, 37]. Der ursprüngliche Eingriff wurde in der Folgezeit mehrfach modifiziert. Schon 1938 verließ Whipple wegen der erhöhten Komplikationsrate durch Cholangitiden die Cholecystogastrostomie, um sie durch eine Roux-Y-Cholecystojejunostomie zu ersetzen.

Traverso und Longmire entwickelten 1978 eine andere Form der Resektion, bei der Magen und Pylorus erhalten blieben und das Duodenum etwa 2cm distal des Pylorus abgesetzt wurde. Der Digestionsweg wurde durch eine End-zu-Seit Duodenojejunosomie wiederhergestellt. Durch die Erhaltung der Pylorusfunktion

verminderte diese Methode die Gefahr der Ulkuserkrankung im Bereich der abführenden Jejunumschlinge sowie andere postalimentäre Beschwerden [35, 37-39].

Pankreaschirurgie heute

Chirurgische Eingriffe der periampullären Region können in der heutigen Zeit sicher durchgeführt werden. Die perioperative Letalität konnte durch die Etablierung von Zentren deutlich gesenkt werden und beträgt weniger als 5% [40]. Bei resektablem Primärtumor sowie operationsfähigen Patienten sollte eine explorative Laparotomie angestrebt werden ohne Notwendigkeit einer vorherigen histologischen Sicherung mittels Feinnadelbiopsie [41, 42]. Die partielle Pankreatoduodenektomie mit oder ohne Erhalt des Pylorus ist das chirurgische Resektionsverfahren der Wahl bei Tumoren der periampullären Region [32]. Übergeordnetes Ziel des kurativen Therapieansatzes ist die komplette Entfernung des Tumorgewebes (R0-Resektion), weil es sich hierbei um einen der wichtigsten chirurgischen Prognosefaktoren für eine langfristige Tumorfreiheit handelt [43].

Das Verfahren nach Kausch-Whipple umfasst die Resektion des distalen Magens, des Duodenums, des Pankreaskopfes, des distalen Gallengangs, sowie eine regionäre Lymphadenektomie und simultane Cholecystektomie [44]. Bei der pyloruserhaltenden Operation (PPPD) entfällt die Magenteilresektion. Beide Verfahren unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich postoperativer Komplikationen und der Langzeitergebnisse [45, 46]. Die kürzere Dauer der Operation sowie eine physiologische Magenpassage postoperativ stellen die PPPD als operative Methode der Wahl bei periampullären Karzinomen heraus [42]. Die Operation kann in die drei Abschnitte Exploration, Resektion und Rekonstruktion unterteilt werden [44]. Zunächst wird die Abdominalhöhle hinsichtlich des Vorliegens von Metastasen inspiziert, insbesondere Leber, Peritoneum und das Becken. Im weiteren Verlauf folgt die Mobilisation der rechten Kolonflexur sowie das Auslösen des Duodenums und Pankreaskopfes (Kocher-Manöver). Ziel ist es, die Tumorausdehnung genau zu erfassen und eine mögliche Infiltration benachbarter Strukturen zu identifizieren, bevor definitive Schritte eingeleitet werden. Die Resektionsphase beginnt mit der Cholecystektomie sowie der Präparation der leberhilären Strukturen. Die Lymphadenektomie folgt retrograd der leberarteriellen Versorgung von der A. hepatica propria zur A. hepatica communis. Hierbei wird der Abgang der A. gastroduodenalis dargestellt, die in der Regel umstechungsligiert wird.

Das Pankreas wird auf der Pfortader untertunnelt und im Korpusbereich scharf durchtrennt. Bei der PPPD wird das Duodenum unmittelbar distal des Pylorus mit dem Linearstapler abgesetzt, wohingegen bei der klassischen Kausch-Whipple Operation noch eine distale Magenmanschette dem Resektat zuzuordnen ist. Im Anschluß wird der Pankreaskopf samt Processus uncinatus von der V. portae sowie der A. und V. mesenterica superior abgelöst und das Duodenum bis zur Pars horizontalis verfolgt, wo die distale Absetzung erfolgt. Die Rekonstruktion erfordert eine Pankreatogastro- oder -jejunostomie, eine Choledochojejunostomie sowie eine Pyloro- oder Gastrojejunostomie, um einen Abstrom der anfallenden exokrinen Substrate bzw. des Speisebreis zu gewährleisten [42].

Adjuvante Therapie

Für Patienten, die in kurativer Intention bei Vorliegen eines Pankreaskopfkarzinoms operiert wurden, gibt es klare leitlinienbasierte Empfehlungen bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie, welche auf Gemcitabin oder Fluoruracil/ Folinsäure basiert [32]. Die Rolle adjuvanter Therapiekonzepte für die Behandlung des Gallengangskarzinoms ist anhaltend Gegenstand der klinischen Forschung. Aktuell wird in Deutschland im Rahmen der zweiarmigen, kontrollierten und randomisierten ACTICCA-1 Studie (Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin Compared to Observation after Curative Intent Resection of Cholangiocarcinoma) die alleinige Nachbeobachtung mit einer adjuvanten Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin verglichen [47]. Für die Nachbehandlung in kurativer Intention operierter Patienten mit Papillenkarzinom gibt es bislang keine evidenzbasierten Behandlungsprotokolle [48].

1.7.2 Palliative Therapie

Die verschiedenen Subtypen des periampullären Karzinoms erfordern bei Inoperabilität eine substantiell unterschiedliche palliative Chemotherapie. Vor Beginn einer Chemotherapie sollte daher die Tumorentität histologisch gesichert sein [32, 42]. Eine palliative Gemcitabine-basierte Chemotherapie hat sich als Standardtherapie des nicht resektablen Pankreaskarzinoms etabliert [49]. Systematische Untersuchungen zum

Stellenwert der systemischen Chemotherapie in der palliativen Therapie des cholangiozellulären Karzinoms liegen zur Zeit nicht vor [50]. Gleiches gilt für das Papillen- und das Duodenalkarzinom.

Zur Behandlung des malignen Ikterus kommen für alle Subtypen des periampullären Karzinoms, unabhängig von ihrer Tumorbilogie, invasive Maßnahmen zur inneren und äußeren Gallendrainage zur Anwendung. Hierfür stehen die endoskopische transpapilläre Stenteinlage, die perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) und die chirurgische Anlage einer biliodigestiven Anastomose zur Verfügung.

1.8 Prognose und Prognosefaktoren

Die Beurteilung der Prognose des periampullären Karzinoms erfordert eine differenzierte Betrachtung. Obwohl die perioperative Morbidität und Letalität der verschiedenen Subtypen des periampullären Karzinoms vergleichbar ist, variiert das Langzeitüberleben erheblich [5, 51]. Es ist bis heute nicht endgültig geklärt, warum die Prognosen für periampulläre Adenokarzinome, die in so enger anatomischer Nachbarschaft entstehen, so unterschiedlich sind. Aufgrund der Tatsache, dass die genannten periampullären Strukturen embryologisch entodermalen Ursprungs sind, läge die Vermutung nahe, dass Tumorbilogie und Metastasierungswege für pankreatische, ampulläre, cholangiozelluläre und duodenale Adenokarzinome einander ähnlich wären [52, 53]. Jedoch scheinen anatomische und embryologische Faktoren wenig zu den Unterschieden im Langzeitüberleben beizutragen [51, 53]. Das Pankreaskopfkarzinom hat von allen Subtypen des periampullären Karzinoms die schlechteste Prognose [54]. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) der an einem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten liegt bei ungefähr 5%. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten mit einem Pankreaskarzinom wird mit 4-7 Monaten angegeben [55]. Die 5-JÜR nach Resektion eines Pankreaskopfkarzinoms wird mit 15-20% angegeben [3-5, 56]. Im Vergleich zu Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfes haben solche mit einem distalen Gallengangskarzinom nach Resektion eine 5-JÜR von 20% bis 30% [5, 8, 57]. Diejenigen Patienten, die auf dem Boden eines Papillenkarcinoms reseziert wurden, haben mit bis zu 40% 5-JÜR [5, 58] eine deutlich bessere Prognose. Dies wird nur noch

übertroffen von der 5-JÜR der Patienten, die bei einem Duodenumkarzinom reseziert wurden, die eine 5-JÜR von bis zu 65% aufzeigen [5, 59]. Wenige Arbeiten berichten von Patienten, welche die Resektion bei duktalem Adenokarzinom länger als 10 Jahre überleben [60, 61]. Die Anzahl der Arbeiten, die über das Langzeitüberleben periampullärer Karzinome von mehr als 10 Jahren berichten, ist ebenfalls gering [3]. In einer Studie werden die 10-JÜR mit 9% für die Pankreaskopfkarzinome angegeben, mit 17% für die distalen Gallengangskarzinome, mit 25% für die ampullären Karzinome und mit 44% für die periampullären Karzinome duodenalen Ursprungs [3]. Die Bedeutung der R0-Resektion als vermeintlich wichtigsten chirurgischen Faktor zum Erreichen eines Langzeitüberlebens ist Gegenstand kontroverser Diskussion [62, 63]. Garcea et al. beschrieben, allerdings exklusiv für duktales Adenokarzinome des Pankreaskopfes, eine Verdopplung der Überlebenszeit von 10,3 auf 20,3 Monate nach R0-Resektion [62]. Andere Autoren schreiben dem R-Status weniger Bedeutung zu, so z.B. Raut et al., die an einem Kollektiv von 360 Patienten nach Resektion eines duktales Adenokarzinoms des Pankreaskopfes aufzeigten, dass sich das Überleben im Median von 21,5 auf 27,8 Monate besserte [64]. Buttirini et al. veröffentlichten eine Metaanalyse, in der der R-Status keinen statistisch signifikanten Prognosefaktor abgab, wenn auch die Patienten mit R1-Resektion mit einem medianen Überleben von 14,1 Monaten kürzer überlebten [65]. Weitere wichtige tumorbiologische Prognosefaktoren sind die Tumorgröße [62, 66], der Lymphknotenstatus [62, 64, 67], die Blutgefäßinfiltration [62] und ein hoher Entdifferenzierungsgrad [68]. Auch die Infiltration von Perineuralscheiden, ein bekannter prognostischer Faktor bei einigen anderen Malignomen, wie dem Prostata- [69], Magen- [70] oder dem Mammakarzinom [71], hat als weitere tumorbiologische Komponente Einfluß auf das Langzeitüberleben [72].

Bestimmte Blutbildveränderungen, wie die präoperative Thrombopenie [73] oder ein erhöhtes Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) [74], wurden als negative Prognosefaktoren erfasst.

Viele Arbeitsgruppen widmen sich zudem der Etablierung molekularbiologischer oder genetischer Prognosetools, wie der Mutationsanalyse des p53 Tumorsuppressorgens [75], der Erfassung des DNA-Ploidie Status [76] oder der Analyse des Expressionsmusters diverser Matrixmetalloproteinasen [77].

2. Zielsetzung und Fragestellung

Unter dem Begriff periampulläres Karzinom versteht man Adenokarzinome ausgehend vom Pankreas, der Ampulla Vateri, vom distalen Gallengang und Duodenum. Der exakte histologische Ursprung der Malignität kann präoperativ oftmals nicht gesichert werden. Bei resektablem Befund ist unabhängig vom Ursprungsort des Tumors ein radikales chirurgisches Vorgehen in der Regel die erste Therapieoption. Bei vergleichbarer perioperativer Morbidität und Mortalität, sind Unterschiede im Langzeitüberleben beschrieben worden. Es ist hingegen nicht bekannt, warum Adenokarzinome, die aus anatomisch so nah beieinanderliegenden Geweben stammen, sich hinsichtlich ihrer Überlebensraten teils erheblich unterscheiden. Folgende Fragestellungen sollten daher im Rahmen dieser Studie erörtert werden:

1. Wie verhält sich unser Patientenkollektiv hinsichtlich patienten-, therapie- und tumorbezogener Aspekte zu den Kollektiven anderer Arbeiten?
2. Welche Unterschiede hinsichtlich patienten-, therapie- und tumorbezogener Aspekte lassen sich zwischen den Subtypen des periampullären Karzinoms feststellen?
3. Gibt es zwischen den Subtypen des periampullären Karzinoms Unterschiede in Bezug auf das Überleben?
4. Welche unabhängigen Prognosefaktoren beeinflussen das Langzeitüberleben?

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

Aus einer prospektiv geführten Pankreasdatenbank der Charité Campus Virchow Klinikum wurden diejenigen Patienten herausgefiltert, bei denen in kurativer Intention ein periampulläres Karzinom reseziert wurde.

Zwischen Januar 1993 und Dezember 2008 wurden insgesamt 1594 Patienten in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité Campus Virchow Klinikum am Pankreas operiert, von denen 472 ein periampulläres Karzinom hatten. Durch das Studium der histopathologischen Befunde wurde ein Einschluß anderer Gewebstypen (z.B. benigne Läsionen, NETs) vermieden und somit eine genaue Erfassung tumorbezogener Details erreicht. Zum Ausschluß ampullenferner Pankreaskopfkarzinome, wurden nach klinikinterner Definition nur Pankreaskopfkarzinome mit präoperativem Ikterus in die Analyse aufgenommen.

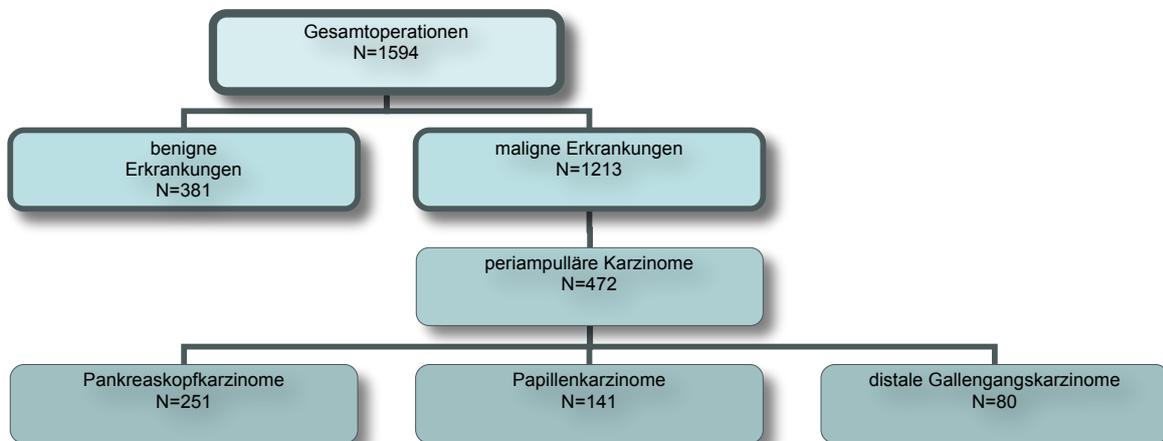


Abbildung 2: Pankreasresektionen an der Charité Campus-Virchow-Klinikum. Alle 472 eingeschlossenen Patienten wiesen ein periampulläres Karzinom auf und wurden in kurativer Intention operiert.

3.2 Datenerfassung

Seit 1989 wurden sämtliche Pankreasresektionen in einer prospektiven, anonymisierten Access-basierten Datenbank erfasst. Diese Datenbank bildet die Basis für die Datenanalyse der hier vorliegenden Dissertation.

Um einen möglichst kompletten Datensatz pro Patient zu generieren, wurden Arztbriefe, Stationskurven, OP-Berichte, Anästhesieprotokolle, radiologische und histologische Befunde in Bezug auf präoperative Klinik, Vorerkrankungen, Vorbehandlungen, invasive und noninvasive Diagnostik, Laborwerte, intraoperative Details, den postoperativen Verlauf, die Tumorbilogie und das onkologische Follow-up gesichtet.

Diese Informationen wurden retrospektiv aus größtenteils bereits archivierten Patientenakten herausgefiltert und uniform nach unten stehendem Fragenkatalog in der Datenbank zusammengefasst (Tabelle 4). Das postoperative Überleben wurde entweder durch direkten, persönlichen Patientenkontakt oder durch Telefonate mit den Hausärzten oder Angehörigen festgestellt.

Tabelle 5: Fragenkatalog

Patientenbezogene Merkmale
Patient Geburtsdatum, Geschlecht, Aufnahme datum, OP-Datum, Alter am OP-Datum, Entlassungsdatum, Dauer Krankenhausaufenthalt
Anamnese positive Familienanamnese (Nikotinabusus, Alkoholabusus, chron. Pankreatitis, PSC, Caroli-Syndrom, Choledochuszysten, FAP, Gardner-Syndrom) Vorerkrankungen (VE) Diabetes mellitus, Pankreatitis, Cholecystolithiasis, kardiale VE, pulmonale VE, Hypertonie, Malignome Voroperationen
Klinische Präsentation Allgemeinzustand, Ernährungszustand, Größe, Gewicht, BMI, Gewichtsverlust, Leistungsknick, Völle-/Druckgefühl im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Ikterus, Pruritus, Anämie Präoperative Medikation Antidiabetika, Schmerzmittel
Follow-up Todesdatum, Todesursache, Rezidiv, erneuter stationärer Aufenthalt, aktueller Allgemeinzustand
Therapiebezogene Merkmale
Bildgebung CT, MRT, MRCP, EUS, ERCP
Labor Bilirubin (gesamt), AST, ALT, AP, GGT, TPZ, Lipase, Hb, Leukozyten, CRP, Albumin, Kreatinin Tumormarker: CEA, AFP, CA 125, CA 19-9, CA 15-3
Vorbehandlung ERCP, Papillotomie, PTCD, Stent
operative Details OP-Datum, OP-Dauer in min, Blutverlust intraoperativ, Transfusionsbedarf intraoperativ
Operation PPPD, partielle Duodenopankreatektomie (Kausch-Whipple), totale Pankreatektomie
Organresektionen Leberteilresektion, Colonteilresektion, Resektion Vena portae, Resektion Arteria mesenterica superior, Splenektomie
Anastomosen Pankreatikojejunostomie, Pankreatikogastrostomie
Intraoperative Komplikationen Blutung, Blutverlust in ml, Verletzung Nachbarorgane, Hypotonie, Schock, Herzrhythmusstörungen, Asystolie, Herzinfarkt, Lungenembolie, Exitus in tabula
Postoperative chirurgische Komplikationen Anastomoseninsuffizienz, Fistel, Nachblutung, Ileus, Abszess, Peritonitis, Pankreatitis, sekundäre Wundheilung, Magenentleerungsstörung, Revisionen, perioperative Letalität

Postoperative allgemeine Komplikationen Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, pulmonale Insuffizienz, Pneumonie, Pleuraerguß, Lungenarterienembolie, Thrombose, Apoplex, Durchgangssyndrom, Harnwegsinfekt, Niereninsuffizienz, Multiorganversagen
ITS-Aufenthalt Anzahl Tage
Onkologie adjuvante Therapie
Tumorbezogene Merkmale
Pathologie Tumorlokalisation, Tumorgroße, Histologie, Tumorstage, LK-Status, Fernmetastasen, Tumorgrading, Radikalität, Lymphangiosis carcinomatosa, Gefäßinfiltration, UICC - Stadien, Anzahl entnommener LK, Anzahl positiver LK

3.3 Definitionen

3.3.1 Pathologie

Für die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit wurden ausschließlich Adenokarzinome des Pankreaskopfes, die klinisch mit einem Ikterus einhergingen und hinsichtlich ihres T-Stadiums nicht über ein T3-Stadium herausgingen, distale Gallengangskarzinome, sowie Karzinome der Papilla Vateri analysiert. Die TNM-Verschlüsselung erfolgte nach der UICC-Klassifikation maligner Tumore von 2010. Die diesbezüglichen Informationen wurden aus originären histopathologischen Befunden, aus OP-Berichten und aus radiologischen Befunden gewonnen.

3.3.2 Klinik und Therapie

In den patientenbezogenen Merkmalen wurden Nikotin- und/oder Alkoholabusus aufgeführt. Dabei wurde Nikotinabusus als mißbräuchliche Anwendung der Droge Nikotin zur Befriedung der Nikotinsucht definiert und Alkoholabusus als chronischer, übermäßiger Alkoholkonsum von mehr als 20g/d bei Frauen und 60g/d bei Männern.

Der Allgemeinzustand wurde mit dem Karnofsky-Index beschrieben, eine in der Onkologie häufiger angewandte Klassifikation zur Beschreibung der Leistungsfähigkeit eines Patienten.

Tabelle 6: Karnofsky-Index

100%	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90%	minimale Krankheitssymptome
80%	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung

70%	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
60%	gelegentliche fremde Hilfe
50%	krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig
40%	bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30%	schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
20%	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10%	moribund, Krankheit schreitet schnell fort

Ein guter Allgemeinzustand des Patienten lag dann vor, wenn ein Karnofsky-Index von größer als 50% bestand. Der Ernährungszustand wurde mittels des Body-Mass-Index (BMI) ermittelt. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurde bestimmt als Differenz von Entlassungs- und Aufnahmedatum. Als vorbestehende Anämie wurde bei Frauen wie bei Männern eine Hämoglobinkonzentration $\leq 12\text{g/dl}$ festgelegt. Ein Gewichtsverlust präoperativ wurde dann festgestellt, wenn dieser in den vorangegangenen 6 Monaten mehr als 10% des ursprünglichen Körpergewichts betrug.

3.3.3 Überlebenszeiten

Das postoperative Überleben wurde definiert als der Zeitraum beginnend mit der Resektion des periampullären Karzinoms (OP-Datum) bis zum Tod des Patienten (Todesdatum) jedweder Ursache bzw. bis zum Datum des letzten Lebenszeichens während der Nachsorge.

Die perioperative Letalität wurde definiert als Todesfall, welcher innerhalb der ersten 30 Tage ab OP-Datum aufgetreten ist, unabhängig davon ob der Patient noch in stationärer Behandlung oder bereits entlassen war. Entsprechend bedeutete perioperative Morbidität das Aufkommen einer Komplikation ebenfalls innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage.

Patienten in der Nachbeobachtung wurden dann als *lost to follow-up* definiert, wenn der Kontakt zum Patienten vor dessen Tod abgebrochen ist. Dieser Umstand konnte beispielsweise durch einen Wechsel des Hausarztes, Praxisaufgabe des behandelnden Arztes, mangelnde Kooperationsbereitschaft oder Umzug ins Ausland eintreten.

3.4 Statistik

Nach sorgfältiger Überprüfung des erhobenen Datensatzes wurde dieser mit Hilfe des statistischen Analyseprogramms SPSS 16.0 untersucht. Zunächst wurde die Verteilung der patienten-, therapie- und tumorbezogenen Merkmale ermittelt, um das Patientenkollektiv arithmetisch zu beschreiben. Bei fehlenden Angaben bezog sich die relative Häufigkeit auf die tatsächlich vorhandenen Daten und nicht auf das gesamte Patientenkollektiv.

Unter Verwendung analytischer statistischer Testverfahren wurde jeweils die Nullhypothese ($H_0 =$ „Es besteht kein Unterschied“) überprüft. Beim Vergleich einer stetigen Größe (z.B. Alter) mit einer kategorialen Variable (z.B. Tumorentität) wurde bei Normalverteilung der t-Test und bei Nichtnormalverteilung der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Beim Vergleich mehrerer Größen wurde bei Normalverteilung eine einfaktorielle Varianzanalyse vorgenommen (ANOVA). Bei nicht-normalverteilten Werten kam der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung.

Beim Vergleich zweier kategorialer Variablen kam der Chi-Quadrat Test zur Anwendung. Bei Berechnung eines p-Wertes kleiner oder gleich 0,05 wurde die Nullhypothese verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant bezeichnet.

Das kumulative Überleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Analyse potentieller Prognosefaktoren erfolgte nach dem Log-Rang-Verfahren oder mit Hilfe einer Cox-Regression. Zur Veranschaulichung der Überlebensgruppen wurde bei stetigen Größen der Medianwert als Trenngröße verwendet. Bei den Tumormarkern wurde die Grenze der Normalwerte als Trennwert verwendet.

In die multivariate Analyse wurden anschließend die Parameter eingeschlossen, deren Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ betrug. Der Vergleich der Überlebenszeiten erfolgte nach dem Modell der Cox-Regression und der Methode „Einschluß“. Auch hier wurde das Signifikanzniveau mit 5% ($p \leq 0,05$) festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

Über den betrachteten Zeitraum von 16 Jahren (01.01.1993 bis 31.12.2008) unterzogen sich an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité Campus Virchow Klinikum insgesamt 1705 Patienten einem Eingriff am Pankreas. Bei 472 Individuen aus diesem Kollektiv wurde ein periampulläres Karzinom in kurativer Intention operiert.

Bei 53,2% der Patienten (251/472) handelte es sich hinsichtlich der Entität um ein Pankreaskopfkarzinom, bei 29,9% (141/472) um ein Papillenkarzinom und bei 16,9% (80/472) um ein distales Gallengangskarzinom.

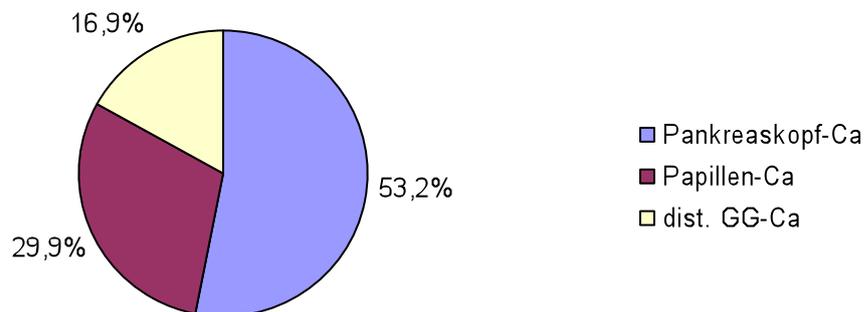


Abbildung 3: Verteilung der histologischen Entitäten des periampullären Karzinoms

Insgesamt betrachtet waren 59,7% der Patienten Männer (282/472) und 40,3% Frauen (190/472). Dies entspricht einem Geschlechtsverhältnis von Mann : Frau von 1 : 0,67. Innerhalb der Subtypen gab es folgende Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung.

Tabelle 7: Verteilung des Geschlechts innerhalb der histologischen Subtypen.

n=472	Männer		Frauen	
	n	%	n	%
Gesamt	282	59,7%	190	40,3%
Pankreaskopf-Ca	146	58,2%	105	41,8%
Papillen-Ca	83	58,9%	58	41,1%
dist. GG-Ca	53	66,2%	27	33,8%

Das Alter aller 472 Patienten lag am OP-Datum im Median bei 65 Jahren. Der jüngste Patient war 34 Jahre, der älteste Patient 89 Jahre alt. Männer waren mit 65 Jahren zum OP-Termin im Median 2 Jahre jünger als Frauen. Der geschlechtsspezifische Unterschied war nicht signifikant ($p=0,123$). Abbildung 4 zeigt die geschlechtsspezifische Verteilung dem Alter nach.

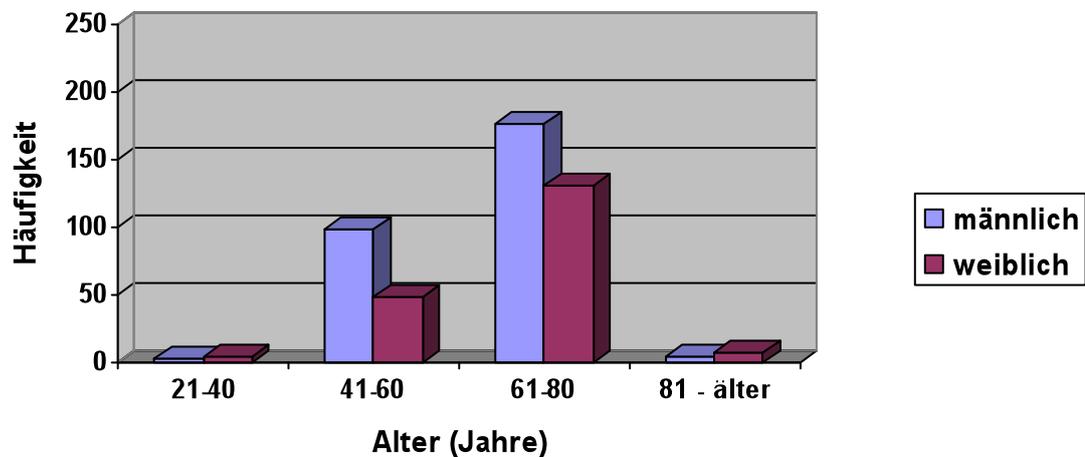


Abbildung 4: Alter der Gesamtpopulation am OP-Datum nach Geschlecht

97,5% der Patienten (460/472) hatten gültige Angaben hinsichtlich ihrer Familienanamnese bezüglich Erkrankungen der periampullären Region und des Pankreas gemacht. Bei 7% aller Patienten (32/460) lag eine positive Familienanamnese bezüglich Erkrankungen (chronische Pankreatitiden, Pankreaskarzinome etc.) der periampullären Region und des Pankreas vor. Dabei hatten die Patienten vom Subtyp

des Pankreaskopfkarzinoms mit 7,6% (19/251) ähnlich häufig von Pankreaserkrankungen in der Familie zu berichten, wie diejenigen mit einem distalen Gallengangskarzinom 7,5% (6/80). Patienten mit einem Papillenkarzinom wurden mit 5,4% (7/129) weniger häufig auffällig. Ein signifikanter Unterschied betreffend die Häufigkeit einer positiven Familienanamnese konnte zwischen den histologischen Entitäten nicht festgestellt werden ($p=0,317$).

97% der Patienten (458/472) hatten Angaben hinsichtlich ihres Nikotingebrauchs gemacht. 38,6% der Patienten (177/458) konsumierten regelhaft Tabak, während 58,3% der Patienten (267/458) Nichtraucher waren. Patienten mit der Diagnose periampulläres Karzinom vom Subtyp Pankreaskopfkarzinom rauchten mit 43,2% (108/250) häufiger als diejenigen mit der Subtypdiagnose Papillenkarzinom 34,1% (44/129) oder distales Gallengangskarzinom 31,6% (25/79). Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,257$).

In 96,8% der Fälle (457/472) wurden Angaben hinsichtlich des Alkoholgebrauchs gemacht, wobei 25% der Patienten (114/457) einen erhöhten Alkoholkonsum einräumten, während 70,7% der Patienten (323/457) keinen oder nur gelegentlich Alkohol tranken. Im Vergleich der Subtypen zeigte sich, dass Patienten mit einem distalen Gallengangskarzinom mit 22,3% (16/79) seltener Alkohol konsumierten, als Patienten mit einem Papillenkarzinom 25,6% (33/129) oder einem Pankreaskopfkarzinom 26,1% (65/249). Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde nicht festgestellt ($p=0,871$).

Zwischen Rauchern und Nichtrauchern und Patienten die Alkohol tranken und solchen, die keinen oder nur gelegentlich Alkohol konsumierten, gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens intraoperativer Komplikationen. Raucher und Patienten mit erhöhtem Alkoholgebrauch hatten eine signifikant höhere postoperative Komplikationsrate.

Tabelle 8: Nikotin- und erhöhter Alkoholkonsum in Abhängigkeit von intra- und postoperativen Komplikationen; Angaben in Prozent (%)

		Nikotin		Alkohol		Signifikanz *	
		ja	nein	ja	nein	Nikotin	Alkohol
intraOP-Komplikationen	ja	42,9%	57,1%	14,3%	85,7%	p=0,70	p=0,31
	nein	38,8%	58,8%	26,1%	69,6%		
postOP-Komplikationen	ja	35,2%	62,5%	25,7%	70,3%	p=0,001	p=0,03
	nein	41,3%	55,8%	24,6%	71,4%		
* Chi-Quadrat-Test							

Für 97,2% der Patienten (459/472) respektive 97% (458/472) lagen Angaben bzgl. des präoperativen Allgemein- bzw. Ernährungszustandes vor. Der Allgemeinzustand wurde von 65,6% der Patienten (301/459) als „gut“ deklariert, von 32,2% (148/459) als „reduziert“ und von 0,7% (3/459) als „schlecht“ angeführt.

Der Ernährungszustand war bei 85,8% der Patienten (393/458) „gut“, bei 12,7% (58/458) „reduziert“ und in 0,7% der Fälle (3/458) „schlecht“. Hinsichtlich der Verteilung dieser Eigenschaften innerhalb der histologischen Subtypen gab es keinen signifikanten Unterschied (AZ: p=0,143; EZ: p=0,951).

Die Berechnung des Bodymaßindex konnte in 92,6% der Fälle (437/472) vorgenommen werden. Bei den übrigen 7,4% (35/472) fehlten entweder die Körpergrößen- oder die Körpergewichtsangabe. Der Bodymaßindex betrug im Median 24,9kg/m². Für das Gesamtkollektiv betrachtet, hatten Patienten mit einem höheren BMI ein signifikant erhöhtes Risiko postoperative Komplikationen zu erleiden (p=0,003). Für die Betrachtung der einzelnen Subpopulationen ergab sich dieser Zusammenhang für das Papillenkarzinom (p=0,001).

Tabelle 9: Bodymaßindex (Gesamtkollektiv) nach intra- und postoperativen Komplikationen; Angaben als Median mit Range

Gesamtkollektiv		n	BMI (kg/m ²)	Signifikanz *
intraOP Komplikationen	ja	32	25,7 (17,0 - 42,4)	p=0,287
	nein	399	24,8 (13,6 - 49,3)	
postOP Komplikationen	ja	166	25,6 (16,7 - 49,3)	p=0,003
	nein	268	24,5 (13,6 - 39,1)	
* Mann-Whitney-U-Test				

Tabelle 10: Bodymaßindex (Pankreaskopfkarcinom) nach intra- und postoperativen Komplikationen; Angaben als Median mit Range

Pankreaskopfkarcinom		n	BMI (kg/m ²)	Signifikanz
intraOP Komplikationen	ja	19	25,5 (17,0 - 42,4)	p=0,31
	nein	215	25,2 (14,8 - 49,3)	
postOP Komplikationen	ja	82	26,1 (20,6 - 49,3)	p=0,075
	nein	155	25,0 (14,8 - 39,1)	
* Mann-Whitney-U-Test				

Tabelle 11: Bodymaßindex (Papillenkarcinom) nach intra- und postoperativen Komplikationen; Angaben als Median mit Range

Papillenkarcinom		n	BMI (kg/m ²)	Signifikanz *
intraOP Komplikationen	ja	9	27,1 (21,5 - 38,9)	p=0,729
	nein	111	24,6 (13,6 - 34,9)	
postOP Komplikationen	ja	45	25,8 (17,3 - 38,9)	p=0,001
	nein	73	23,6 (13,6 - 34,9)	
* Mann-Whitney-U-Test				

Tabelle 12: Bodymaßindex (distales Gallengangskarcinom) nach intra- und postoperativen Komplikationen; Angaben als Median mit Range

dist. Gallengangskarcinom		n	BMI (kg/m ²)	Signifikanz *
intraOP Komplikationen	ja	4	28,0 (21,6 - 31,0)	p=0,35
	nein	73	23,7 (13,6 - 35,2)	
postOP Komplikationen	ja	39	24,2 (16,7 - 33,7)	p=0,737
	nein	40	23,7 (13,6 - 35,2)	
* Mann-Whitney-U-Test				

4.1.1 Präoperative Symptome

Zu 97% der Fälle (458/472) gab es Angaben hinsichtlich des Vorliegens präoperativer Symptome. Mit 95,4% (437/458) hatte ein Großteil der Patienten krankheitsbezogene Beschwerden.

Als häufigstes Symptom wurde mit 87,9% (384/437) ein Ikterus beschrieben. Unter Ausschluß der Entität Pankreaskopfkarzinom, die definitionsgemäß zu 100% einen Ikterus aufwies, hatten immerhin noch 30,4% (133/437) einen Ikterus.

Schmerzen wurden von 30,9% (135/437) angegeben, gefolgt von Völle- und Druckgefühl im Oberbauch 25,6% (112/437) und Gewichtsverlust 25,6% (112/437) (siehe Abbildung 5).

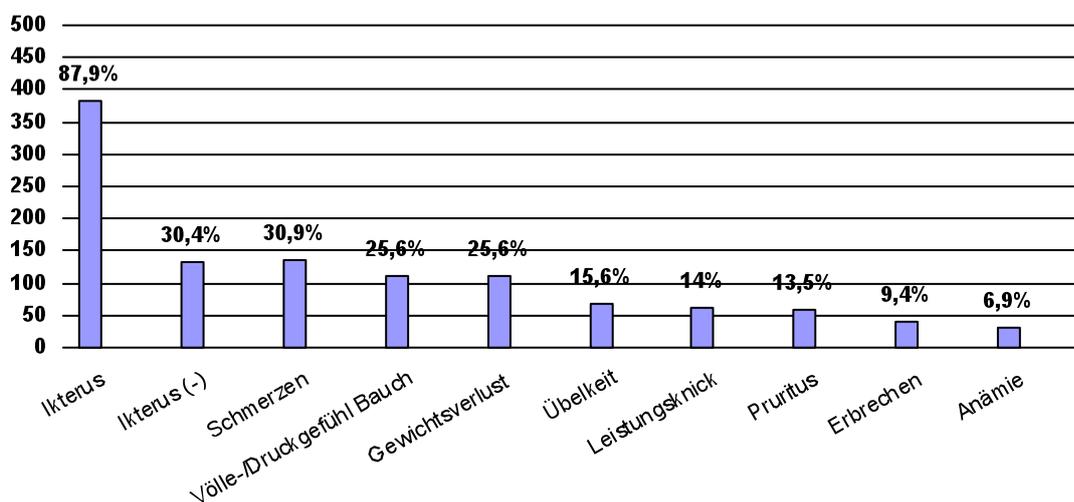


Abbildung 5: Häufigkeit der präoperativen Symptome. Mehrfachauswahl möglich. Ikterus (-) beschreibt die Häufigkeit des Symptoms Ikterus ohne Berücksichtigung der Entität Pankreaskopfkarzinom.

Die vier häufigsten Symptome waren für die histologischen Subtypen identisch. Unterschiede ergaben sich in der Häufigkeit dieser Symptome. So hatten Patienten mit Papillenkarzinom mit 66,7% (76/114) seltener einen Ikterus als solche mit einem distalen Gallengangskarzinom 79,2% (57/72). Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom klagten mit 29,5% (74/251) häufiger über Gewichtsverlust als diejenigen mit Papillenkarzinom oder distalen Gallengangskarzinom.

Tabelle 13: Anzahl der vier häufigsten Symptome nach histologischer Tumorentität. Pank-Ca= Pankreaskopfkarzinom; Pap-Ca= Papillenkarzinom; dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom.

		Pank-Ca n=251	Pap-Ca n=114	dGG-Ca n=72	Gesamt n=437
Ikterus	n	251	76	57	384
	%	100%	66,7%	79,2%	87,9%
Schmerzen	n	78	37	20	135
	%	31,1%	32,5%	27,8%	30,9%
Völle-/Druckgefühl Bauch	n	65	30	17	112
	%	25,9%	26,3%	23,6%	25,6%
Gewichtsverlust	n	74	24	14	112
	%	29,5%	21,1%	19,4%	25,6%

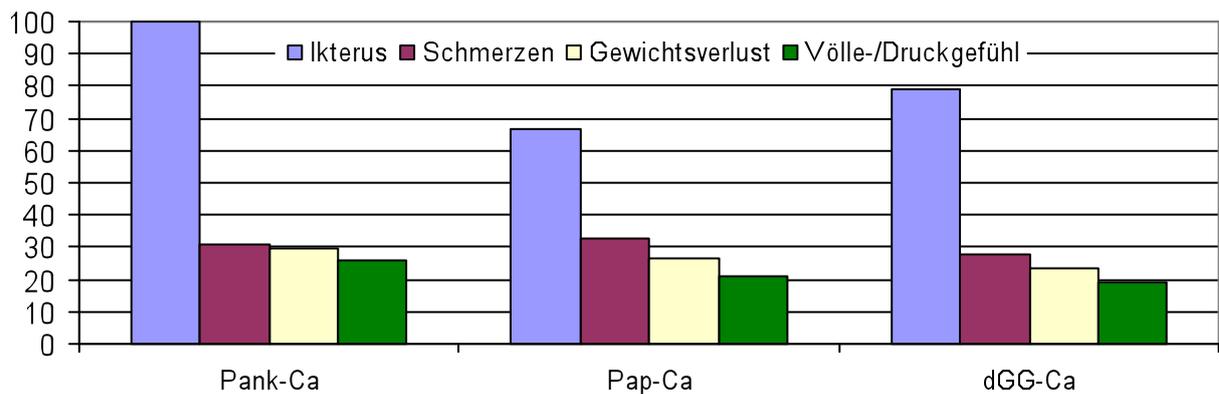


Abbildung 6: Prozentuale Häufigkeit der vier häufigsten präoperativen Symptome nach Tumorentität. Pank-Ca= Pankreaskopfkarzinom; Pap-Ca= Papillenkarzinom; dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom.

80,9% der Patienten (382/472) konnten Angaben machen bezüglich des ersten Auftretens von Symptomen. Die Symptombdauer betrug dabei für das gesamte Kollektiv betrachtet im Median 41 Tage. Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Symptombdauer in Abhängigkeit von der histologischen Tumorentität ($p=0,123$).

Tabelle 14: Symptombdauer nach Tumorentität. Pank-Ca= Pankreaskopfkarczinom; Pap-Ca= Papillencarczinom; dGG-Ca= distales Gallengangscarczinom.

	Symptombdauer (Tage)				Signifikanz *
	Gesamt	Pank-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	
Mittelwert	92	83	95	117	0,123
Median	41	40	48	40	
Minimum	2	2	7	7	
Maximum	3665	2156	633	3665	
* Kruskal-Wallis-Test					

4.1.2 Vorerkrankungen

Zu 97,5% der Patienten (460/472) lagen Informationen hinsichtlich der Vorerkrankungen vor. 83,7% des Gesamtkollektivs (385/460) hatten Vorerkrankungen. 84,5% der Patienten (212/251) mit Pankreaskopfkarczinom hatten Vorerkrankungen, 80,6% der Patienten mit Papillencarczinom (104/129) und 86,2% der Patienten mit einem distalen Gallengangscarczinom (69/80). Als häufigste Diagnose wurde mit 46,9% (192/409) ein arterieller Hypertonus angegeben, gefolgt von anderen kardialen Erkrankungen 30,6% (126/412), Cholecystolithiasis 22,9% (94/410) und pulmonalen Erkrankungen 12,9% (53/410). Die Vorerkrankungshäufigkeit war unabhängig von der histologischen Entität ($p= 0,125$). Patienten mit Vorerkrankungen waren signifikant älter (4 Jahre) als diejenigen ohne Vorerkrankungen ($p= 0,005$).

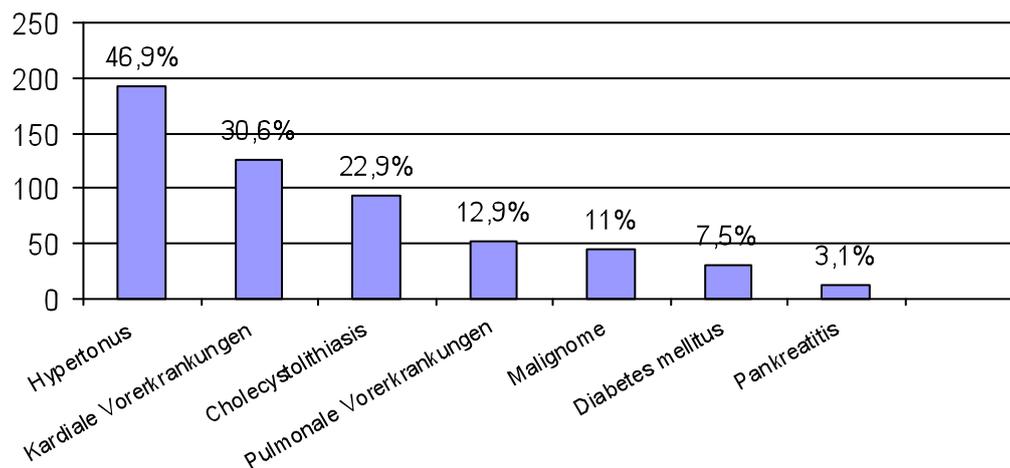


Abbildung 7: Häufigkeit der Vorerkrankungen (Mehrfachauswahl möglich)

Tabelle 15: Anzahl der vier häufigsten Vorerkrankungen nach Tumorentität (Mehrfachauswahl möglich). Pank-Ca= Pankreaskopfkarzinom; Pap-Ca= Papillenkarzinom; dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom.

		Pank-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	Gesamt	Signifikanz*
Hypertonus	n	105/231	55/107	32/71	192/409	p=0,25
	%	45,5%	51,4%	45,1%	46,9%	
Kardiale Vorerkrankungen	n	77/231	31/109	18/72	126/412	p=0,25
	%	33,3%	28,4%	25%	30,6%	
Cholezystolithiasis	n	53/231	26/108	15/71	94/410	p=0,61
	%	22,9%	24,1%	21,1%	22,9%	
Pulmonale Vorerkrankungen	n	30/229	17/109	6/72	53/410	p=0,33
	%	13,1%	15,6%	8,3%	12,9%	
* Chi-Quadrat-Test						

4.2 Beschreibung der tumorbezogenen Merkmale

4.2.1 Verteilung der histologischen Entitäten

Bei allen 472 eingeschlossenen Patienten wurde ein Adenokarzinom der periampullären Region histologisch gesichert. Bei 53,2% (251 Patienten) handelte es sich um ein Adenokarzinom des Pankreaskopfes, bei 29,9% (141 Patienten) um ein Papillenkarcinom und bei 16,9% (80 Patienten) um ein distales Gallengangskarzinom.

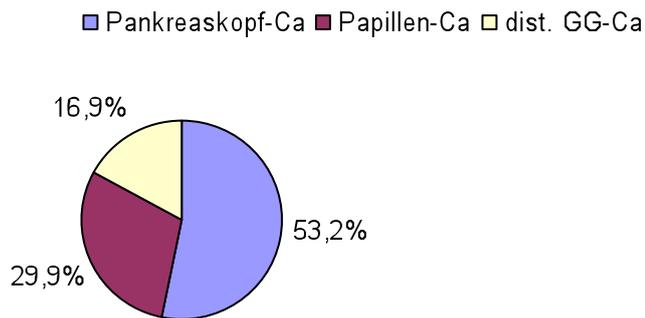


Abbildung 8: Verteilung der histologischen Entitäten des periampullären Karzinoms

4.2.2 TumorgroÙe

In 78,4% der Fälle (370/472) lagen Angaben bzgl. der TumorgroÙe vor. Der Tumordurchmesser betrug im Median 2,6cm (Range 0,5cm - 8cm). Zwischen den drei Subtypen gab es, bezogen auf den Tumordurchmesser, einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Die TumorgroÙe der Pankreaskopfkarzinome unterschied sich dabei jeweils signifikant ($p < 0,001$) von den TumorgroÙen der Papillen- und distalen Gallengangskarzinomen. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich im Vergleich der TumorgroÙen der Papillen- und distalen Gallengangskarzinome.

Tabelle 16: TumorgroÙe nach histologischer Entität

	TumorgroÙe (cm)				Signifikanz *
	Gesamt n=370	Pank-Ca n=208	Pap-Ca n=112	dGG-Ca n=50	
Mittelwert	2,9	3,2	2,7	2,1	p<0,001
Median	2,6	3,0	2,1	2,0	
Minimum	0,5	1,0	1,0	0,5	
Maximum	8,0	8,0	8,0	6,0	

* Kruskal-Wallis-Test

4.2.3 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC

Die folgenden Abbildungen zeigen das TNM-Staging der jeweiligen Tumorentität. Bei der Mehrzahl der Pankreaskopfkarzinome handelte es sich bereits um T3-Karzinome 96,8% (243/251), die zu einem Großteil mit regionären Lymphknotenmetastasen einhergingen (N1) 75,7% (190/251). Fernmetastasen lagen in 5,6% der Fälle (14/251) vor.

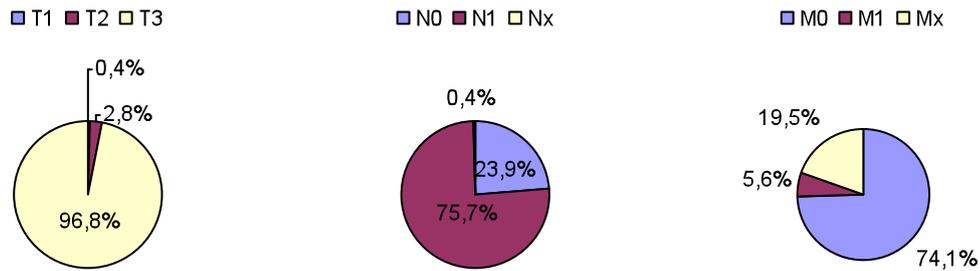


Abbildung 9-12: TNM-Staging für das Pankreaskopfkarzinom

Mit 43,2% (61/141) wurde ein relevanter Anteil der periampullären Karzinome vom Subtyp Papillenkarcinom noch im T1- oder T2-Stadium operiert. Knapp die Hälfte der resezierten Tumoren 47,5% (67/141) hatte noch keine Lymphknotenmetastasen ausgebildet und bei einem Großteil der Tumoren konnten keine Fernmetastasen festgestellt werden (M0) 79,4% (112/141).

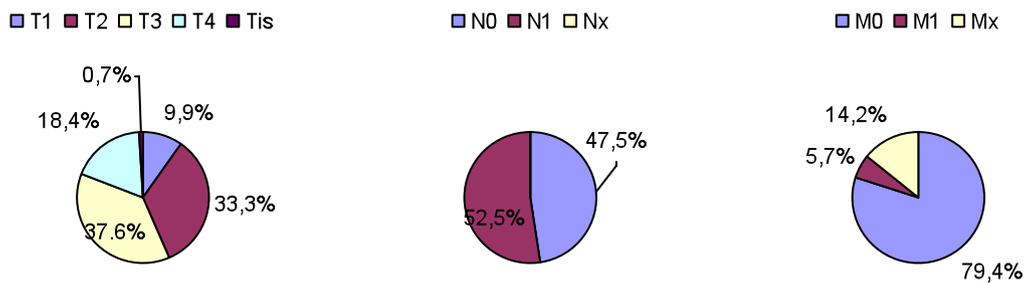


Abbildung 13-15: TNM-Staging für das Papillenkarcinom

72,5% der resezierten periampullären Karzinome vom Subtyp distales Gallengangskarzinom waren zum Resektionszeitpunkt im T3-Stadium (58/80). Über die

Hälfte der Tumoren hatte bereits Lymphknotenmetastasen ausgebildet (N1) 56,2% (45/80). Fernmetastasen fanden sich in 6,2% der Fälle (5/80).

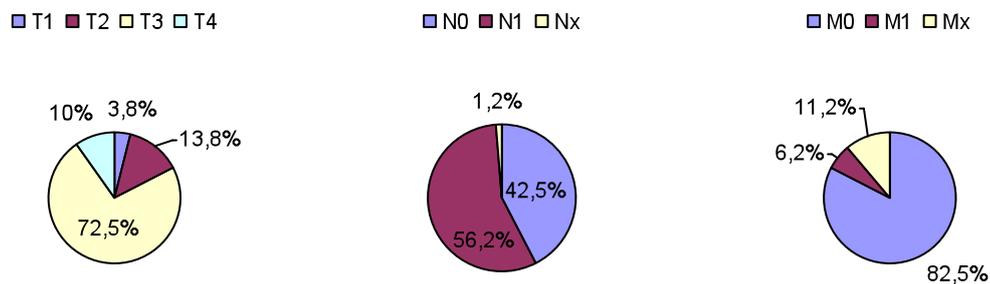


Abbildung 16-18: TNM-Staging für das distale Gallengangskarzinom

Der folgenden Tabelle kann die Verteilung des Gradings entnommen werden. Zu 98,7% des Gesamtkollektivs (469/472) lagen diesbezügliche Informationen vor. Mit 53,5% (251/469) war über die Hälfte aller Tumoren mäßig (G2) und weitere 41,4% schlecht (G3) differenziert. In der Betrachtung der Subtypen waren die Pankreaskopfkarzinome häufiger schlecht differenziert als die Papillen- oder distale Gallengangskarzinome. Während die Papillenkarzinome eine Mittelstellung einnahmen, waren die distalen Gallengangskarzinome häufiger mäßig entdifferenziert.

Tabelle 17: Grading nach Tumorentität. Pankr-Ca= Pankreaskopfkarzinom; Pap-Ca= Papillenkarzinom; dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom.

		Pankr-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	Gesamt	Signifikanz*
		n=250	n=140	n=79	n=469	
G1	n	8	10	4	22	p=0,137
	%	3,2%	7,1%	5,1%	4,7%	
G2	n	126	77	48	251	
	%	50,4%	55%	60,8%	53,5%	
G3	n	116	51	27	194	
	%	46,4%	36,4%	34,2%	41,4%	
Gx	n	0	2	0	2	
	%	0%	1,4%	0%	0,4%	

* Chi-Quadrat-Test

Die folgende Tabelle sowie Abbildungen zeigen die UICC-Stadieneinteilung für das Gesamtkollektiv und für die jeweiligen Subtypen. Zwischen den beiden Entitäten Papillenkarzinom und distales Gallengangskarzinom gibt es hinsichtlich der Verteilung der UICC-Stadien keinen signifikanten Unterschied ($p=0,013$). Das Pankreaskopfkarzinom hingegen ist sowohl im Vergleich zum Papillenkarzinom ($p<0,001$) als auch im Vergleich zum distalen Gallengangskarzinom ($p<0,001$) signifikant häufiger einem fortgeschrittenen Stadium zuzuordnen.

Tabelle 18: Übersicht UICC-Stadien

UICC-Stadium		Pankr-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	Gesamt	Signifikanz*
		n=251	n=139	n=80	n=469	
Ia	n	1	12	3	16	p<0,001
	%	0,4%	8,5%	3,8%	3,4%	
Ib	n	2	27	5	34	
	%	0,8%	19,1%	6,2%	7,2%	
IIa	n	42	14	21	77	
	%	16,7%	9,9%	26,2%	16,3%	
IIb	n	141	43	31	215	
	%	56,2%	30,5%	38,8%	45,6%	
III	n	0	14	5	19	
	%	0%	9,9%	6,2%	4,0%	
IV	n	15	8	5	28	
	%	6,0%	5,7%	6,2%	5,9%	
Unbekannt	n	50	21	10	81	
	%	19,9%	14,9%	12,5%	17,2%	

* Chi-Quadrat-Test

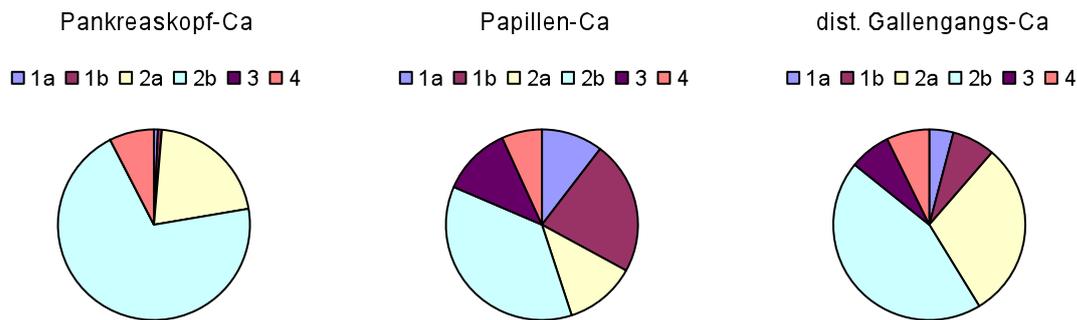


Abbildung 19-21: Stadieneinteilung nach UICC (2010)

4.3 Beschreibung der therapiebezogenen Merkmale

4.3.1 Radiologische Diagnostik

In 97,9% der Fälle (462/472) lagen Angaben vor bzgl. einer diagnostischen, endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP). 85,9% dieses Kollektivs (397/462) hatten eine ERCP erhalten. Dabei wurden Patienten mit distalem Gallengangskarzinom mit 90% (72/80) und solche mit einem Pankreaskopfkarzinom mit 86,8% (217/250) häufiger untersucht als Patienten mit Papillenkarzinom 81,8% (108/132). In 66% der Fälle (262/397) konnte die Tumordiagnose bestätigt werden. Dabei hatte die ERCP für das Papillenkarzinom mit 74% die höchste Sensitivität, gefolgt vom distalen Gallengangskarzinom mit 68,1% und dem Pankreaskopfkarzinom mit 61,3%. Diese vergleichsweise schlechten Sensitivitäten beruhen vorrangig auf einer hohen Anzahl mit dem Vermerk „unbekannt“ dokumentierter Tumorbefunde. In 97,2% der Fälle (459/472) lagen Informationen bzgl. einer diagnostischen Endosonographie vor. 27,7% der Patienten (127/459) wurden mit diesem Verfahren untersucht. Patienten mit Pankreaskopfkarzinom etwas häufiger 29,2% (73/250) als solche mit Papillenkarzinom 26,2% (34/130) oder distalem Gallengangskarzinom 25,3% (20/79). In 73,2% der Fälle konnte endosonographisch die Tumordiagnose gestützt werden. Die höchste Sensitivität für diese Methode wurde mit 82,4% (14/20) für die Gruppe der distalen Gallengangskarzinome ermittelt, gefolgt von 75,3% für die Pankreaskopfkarzinome (55/73) und 70,6% (24/34) für die Papillenkarzinome. In 82% der Fälle (387/472) lagen Angaben zur Computertomographie (CT) vor. 83,2% dieser

Patienten (322/387) hatten eine CT-Untersuchung erhalten. Patienten mit Pankreaskopfkarzinom und Gallengangskarzinom wurden mit 85,6% (184/214) und 84% (54/64) ähnlich häufig untersucht, hingegen die Patienten mit einem Papillenkarzinom mit 77% (84/109) seltener. Die Gruppe der Pankreaskopfkarzinome hatte die höchste Sensitivität mit 76,2% (131/172), gefolgt von der Gruppe der Papillenkarzinome mit 55,7% (44/79) und der Gruppe der Gallengangskarzinome 41,3% (19/46). In 87,3% der Fälle (412/472) waren Informationen bzgl. einer MRT-Diagnostik verfügbar. 20,6% dieser Patienten (85/412) wurden mittels MRT untersucht. Patienten mit einem distalen Gallengangskarzinom oder einem Pankreaskopfkarzinom wurden mit 28,4% (19/67) respektive 21,5% (49/228) häufiger dieser Methode unterzogen als solche mit der Diagnose Papillenkarzinom 14,5% (17/117).

Die Gruppe der Pankreaskopfkarzinome hatte für diese Methode mit 76,6% die höchste Sensitivität, gefolgt von den Papillenkarzinomen mit 71% und den Gallengangskarzinomen mit 44,4%.

Tabelle 19: Vergleich der Sensitivitäten nach Tumorentität und Untersuchungsmethode.

Tumordiagnose		Sensitivität			
		CT	MRT	Endosono	ERCP
Pank-Ca	n=	76,2%	76,6%	75,3%	61,3%
Pap-Ca	n=	55,7%	71%	70,6%	74%
dGG-Ca	n=	41,3%	44,4%	82,4%	68,1
Gesamt	n=	65,3%	68,4%	73,2%	66%

4.3.2 Tumormarker

Bei 71,2% des Gesamtkollektivs (336/472) wurde präoperativ der Tumormarker CA 19-9 bestimmt. 66,1% der untersuchten Patienten (222/336) hatten einen erhöhten Wert (CA 19-9 \geq 37U/l). Die Höhe der CA 19-9-Werte unterschied sich hinsichtlich der Tumorstadien nicht signifikant innerhalb der Populationen ($p=0,111 - 0,589$).

Tabelle 20: Tumormarker CA 19-9 (U/ml) präoperativ in Abhängigkeit der UICC 2010 - Tumorstadien nach Subtypen. Pank-Ca= Pankreaskopfkarzinom; Pap-Ca= Papillenkarzinom; dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom.

Pank-Ca	CA 19-9 (U/ml)							Signifikanz *
	Gesamt	1a	1b	2a	2b	3	4	0,230
	n=188	n=1	n=2	n=30	n=112	n=0	n=11	
Mittelwert	1352	38	958	310	786	-	1119	
Median	158	38	958	151	231	-	264	
Minimum	1	38	16	3	1	-	14	
Maximum	93929	38	1900	3180	7930	-	4930	
* Kruskal-Wallis-Test								

Pap-Ca	CA 19-9 (U/ml)							Signifikanz *
	Gesamt	1a	1b	2a	2b	3	4	0,111
	n=90	n=10	n=18	n=11	n=29	n=9	n=5	
Mittelwert	300	22	36	212	96	1448	1147	
Median	23	20	17	32	14	104	103	
Minimum	1	3	1	9	2	1	2	
Maximum	9171	53	290	1772	1092	9171	4206	
* Kruskal-Wallis-Test								

dGG-Ca	CA 19-9 (U/ml)							Signifikanz *
	Gesamt	1a	1b	2a	2b	3	4	0,589
	n=58	n=3	n=3	n=16	n=24	n=2	n=5	
Mittelwert	471	134	15	91	483	35	2675	
Median	67	102	9	50	86	35	27	
Minimum	1	60	8	1	1	1	14	
Maximum	13084	241	27	329	3810	68	13084	
* Kruskal-Wallis-Test								

Bei 67,4% des Gesamtkollektivs (318/472) wurde präoperativ der Tumormarker CEA bestimmt. 19,8% der untersuchten Patienten (63/318) hatten einen erhöhten Wert (CEA \geq 4,6 U/l). Die Höhe der CEA-Werte unterschied sich hinsichtlich der Tumorstadien nicht signifikant innerhalb der Populationen ($p=0,128 - 0,912$).

Tabelle 21: Tumormarker CEA (U/ml) präoperativ in Abhängigkeit der UICC 2010-Tumorstadien nach Subtypen. Pank-Ca= Pankreaskopfkarzinom; Pap-Ca= Papillenkarzinom; dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom.

Pank-Ca	CEA (U/ml)							Signifikanz *
	Gesamt	1a	1b	2a	2b	3	4	0,912
	n=177	n=1	n=2	n=30	n=101	n=0	n=12	
Mittelwert	4,3	0,5	4,4	4,6	4,2	-	6,6	
Median	2,8	0,5	4,4	3,1	2,7	-	3,3	
Minimum	0,0	0,5	1,6	0,7	0,0	-	0,6	
Maximum	36,0	0,5	7,1	24,4	35,5	-	36,0	
* Kruskal-Wallis-Test								

Pap-Ca	CEA (U/ml)							Signifikanz *
	Gesamt	1a	1b	2a	2b	3	4	0,128
	n=87	n=9	n=18	n=9	n=30	n=9	n=4	
Mittelwert	2,0	2,2	1,5	2,3	1,7	2,4	1,6	
Median	1,4	1,7	1,1	1,9	1,0	1,7	1,1	
Minimum	0,2	1,0	0,3	1,1	0,2	1,0	0,5	
Maximum	9,4	5,9	7,0	5,0	5,5	4,9	3,8	
* Kruskal-Wallis-Test								

dGG-Ca	CEA (U/ml)							Signifikanz *
	Gesamt	1a	1b	2a	2b	3	4	0,785
	n=54	n=3	n=3	n=13	n=23	n=2	n=5	
Mittelwert	2,7	2,6	1,1	3,5	2,4	1,3	4,3	
Median	2,1	2,5	0,7	2,1	2,0	1,3	2,1	
Minimum	0,5	1,8	0,5	0,5	0,7	1,0	0,5	
Maximum	16,5	3,5	2,1	16,5	4,9	1,6	12,9	
* Kruskal-Wallis-Test								

4.3.3 Bilirubin

Von 90% der Patienten (425/472) lagen die präoperativen Bilirubinwerte vor. Dieser lag im Median für das gesamte Kollektiv betrachtet bei 2,1 mg/dl (Range 0,2 - 260.2mg/dl). Der nachfolgenden Tabelle ist zu entnehmen, dass sich der Bilirubinwert, für die

jeweilige Entität betrachtet, nicht signifikant bzgl. der intra- und postoperativen Komplikationen unterschied.

Tabellen 22: Präoperatives Bilirubin (gesamt) nach intra- und postoperativen Komplikationen nach Subtyp; Angaben als Median mit Range

Pankreaskopfkarcinom		n	Bilirubin gesamt (mg/dl)	Signifikanz
intraOP Komplikationen	ja	20	3,2 (0,6 - 21,6)	p=0,477
	nein	206	2,5 (0,3 - 32,9)	
postOP Komplikationen	ja	79	2,5 (0,3 - 21,6)	p=0,595
	nein	148	2,6 (0,3 - 32,9)	
*Kruskal-Wallis-Test				

Papillenkarzinom		n	Bilirubin gesamt (mg/dl)	Signifikanz
intraOP Komplikationen	ja	9	1,5 (0,5 - 9,0)	p=0,788
	nein	112	1,5 (0,2 - 44,4)	
postOP Komplikationen	ja	47	1,1 (0,4 - 44,4)	p=0,143
	nein	72	1,8 (0,2 - 27,1)	
*Kruskal-Wallis-Test				

distales Gallengangskarcinom		n	Bilirubin gesamt (mg/dl)	Signifikanz
intraOP Komplikationen	ja	4	1,1 (0,4 - 13,0)	p=0,365
	nein	69	2,6 (0,4 - 260,2)	
postOP Komplikationen	ja	37	2,1 (0,4 - 260,2)	p=0,907
	nein	38	2,7 (0,4 - 247,0)	
*Kruskal-Wallis-Test				

4.3.4 Endoskopisch - interventionelle Therapie

In 97,2% der Fälle (459/472) bestand eine Dokumentation hinsichtlich endoskopisch-interventioneller Vorbehandlungen (ERCP + Papillotomie/Stenteinlage oder Anlage einer PTCD).

Bei 88,5% der Patienten (406/459) wurde präoperativ eine endoskopische Intervention veranlasst. Bei 89,5% der Fälle (384/429) wurde eine ERCP vorgenommen. Patienten mit einem Papillenkarzinom wurden mit 87,6% (99/113) weniger häufig einer ERCP unterzogen als Patienten mit einem Pankreaskopfkarcinom 90% (216/240) oder einem

distalen Gallengangskarzinom 90,8% (69/76). Bei 58,6% des im Rahmen einer ERCP vorbehandelten Gesamtkollektivs (225/384) wurde eine Papillotomie durchgeführt. Patienten mit einem Papillenkarzinom wurden mit 50,5% (50/99) im Rahmen der ERCP weniger häufig papillotomiert, als solche mit einem Pankreaskopfkarzinom 60,7% (131/216) oder einem distalen Gallengangskarzinom 63,8% (44/69). Mit 31,5% wurde knapp ein Drittel aller ERCP-Patienten (121/384) im Rahmen der ERCP mit einem Stent versorgt. Dabei wurden Patienten mit einem Papillenkarzinom (25/99) mit 25,3% weniger häufig gestentet, als die mit einem Pankreaskopfkarzinom 33,3% (72/216) oder einem distalen Gallengangskarzinom 34,8% (24/69). In 89% der Fälle (420/472) lagen Angaben bzgl. der Anlage einer PTCD (perkutane transhepatische Cholangiodrainage) vor. Bei 7,9% dieser Patienten (33/420) war die Anlage einer PTCD erforderlich. Patienten mit einem Papillenkarzinom (11/111) wurden mit 9,9% häufiger mit einer PTCD versorgt, als solche mit einem Pankreaskopfkarzinom 6,8% (16/236) oder solche mit einem distalen Gallengangskarzinom 8,2% (6/73). In der nachfolgenden Tabelle wird der Zusammenhang zwischen Papillotomie und Bilirubingehalt deutlich. Patienten bei denen eine Papillotomie durchgeführt wurde, hatten präoperativ keinen signifikant höheren Bilirubinwert im Serum.

Tabelle 23: Bilirubin präoperativ (gesamt) in Abhängigkeit von einer ERCP mit/ohne Papillotomie; Angabe als Median mit Range (n=422/472)

	n	Bilirubin gesamt (mg/dl)	Signifikanz
Papillotomie	ja	207	0,24
	nein	168	
* Mann-Whitney-U-Test			

Wie die nachfolgende Tabelle zeigt, sind intra- und postoperative Komplikationen durch eine Papillotomie im Rahmen einer präoperativen ERCP nicht signifikant beeinflusst.

Tabelle 24: ERCP mit oder ohne Papillotomie in Abhängigkeit von intra- und postoperativen Komplikationen nach Subtyp; Angaben in Prozent (%)

Pankreaskopfkarzinom		ERCP		Signifikanz *
		mit Papillotomie	ohne Papillotomie	
intraOP-Komplikationen	ja	8,4	8,7	p=0,684
	nein	90,8	89,1	
postOP-Komplikationen	ja	33,6	40,7	p=0,725
	nein	65,6	59,3	
* Chi-Quadrat-Test				

Papillenkarzinom		ERCP		Signifikanz *
		mit Papillotomie	ohne Papillotomie	
intraOP-Komplikationen	ja	12,0	1,8	p=0,063
	nein	88,0	98,2	
postOP-Komplikationen	ja	36,0	45,5	p=0,114
	nein	64,0	54,5	
* Chi-Quadrat-Test				

Distales Gallengangskarzinom		ERCP		Signifikanz *t
		mit Papillotomie	ohne Papillotomie	
intraOP-Komplikationen	ja	7,0	3,6	p=0,872
	nein	90,7	96,4	
postOP-Komplikationen	ja	43,2	53,6	p=0,234
	nein	56,8	46,4	
* Chi-Quadrat-Test				

4.3.5 Operative Verfahren

Bei 60,2% der Patienten (284/472) wurde eine pyloruserhaltende, partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD) durchgeführt und bei 37,3% der Patienten (176/472) eine partielle Pankreatoduodenektomie (OP nach Kausch-Whipple). Bei 2,5% der Patienten (12/472) wurde ein anderes, das übliche Resektionsmaß überschreitende Verfahren angewandt (z.B. totale Pankreatektomie).

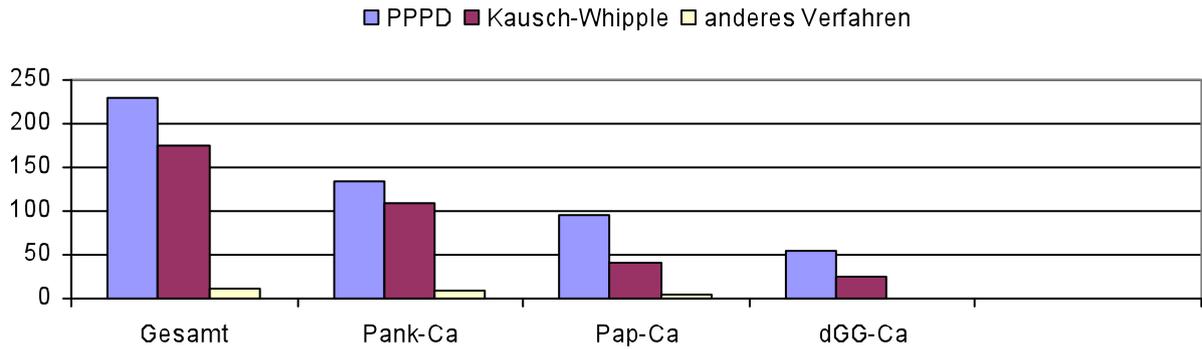


Abbildung 10: Anzahl der operativen Prozeduren und Verteilung nach Subtyp. Pank-Ca= Pankreaskopfkarzinom; Pap-Ca= Papillenkarcinom; dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom.

Patienten mit der Diagnose Papillenkarcinom wurden im Vergleich zu den Patienten mit einem Pankreaskopfkarcinom signifikant hufiger im Sinne einer PPPD versorgt ($p=0,008$). Zwischen den anderen Paarungen gab es hinsichtlich der Verteilungshufigkeit der Prozeduren keinen signifikanten Unterschied (Pank-Ca vs. dGG-Ca: $p=0,06$; Pap-Ca vs. dGG-Ca: $p=0,778$). Wie den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen ist, bestand kein Zusammenhang zwischen intra- und postoperativen Komplikationen und den beiden wesentlichen Operationsmethoden (PPPD vs. Kausch-Whipple-OP).

Tabelle 25: Operationsmethode in Abhangigkeit von intra- und postoperativen Komplikationen nach Subtyp; Angaben in Prozent

Pankreaskopfkarcinom		PPPD n=135	Kausch-Whipple n=108	Signifikanz
intraOP-Komplikationen	ja	7,4%	9,3%	p=0,847
	nein	91,1%	88,9%	
postOP-Komplikationen	ja	32,8%	38,9%	p=0,431
	nein	66,4%	61,1%	
* Chi-Quadrat-Test				

Papillenkarcinom		PPPD n=89	Kausch-Whipple n=42	Signifikanz
intraOP-Komplikationen	ja	5,6%	9,5%	p=0,525
	nein	88,8%	88,1%	
postOP-Komplikationen	ja	36,9%	43,6%	p=0,479
	nein	63,1%	56,4%	
* Chi-Quadrat-Test				

distales Gallengangskarzinom		PPPD n=57	Kausch-Whipple n=22	Signifikanz
intraOP-Komplikationen	ja	5,3%	4,5%	p=0,814
	nein	93,0%	95,5%	
postOP-Komplikationen	ja	43,1%	63,6%	p=0,101
	nein	56,9%	36,4%	
* Chi-Quadrat-Test				

4.3.6 Operationsdauer

Zu 86,4% der Operationen (408/472) gab es Angaben hinsichtlich der OP-Dauer. Die Operationsdauer betrug im Median 338 Minuten (Range 182-785). Die Operationsdauer der drei Subtypen im Vergleich unabhängig von der Art des Eingriffs unterschied sich signifikant ($p < 0,001$). Die operative Versorgung der Pankreaskopfkarzinome nahm im Vergleich zu den Papillenkarzinomen ($p < 0,001$) und den distalen Gallengangskarzinomen ($p = 0,022$) signifikant mehr Zeit in Anspruch. Die eingriffsunabhängigen OP-Zeiten im Vergleich der Papillen- mit den distalen Gallengangskarzinomen unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,312$). Im Vergleich der beiden Hauptoperationsmethoden hinsichtlich der Operationsdauer in Abhängigkeit vom Subtyp des periampullären Karzinoms zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Pankreaskopfkarzinom und Papillenkarzinom.

Tabelle 26-27: Operationsdauer nach Subtyp (insgesamt) und OP-Methode (PPPD und Kausch-Whipple)

Operationsdauer (min)					Signifikanz*
	Gesamt	Pank-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	
	n=408	n=221	n=118	n=69	p<0,001
Mittelwert	347	359	329	340	
Median	338	350	315	330	
Minimum	182	190	182	230	
Maximum	785	720	785	710	
* Kruskal-Wallis-Test					

Operationsdauer PPPD + Whipple (min) nach Subtyp				Signifikanz*
	Pank-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	
	n=222	n=120	n=73	

	PPPD	Whipple	PPPD	Whipple	PPPD	Whipple	
	n=122	n=100	n=89	n=41	n=51	n=22	pPank-Ca=0,008
Mittelwert	345	375	312	353	328	381	pPap-Ca=0,023
Median	340	370	310	340	322	380	pdGG-Ca=0,251
Minimum	190	223	182	230	234	230	
Maximum	720	627	466	600	467	710	
* Mann-Whitney-U-Test							

4.3.7 Blutverlust und Transfusion

In 63,1% der Fälle (298/472) war der intraoperative Blutverlust bekannt. Dieser betrug im Median 600 ml (Range 100 ml - 17.000 ml). Der Blutverlust unterschied sich nicht signifikant bezogen auf die Subtypen des periampullären Karzinoms ($p=0,310$) und signifikant im Vergleich der beiden Hauptoperationsmethoden (PPPD vs. Kausch-Whipple-OP).

Tabelle 27: Blutverlust in ml nach Subtyp (n=298)

Blutverlust (ml)					Signifikanz*
	Gesamt	Pank-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	
	n=298	n=176	n=80	n=42	p = 0,310
Mittelwert	1140	692	973	744	
Median	600	625	500	500	
Minimum	100	100	100	100	
Maximum	17000	5000	17000	2000	
* Kruskal-Wallis-Test					

Tabelle 28: Blutverlust in ml nach den beiden häufigsten Operationsmethoden (n=287)

Blutverlust (ml)			Signifikanz
	PPPD	Kausch-Whipple	
	n=182	n=105	p<0,001
Mittelwert	678	970	
Median	500	800	
Minimum	100	100	
Maximum	3000	3000	
* Mann-Whitney-U-Test			

4.3.8 Lokalisation und Anlagetechnik Pankreasanastomose

In 98,5% der Fälle (465/472) lagen Informationen bzgl. der Lokalisation und in 98,3% der Fälle (464/472) bzgl. der Anlagetechnik der Pankreasanastomose vor (Tabelle 28). Der Großteil der Restpankreatata wurde im Sinne einer Pankreaticojejunostomie 83,7% (389/465) angeschlossen. Magenanastomosen (Pankreatogastrostomien) wurden in 9,9% der Fälle (46/465) angelegt. Patienten, die im Sinne einer PPPD versorgt wurden, hatten häufiger eine Magenanastomose erhalten, als solche die nach Kausch-Whipple operiert wurden.

Tabelle 29: Lokalisation der Pankreasanastomose und Anlagetechnik

	Lokalisation der Anastomose							
	Pankreatojejunostomie				Pankreatogastrostomie		Unbekannt	
	n		%		n	%	n	%
Pank-Ca	219		87,3%		18	7,2	14	5,6%
Pap-Ca	111		82,8%		16	11,9	7	5,2
dGG-Ca	59		73,8%		12	15,0%	9	11,2%
Gesamt	389		83,7%		46	9,9	30	6,5%
	Anastomosentechnik							
	Matratzennaht		Einzelknopfnah		Gang-Mukosa		Anderes	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pank-Ca	129	51,6%	53	21,2%	31	12,4	37	14,8%
Pap-Ca	83	61,9%	23	17,2%	4	3,0%	23	17,1%
dGG-Ca	50	62,5%	17	21,2%	6	7,5%	7	8,8%
Gesamt	262	56,5%	93	20%	41	8,8%	67	14,4%

4.3.9 Gefäßresektionen

Bei 4,2% der Operationen (20/472) wurde eine Gefäßresektion durchgeführt. Mit 4,0% der Fälle (19/472) wurde eine Pfortaderresektion am häufigsten vorgenommen. In 1,5% der Fälle (7/472) handelte es sich um eine Arterienresektion (Arteria mesenterica superior bzw. Arteria hepatica). Vorrangig Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom mussten gefäßreseziert werden, wie die folgende Tabelle zeigt.

Tabelle 30: Gefäßresektionen nach Subtyp

	Pank-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	Gesamt
Pfortader	14	0	5	19
AMS/AHC	6	1	0	7
Gesamt	20	1	5	

4.3.10 Radikalität

In 98,3% der Fälle (464/472) lagen Angaben bzgl. der Radikalität des Eingriffs vor. In 79,1% aller Fälle konnte eine R0-Resektion erreicht werden. In 18,3% der Fälle (85/464) zeigten sich mikroskopisch oder makroskopisch nicht tumorfreie Schnittträger (R1/2) bzw. lagen Fernmetastasen (z.B. Lebermetastasen) vor. Die Papillenkarzinome konnten signifikant häufiger R0-reseziert werden als die distalen Gallengang- und Pankreaskopfkarzinome ($p < 0,001$).

Tabelle 31: Radikalität der Resektionen nach Tumorart

R-Status	Pankreaskopfkarzinom		Papillenkarzinom		dist. Gallengangskarzinom		Signifikanz
	n	%	n	%	n	%	
R0	179	71,3%	122	91,1%	66	83,5%	p<0,001
R1	55	21,9%	4	3,0	11	13,9%	
R2	10	4,0%	3	2,2	2	2,5%	
Rx	7	2,8%	5	3,7%	0	0%	

* Kruskal-Wallis Test

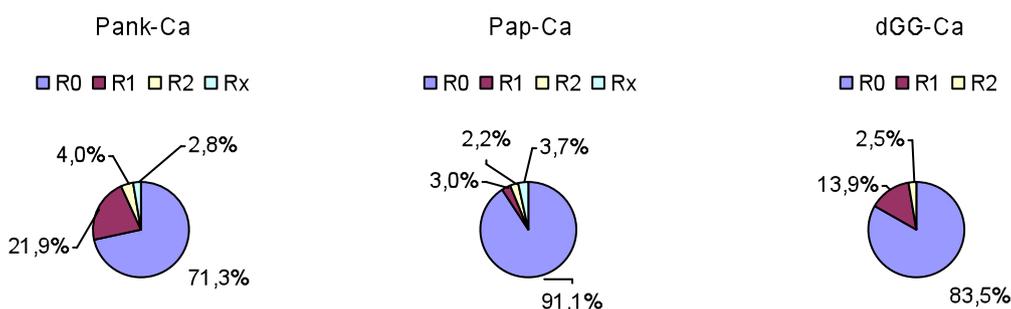
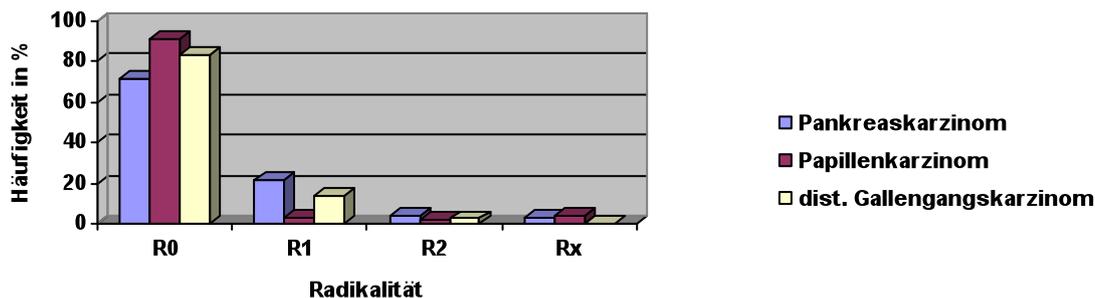


Abbildung 11: R-Status nach Subtyp. Pank-Ca= Pankreaskopfkarzinom; Pap-Ca= Papillenkarzinom; dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom.

4.3.11 Intraoperative Komplikationen

Zu 98,3% der Fälle (464/472) lagen Angaben bzgl. intraoperativer Komplikationen vor. In 7,8% der Fälle (36/464) kam es zu intraoperativen Komplikationen, wobei kein Patient während eines Eingriffs verstorben ist. Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom hatten mit 8,8% (22/251) nicht signifikant ($p=0,307$) häufiger intraoperative Komplikationen als Patienten mit einem Papillenkarzinom 7,5% (10/134) oder einem distalen Gallengangskarzinom 5,1% (4/134). Am häufigsten traten mit 3,7% (17/464) hämodynamisch relevante Blutungen auf, die mitunter einen katecholaminpflichtigen Blutdruckabfall nach sich zogen 2,8% (13/464). Seltener wurden Herzrhythmusstörungen beobachtet 1,1% (5/464).

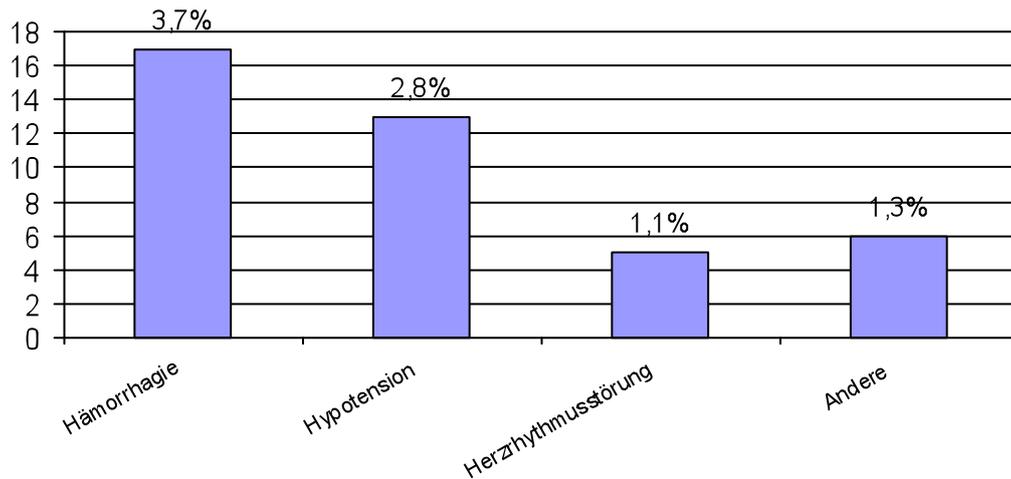


Abbildung 12: Häufigkeit intraoperativer Komplikationen

4.3.12 Postoperative Komplikationen

Zu 96,8% der Fälle (457/472) lagen Angaben bzgl. postoperativer Komplikationen vor. Bei 38,9% der Fälle (178/457) wurden postoperative Komplikationen festgestellt. Patienten mit einem Pankreaskopfkarcinom hatten mit 35,6% (89/250) weniger postoperative Komplikationen als Patienten mit einem Papillenkarcinom 39,4% (50/127) oder einem distalen Gallengangskarcinom 48,8% (39/80). Signifikant war dieser Unterschied jedoch nicht ($p=0,282$). Am häufigsten traten Pleuraergüsse, Wundheilungsstörungen und Insuffizienzen der Pankreasanastomosen auf.

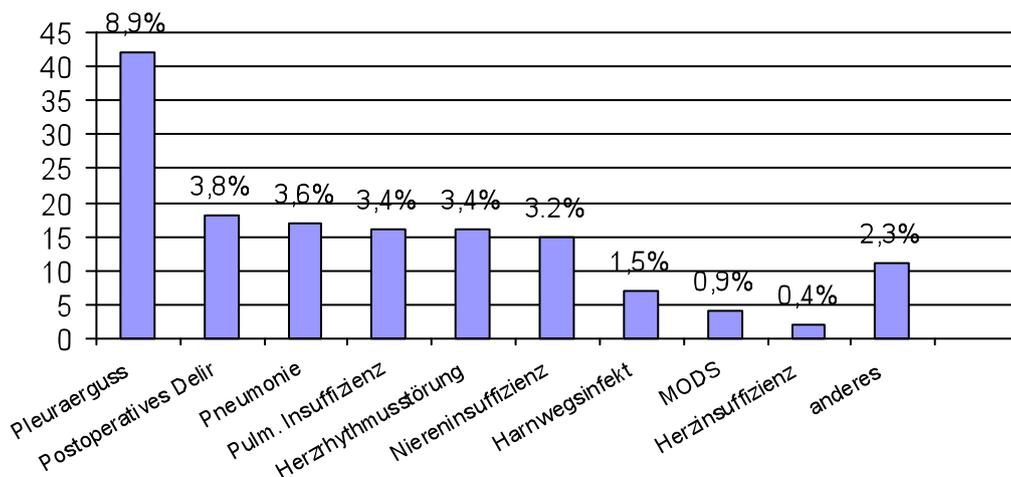


Abbildung 13: Häufigkeiten der postoperativen allgemeinen Komplikationen des Gesamtkollektivs (Mehrfachnennungen möglich)

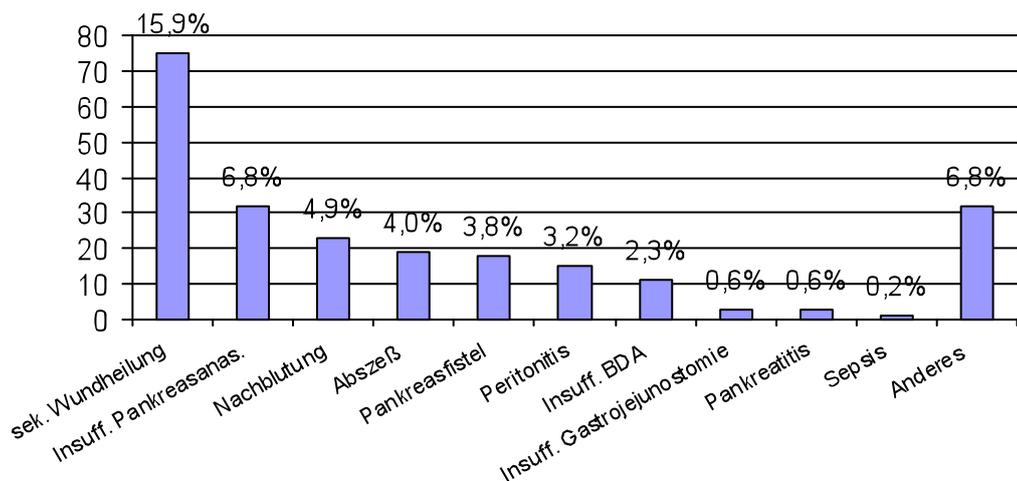


Abbildung 14: Häufigkeiten der postoperativen chirurgischen Komplikationen (Mehrfachnennungen möglich)

4.3.13 Aufenthaltsdauer Intensivstation

In 83,9% der Fälle (396/472) gab es Angaben bzgl. der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Diese betrug im Median 3 Tage (Range 1 - 124). Die Aufenthaltsdauer der verschiedenen Subtypen unterschied sich nicht signifikant ($p=0,988$). Patienten mit postoperativen Komplikationen wurden signifikant länger intensivmedizinisch versorgt werden, als solche ohne Komplikationen ($p<0,001$).

Tabelle 32: Dauer des ITS-Aufenthalts in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen

	ITS-Aufenthalt (Tage)			Signifikanz *
	Gesamt	postOP-Komplikationen		
		ja	nein	
Mittelwert	5	9	3	p<0,001
Median	3	4	2	
Minimum	1	1	1	
Maximum	124	124	15	

* Mann-Whitney-U-Test

4.3.14 Revisionen

Zu 96,8% der Fälle (457/472) gab es Angaben hinsichtlich der Notwendigkeit für Zweiteingriffe. In 15,1% der Fälle (69/457) musste aufgrund einer chirurgischen Komplikation mindestens ein Revisionseingriff erfolgen. In Bezug auf die Revisionshäufigkeit im Vergleich der einzelnen Subtypen bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,449$).

Tabelle 33: Revisionen in Abhängigkeit vom Subtyp (n=457)

		Gesamt n=69(457)	Pank-Ca n=34(250)	Pap-Ca n=18(127)	dGG-Ca n=17(80)	Signifikanz
Revision	ja	15,1%	13,6%	14,2%	21,3%	p=0,449
	nein	84,2%	86,0%	85,0%	77,5%	
* Chi-Quadrat-Test						

4.3.15 Perioperative Letalität

2,3% der Patienten (11/472) verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation. Die führende Todesursache hierbei war ein Multiorganversagen im Rahmen einer fulminant verlaufenden Sepsis. Eine Patientin verstarb im Herz- und Kreislaufversagen bei vorbekannten, höhergradigen Klappenveränderungen. Ein Patient verstarb im hämorrhagischen Schock.

Tabelle 34: Perioperative Letalität

Alter/Geschlecht	Tumorentität	Todesursache	Überleben (Tage)
47/w	Pank-Ca	septisches Multiorganversagen	12
68/w	Pap-Ca	Herz-Kreislaufversagen	16
48/w	Pap-Ca	septisches Multiorganversagen	15
73/m	dGG-Ca	septisches Multiorganversagen	19
74/w	dGG-Ca	septisches Multiorganversagen	29
75/w	Pap-Ca	septisches Multiorganversagen	11
73/w	dGG-Ca	septisches Multiorganversagen	12
66/w	dGG-Ca	hämorrhagischer Schock	11
67/m	Pap-Ca	septisches Multiorganversagen	19
60/w	Pap-Ca	septisches Multiorganversagen	13
65/w	Pap-Ca	septisches Multiorganversagen	21

4.3.16 Krankenhausaufenthaltsdauer

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug im Median 16 Tage (Range 7- 356) und unterschied sich nicht signifikant im Vergleich der histologischen Subtypen ($p=0,202$).

Analog zur ITS-Aufenthaltsdauer verlängerte sich der Krankenhausunterhalt signifikant beim Auftreten postoperativer Komplikationen.

Tabelle 35: Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit von intra- bzw. postoperativen Komplikationen

Krankenhausaufenthalt (Tage)				Signifikanz *
	Gesamt	intraOP-Komplikationen ja	intraOP-Komplikationen nein	p=0,101
Mittelwert	24	27	23	
Median	16	17	16	
Minimum	7	11	7	
Maximum	356	163	356	
* Mann-Whitney-U-Test				

Krankenhausaufenthalt (Tage)				Signifikanz *
	Gesamt	postOP-Komplikationen ja	postOP-Komplikationen nein	p<0,001
Mittelwert	24	32	19	
Median	16	23	15	
Minimum	7	8	7	
Maximum	356	163	356	
* Mann-Whitney-U-Test				

4.4 Subtypen des periampullären Karzinoms im Vergleich

Alle 472 Patienten konnten einer histologischen Entität zugeordnet werden. Bei 53,2% der Patienten (251/472) handelte es sich hinsichtlich der histologischen Entität um ein Pankreaskopfkarzinom, bei 29,9% (141/472) um ein Papillenkarzinom und bei 16,9% (80/472) um ein distales Gallengangskarzinom.

4.4.1 Patientenmerkmale

Tabelle 36 fasst die Patientenmerkmale differenziert nach den histologischen Typen zusammen. Der BMI und die Tumormarker unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom hatten präoperativ einen signifikant höheren BMI als Patienten mit einem distalen Gallengangskarzinom ($p=0,005$). Zwischen Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom und solchen mit einem Papillenkarzinom, sowie zwischen Patienten mit einem Papillenkarzinom und solchen mit einem distalen Gallengangskarzinom gab es betreffend die Verteilung des Merkmals BMI keinen signifikanten Unterschied. Hinsichtlich des Tumormarkers CA 19-9 zeigte sich, dass Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom präoperativ im Median einen signifikant höheren CA 19-9 Wert hatten als solche mit einem Papillenkarzinom oder einem distalen Gallengangskarzinom (Pank-Ca vs. Pap-Ca: $p<0,001$; Pank-Ca vs. dGG-Ca: $p=0,001$). Patienten mit einem Papillenkarzinom hatten ebenfalls einen signifikant höheren CA 19-9 Wert als solche mit einem distalen Gallengangskarzinom. Hinsichtlich des Tumormarkers CEA zeigte sich, dass Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom präoperativ im Median einen signifikant höheren CEA Wert hatten als solche mit einem Papillenkarzinom oder einem distalen Gallengangskarzinom. Patienten mit einem distalen Gallengangskarzinom hatten einen signifikant höheren CEA Wert als solche mit einem Papillenkarzinom. Die übrigen Patientenmerkmale waren über die Gruppen statistisch gleich verteilt

Tabelle 36: Patienteneigenschaften nach jeweiligem Subtyp des periampullären Karzinoms. Verfügbare Angaben (n) je separat angegeben. Alter/BMI/Ca19-9/CEA als Median mit Range; Pank-Ca= Pankreaskopfkarzinom, Pap-Ca= Papillenkarzinom, dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom

		n	Subtyp des periampullären Karzinoms			p-Wert
			Pank-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	
Geschlecht	männlich	282	146	83	53	n.sig.°
	weiblich	190	105	58	27	0,425
Alter	Median	472	65	65	67	n.sig.*
	Min-Max		37 - 87	34 - 83	39 - 89	0,385
BMI	Median	437	25,2	24,6	23,8	sig.*
	Min-Max		14,8 - 49,3	13,6 - 38,9	13,6 - 35,2	0,004
				Pank-Ca vs. Pap-Ca	0,057^	
				Pank-Ca vs. dGG-Ca	0,005^	
				Pap-Ca vs. dGG-Ca	0,418^	
Vorerkrankungen	ja	385	212	104	69	n.sig.°
	nein	70	38	21	11	0,125
Alkohol	ja	114	65	33	16	n.sig.°
	nein	323	173	91	59	0,871
Nikotin	ja	177	108	44	25	n.sig.°
	nein	267	135	80	52	0,257
Familienanamnese	positiv	32	19	7	6	n.sig.°
	negativ	117	55	36	26	0,317
Symptombdauer	Median	381	40	48	40	n.sig.*
	Min-Max		2 - 2156	7 - 633	7 - 3665	0,352
CA 19-9 präoperativ	Median	336	158	23	67	sig.
	Min-Max		1 - 93929	1 - 9171	1 - 13084	<0,001
				Pank-Ca vs. Pap-Ca	<0,001^	
				Pank-Ca vs. dGG-Ca	0,001^	
				Pap-Ca vs. dGG-Ca	0,01^	
CEA präoperativ	Median	318	2,8	1,4	2,1	sig.
	Min-Max		0,0 - 36,0	0,2 - 9,4	0,5 - 16,5	<0,001
				Pank-Ca vs. Pap-Ca	<0,001^	

Pank-Ca vs. dGG-Ca	0,013 [^]
Pap-Ca vs. dGG-Ca	0,037 [^]

[°]Chi-Quadrat, ^{*}Kruskal-Wallis-Test, [^]Mann-Whitney-U-Test

4.4.2 Tumormerkmale

In Tabelle 37 sind die Subtypen des periampullären Karzinoms verglichen bezüglich der Verteilung der Tumormerkmale. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Merkmale Tumorgroße, T- und N-Stadium, Radikalität und UICC-Klassifizierung. Pankreaskopfkarzinome waren zum OP-Zeitpunkt signifikant größer als Papillen- und distale Gallengangskarzinome und bereits einem höheren T-Stadium zuzuordnen. Zum OP-Zeitpunkt hatten Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom signifikant häufiger einen positiven Nodalstatus als solche mit einem Papillenkarzinom oder einem distalen Gallengangskarzinom. Zwischen Patienten mit einem Papillenkarzinom und solchen mit einem distalen Gallengangskarzinom gab es bezüglich des Nodalstatus keinen statistisch signifikanten Unterschied. Patienten mit einem Papillenkarzinom erreichten durch den Eingriff signifikant häufiger ein R0-Ergebnis als solche mit einem Pankreaskopf- oder einem distalen Gallengangskarzinom. Zwischen zuletzt genannten Gruppen gab es in Bezug auf den R-Status keinen signifikanten Unterschied. Patienten mit einem Papillenkarzinom ließen sich zum OP-Zeitpunkt mit signifikantem Unterschied eher einem niedrigen UICC-Stadium zuordnen als solche mit einem Pankreaskopf- oder einem distalen Gallengangskarzinom.

Tabelle 37: Tumoreigenschaften nach jeweiligem Subtyp des periampullären Karzinoms. Verfügbare Angaben (n) je separat angegeben. Tumorgroße in cm als Median mit Range; Pank-Ca= Pankreaskopfkarzinom, Pap-Ca= Papillenkarzinom, dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom

		n	Subtyp des periampullären Karzinom			p-Wert
			Pank-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	
Tumorgroße (cm)	Median	369	3	2	2	sig.*
	Min-Max		1 - 8	1 - 8	1 - 6	<0,001
				Pank-Ca vs. Pap-Ca	<0,001^	
				Pank-Ca vs. dGG-Ca	<0,001^	
				Pap-Ca vs. dGG-Ca	<0,001^	
T	T1	18	1	14	3	
	T2	65	7	47	11	sig. °
	T3	354	243	53	58	<0,001
	T4	34	0	26	8	
				Pank-Ca vs. Pap-Ca	<0,001°	
				Pank-Ca vs. dGG-Ca	<0,001°	
				Pap-Ca vs. dGG-Ca	<0,001°	
N	N0	161	60	67	34	sig. °
	N1	309	190	74	45	<0,001
				Pank-Ca vs. Pap-Ca	<0,001°	
				Pank-Ca vs. dGG-Ca	0,003°	
				Pap-Ca vs. dGG-Ca	0,337°	
M	M0	364	186	112	66	n.sig. °
	M1	27	14	8	5	0,603
Radikalität	R0	367	179	122	66	sig. °
	R1	70	55	4	11	<0,001
	R2	15	10	3	2	
				Pank-Ca vs. Pap-Ca	<0,001°	
				Pank-Ca vs. dGG-Ca	0,128°	
				Pap-Ca vs. dGG-Ca	0,008°	
Grading	G1	22	8	10	4	
	G2	251	126	77	48	n. sig. °
	G3	194	116	51	27	0,137
UICC-Stadium	1a	16	1	12	3	
	1b	34	2	27	5	
	2a	77	42	14	21	sig. °
	2b	215	141	43	31	<0,001
	3	19	0	14	5	
	4	28	15	8	5	
				Pank-Ca vs. Pap-Ca	<0,001°	
				Pank-Ca vs. dGG-Ca	<0,001°	
				Pap-Ca vs. dGG-Ca	0,013°	

°Chi-Quadrat, *Kruskal-Wallis-Test, ^Mann-Whitney-U-Test,

4.4.3 Therapiemerkmale

Tabelle 38 fasst die therapiebezogenen Merkmale differenziert nach den histologischen Subtypen zusammen. Die Variablen Eingriffsart und OP-Dauer unterschieden sich signifikant zwischen den drei Gruppen. Patienten mit einem Papillenkarzinom und solche mit einem distalen Gallengangskarzinom wurden im Vergleich mit Pankreaskopfkarzinompatienten signifikant häufiger im Sinne einer PPPD versorgt. Zudem konnten Patienten mit einem Papillenkarzinom und solche mit einem distalen Gallengangskarzinom im Vergleich mit Pankreaskopfkarzinompatienten in signifikant kürzerer Zeit operiert werden.

Tabelle 38: Therapieeigenschaften nach jeweiligem Subtyp des periampullären Karzinoms. Verfügbare Angaben (n) je separat angegeben. OP-Dauer in min als Median mit Range; Blutverlust in ml als Median mit Range; ITS- und Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen als Median mit Range; Pank-Ca= Pankreaskopfkarzinom, Pap-Ca= Papillenkarzinom, dGG-Ca= distales Gallengangskarzinom

		n	Subtyp periampulläres Karzinom			p-Wert
			Pank-Ca	Pap-Ca	dGG-Ca	
Operation	PPPD	284	135	95	54	sig. °
	Kausch-Whipple	176	108	42	26	0,015
				Pank-Ca vs. Pap-Ca		0,008°
				Pank-Ca vs. dGG-Ca		0,060°
				Pap-Ca vs. dGG-Ca		0,778°
Operationsdauer (min)	Median	464	350	315	330	sig. *
	Min-Max		190 - 720	182 - 785	230 - 710	<0,001
				Pank-Ca vs. Pap-Ca		<0,001^
				Pank-Ca vs. dGG-Ca		0,022^
				Pap-Ca vs. dGG-Ca		0,312^
Blutverlust	Median	298	625	500	600	n. sig. *
	Min-Max		100 - 5000	100 - 17000	100 - 2000	0,417
intraoperative	ja	36	22	10	4	n. sig. °
Komplikationen	nein	417	225	118	74	0,307
postoperative	ja	178	89	50	39	n. sig. °
Komplikationen	nein	277	160	76	41	0,282
perioperative	ja	11	1	6	4	
Letalität	nein	461	250	135	76	
Revisionoperation	ja	69	34	18	17	n. sig. *
	nein	385	215	108	62	0,449
ITS-Aufenthalt (Tage)	Median	396	3	3	3	n. sig. *

	Min-Max		1 - 76	1 - 124	1 - 63	0,988
Krankenhausaufenthalt (Tage)	Median	445	16	16	18	n. sig. *
	Min-Max		10 - 356	10 - 100	7 - 125	0,202

°Chi-Quadrat, *Kruskal-Wallis-Test, ^Mann-Whitney-U-Test

4.5 Überleben

Das mediane Überleben aller 471 Patienten betrug 21,2 Monate. 312 Patienten überlebten das erste Jahr nach der Pankreasresektion, was einer 1-Jahres-Überlebensrate von 66,2% entspricht. Das 5-Jahres-Überleben lag bei 26,3%. Abbildung 16 zeigt die Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs.

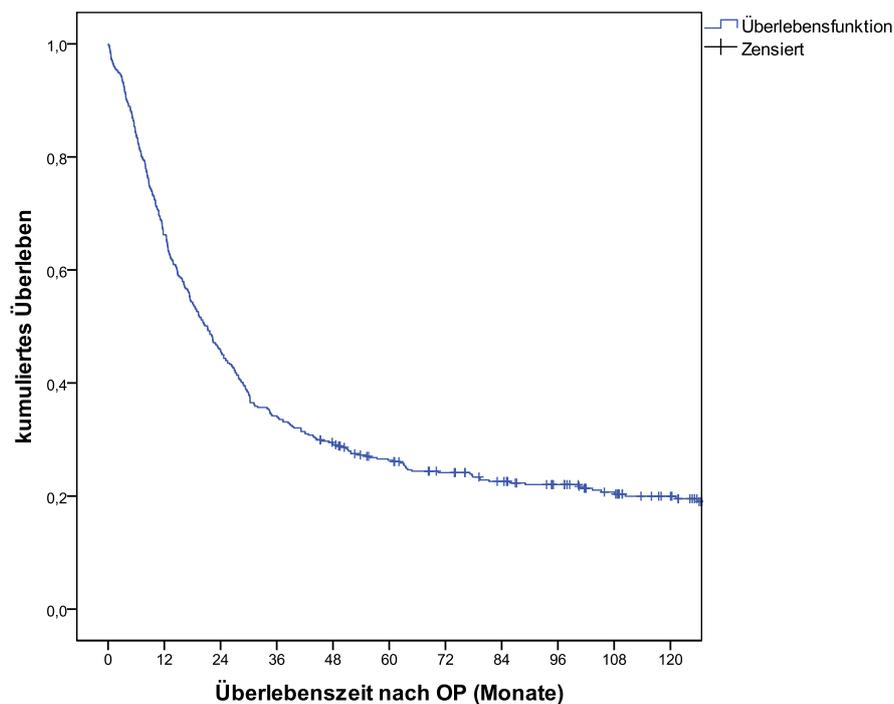


Abbildung 15: Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs

Die Überlebenszeiten unterschieden sich signifikant bei Betrachtung unterschiedlicher patienten-, tumor- und therapiebezogener Aspekte, wie nachgehend detailliert aufgeführt wird.

4.6 Potentielle Prognosefaktoren – univariate Analysen

In den folgenden Abschnitten (4.6.1 – 4.6.3) sind die univariaten Analysen zur Identifizierung potentieller Prognosefaktoren für das Überleben beim periampullären Karzinom tabellarisch festgehalten. Bei signifikanten Parametern sind zudem die Überlebensdaten aufgeführt und zur Veranschaulichung die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven abgebildet.

4.6.1 Patientenmerkmale

In Tabelle 39 sind die Patientenmerkmale abgebildet. Hierbei zeigt sich, dass sowohl das Patientenalter, als auch präoperativ erhöhte Tumormarker (CA 19-9 und CEA) einen statistisch signifikanten Einfluß auf das Überleben haben.

Tabelle 39: Univariate Analyse der Patientenmerkmale

Patientenmerkmal		n	Testverfahren	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht	m	281	Log-Rang-Test	-	-	n.sig.
	w	190				0,134
Alter		471	Cox-Regression	1,016	1,005 - 1,027	sig. 0,004
BMI		436	Cox-Regression	0,980	0,953 - 1,009	n.sig. 0,172
Vorerkrankungen	ja	384	Log-Rang-Test	-	-	n.sig.
	nein	70				0,710
Alkohol	ja	113	Log-Rang-Test	-	-	n.sig.
	nein	323				0,264
Nikotin	ja	176	Log-Rang-Test	-	-	n.sig.
	nein	267				0,327
Familienanamnese	ja	32	Log-Rang-Test	-	-	n.sig.
	nein	116				0,419
Symptombdauer		380	Cox-Regression	1	1,000 - 1,001	n.sig. 0,268
CA 19-9		335	Cox-Regression	1	1,000 - 1,000	sig. <0,001
CEA		317	Cox-Regression	1,068	1,042 - 1,094	sig. <0,001

In Tabelle 40 sind die Überlebensdaten der signifikanten Patientenmerkmale abgebildet.

Tabelle 39: Überlebensdaten signifikanter Patientenmerkmale

Patientenmerkmal		n	medianes Überleben	1-Jahres Überleben	5-Jahres Überleben
Alter (Jahre)	≤65	239	23,6	66,9%	30,3%
	>65	232	18,4	65,5%	22,2%
CA 19-9 (präoperativ)	≤37U/ml	113	29,1	71,7%	33,6%
	>37/U/ml	222	17,5	62,2%	20,7%
CEA (präoperativ)	≤5µg/l	209	24,1	67,7%	27,4%
	>5µg/l	49	13,0	55,6%	11,1%

Abbildung 16 zeigt, dass Patienten bis 65 Jahre eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als ältere Patienten ($p=0,004$).

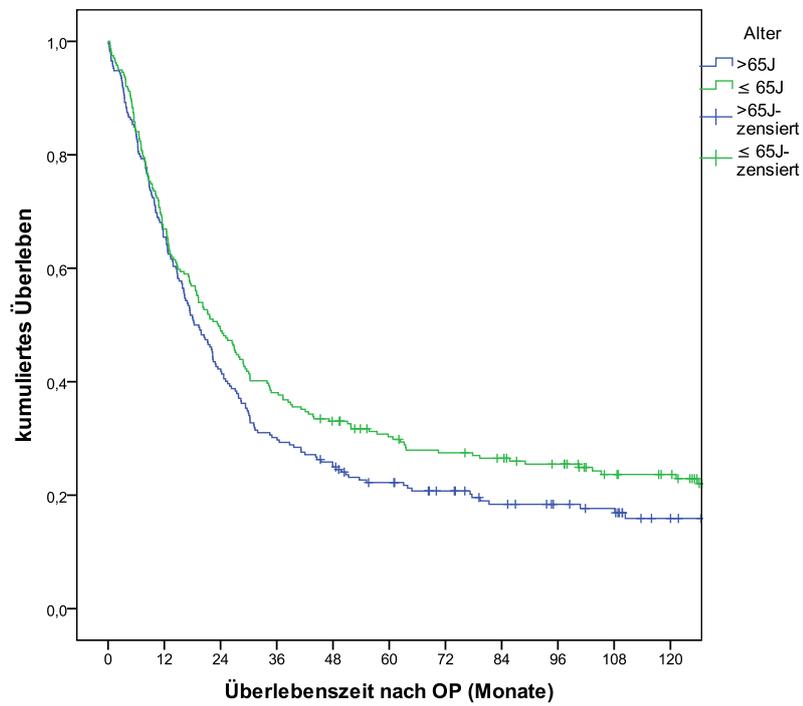


Abbildung 16: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter

Einen signifikanten Überlebensvorteil ($p < 0,001$) zeigte zudem ein präoperativ normwertiges CA 19-9, wie Abbildung 17 deutlich macht.

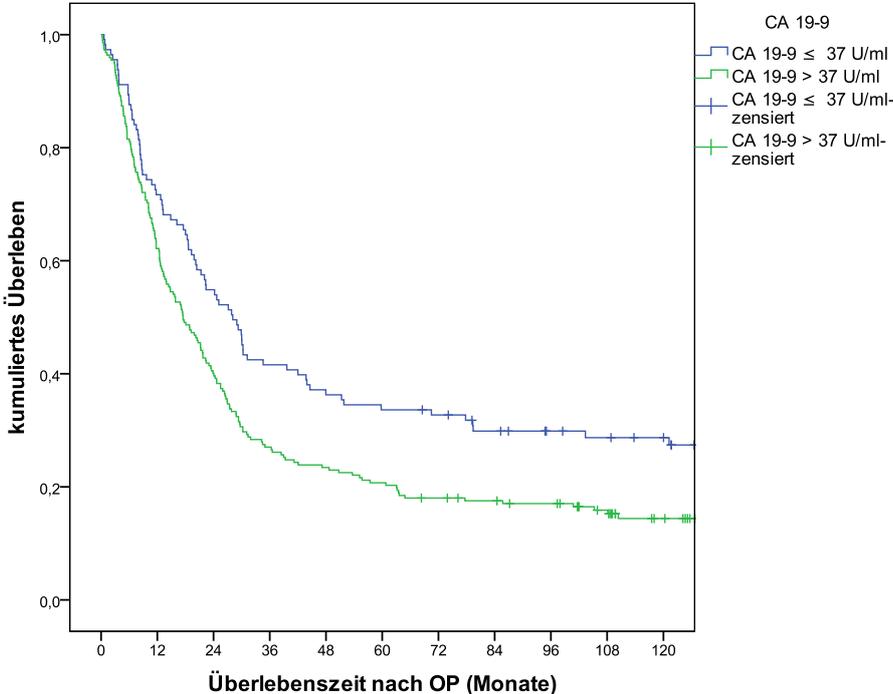


Abbildung 17: Überlebenszeit in Abhängigkeit des präoperativen CA 19-9 Wertes

Abbildung 18 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit vom präoperativ bestimmten Tumormarker CEA. Patienten mit einem CEA-Wert bis 5µg/l hatten eine signifikant größere Überlebenschance als Patienten mit einem Wert über 5µg/l ($p < 0,001$).

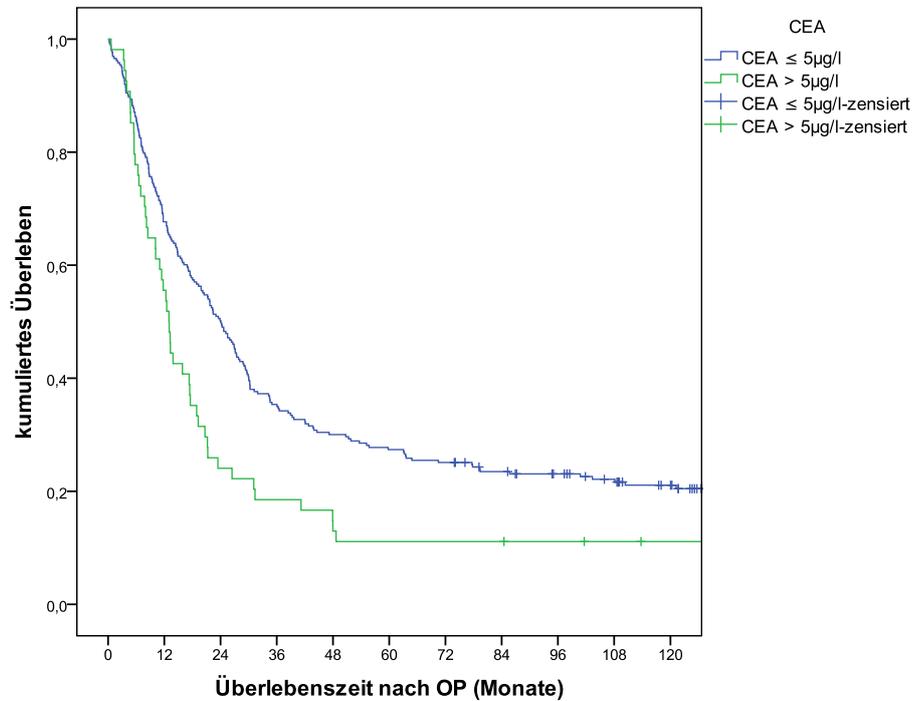


Abbildung 18: Überlebenszeit in Abhängigkeit des präoperativen CEA-Wertes

4.6.2 Tumormerkmale

In den Tabellen 41 und 42 sind die Tumormerkmale als mögliche Prognosefaktoren aufgeführt. In der univariaten Analyse zeigten sich als signifikante Prognosefaktoren bezüglich des Überlebens die Parameter Tumorgöße, Histologie, T-, N- und M-Stadium, das Grading, der R-Status und das UICC-Stadium.

Tabelle 40: Univariante Analyse der Tumorgöße (Cox-Regression)

Tumormerkmal	n	p-Wert	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall
Tumorgöße	368	sig. 0,004	1,21	1,037 - 1,212

Tabelle 41: Univariante Analyse der Tumormerkmale nach Log-Rang-Test. Adjustierung des multiplen α -Niveaus nach Bonferroni-Holm, angegeben als p_{adjust} .

Tumormerkmal	n	p-Wert _{global}	Paarungen	p-Wert _{paarweise}	p-Wert _{adjustiert}
Histologie	472	p<0,001	Pank-Ca vs. Pap-Ca	p<0,001	p=0,003
			Pank-Ca vs. dGG-Ca	p=0,87	-
			Pap-Ca vs. dGG-Ca	p=0,102	-
T-Stadium	471	p<0,001	T1 vs. T2	n.sig. (0,488)	
			T1 vs. T3	sig. 0,004	sig. 0,048
			T1 vs. T4	sig. 0,001	sig. 0,015
			T2 vs. T3	sig. <0,001	sig. 0,014
			T2 vs. T4	sig. <0,001	sig. 0,013
			T3 vs. T4	n.sig. 0,392	-
			N-Stadium	471	p<0,001
M-Stadium	471	p=0,001			
Grading	467	p<0,001	G1 vs. G2	sig. 0,011	sig. 0,02
			G1 vs. G3	sig. 0,001	sig. 0,003
			G2 vs. G3	sig. 0,018	sig. 0,018

			R0 vs. R1	sig. <0,001	sig. 0,003
R-Status	463	p=0,001	R0 vs. R2	sig. 0,015	sig. 0,022
			R1 vs. R2	n.sig. 0,489	-
			la vs. lb	n.sig. 0,710	-
			la vs. IIa	sig. 0,019	n.sig. 0,114
			la vs. IIb	sig. 0,001	sig. 0,015
			la vs. III	sig. <0,001	sig. 0,014
			la vs. IV	sig. <0,001	sig. 0,013
			lb vs. IIa	sig. 0,015	n.sig. 0,105
			lb vs. IIb	sig. <0,001	sig. 0,012
UICC-Stadium	471	p<0,001	lb vs. III	sig. <0,001	sig. 0,011
			lb vs. IV	sig. <0,001	sig. 0,010
			IIa vs. IIb	n.sig. 0,07	-
			IIa vs. III	n.sig. 0,066	-
			IIa vs. IV	sig. <0,001	sig. 0,009
			IIb vs. III	n.sig. 0,331	-
			IIb vs. IV	sig. 0,001	sig. 0,008
			III vs. IV	n.sig. 0,294	-

In Tabelle 43 sind die Überlebensdaten der signifikanten Tumormerkmale abgebildet.

Tabelle 42: Überlebensdaten signifikanter Tumormerkmale

Tumormerkmal		n	medianes Überleben (Monate)	1-Jahres Überleben (%)	5-Jahres Überleben (%)
Größe	≤2.6cm	183	25,1	71,4%	33,9%
	>2.6cm	185	17,2	64,5%	20,4%
Histologie	Pank-Ca	250	17,2	61,2%	18,2%
	Pap-Ca	141	31,9	76,6%	40,1%
	dGG-Ca	80	19,9	63,8%	27,3%
T-Stadium	1	18	103,5	94,4%	61,1%
	2	65	44,6	81,5%	46,0%
	3	353	17,5	62,6%	21,6%
	4	34	16,3	58,8%	16,5%
N-Stadium	N0	161	39,3	73,3%	41,4%
	N1	308	16,9	62,7%	18,6%
M-Stadium	M0	364	22,1	68,7%	28,2%
	M1	27	8,0	40,7%	-
Grading	G1	22	103,5	95,5%	59,1%
	G2	250	22,4	67,2%	29,0%
	G3	194	15,7	61,3%	17,9%
R-Status	R0	366	24,2	70,5%	28,4%
	R1	70	11,7	51,4%	14,3%
	R2	15	8,4	33,3%	13,3%
UICC-Stadium	Ia	16	105,4	100,0%	68,8%
	Ib	34	100,5	82,4%	58,4%
	IIa	77	24,3	68,8%	33,8%
	IIb	215	17,5	65,6%	20,0%
	III	19	12,5	52,6%	15,8%
	IV	28	10,4	39,3%	7,1%

Abbildung 19 zeigt, dass Patienten mit einem Tumor bis zu einer Größe von 2,6cm mit im Median 25,1 Monaten signifikant länger überlebt haben, als diejenigen mit größeren Tumoren, die ein medianes Überleben von 17,2 zeigten ($p=0,004$).

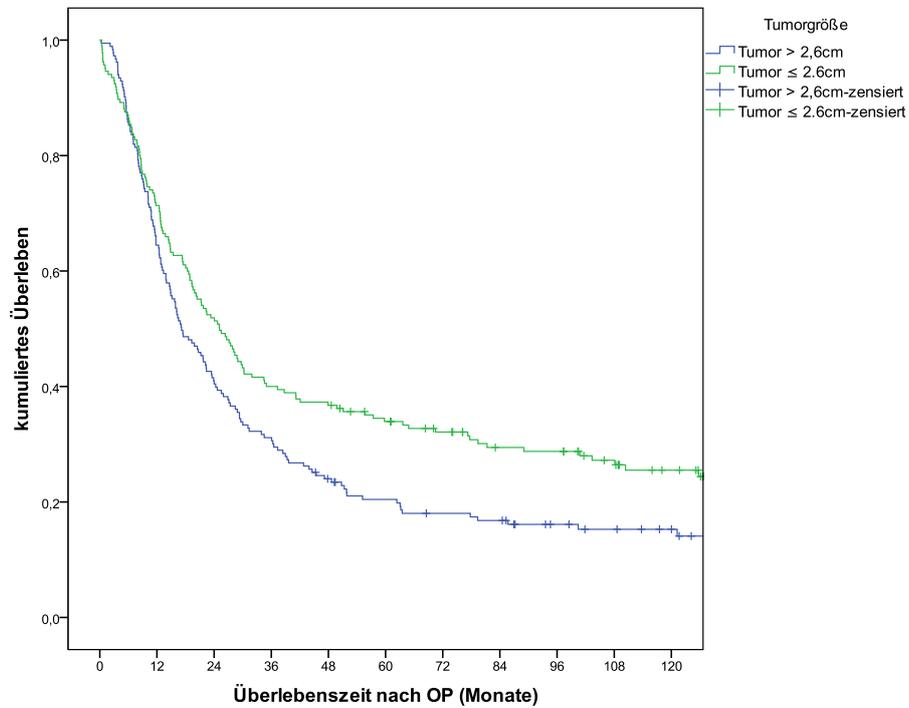


Abbildung 19: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgöße

Abbildung 20 zeigt, dass bezogen auf die histologische Entität Patienten mit einem Papillenkarzinom signifikant länger überlebt haben, als Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom ($p=0,003$). Das mediane Überleben der Patienten mit einem Papillenkarzinom betrug 31,9 Monate, das der Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom 17,2 Monate.

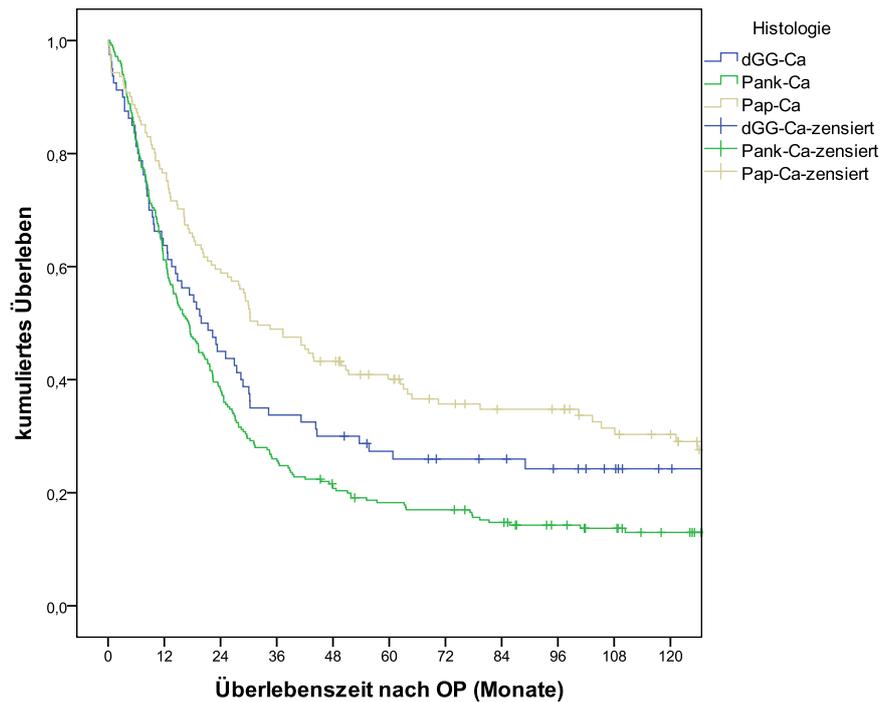


Abbildung 20: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie

Abbildung 21 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium. Hierbei ergeben sich mediane Überlebenszeiten von 103,5 Monate bei T1, 44,6 Monate bei T2, 17,5 Monate für das T3-Stadium und 16,3 Monate bei einem T4-Tumor ($p < 0,001$).

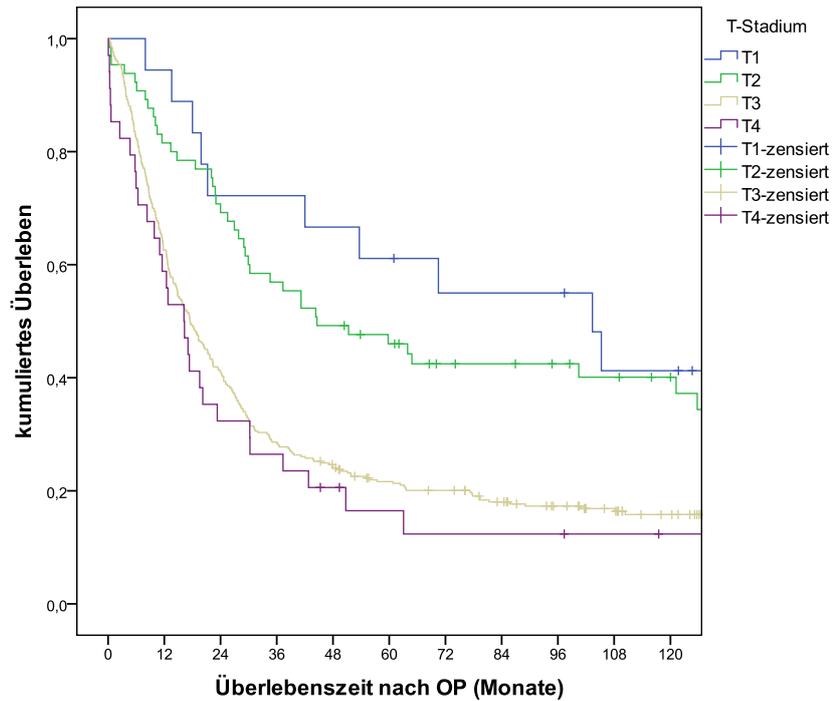


Abbildung 21: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Abbildung 22 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit vom Nodalstatus. Es zeigt sich, dass Patienten mit negativem Nodalstatus ein signifikant verlängertes Überleben haben ($p < 0,001$). Das mediane Überleben der Patienten ohne Lymphknotenbefall betrug 39,3 Monate, das der Patienten mit Lymphknotenmetastasen 16,9 Monate.

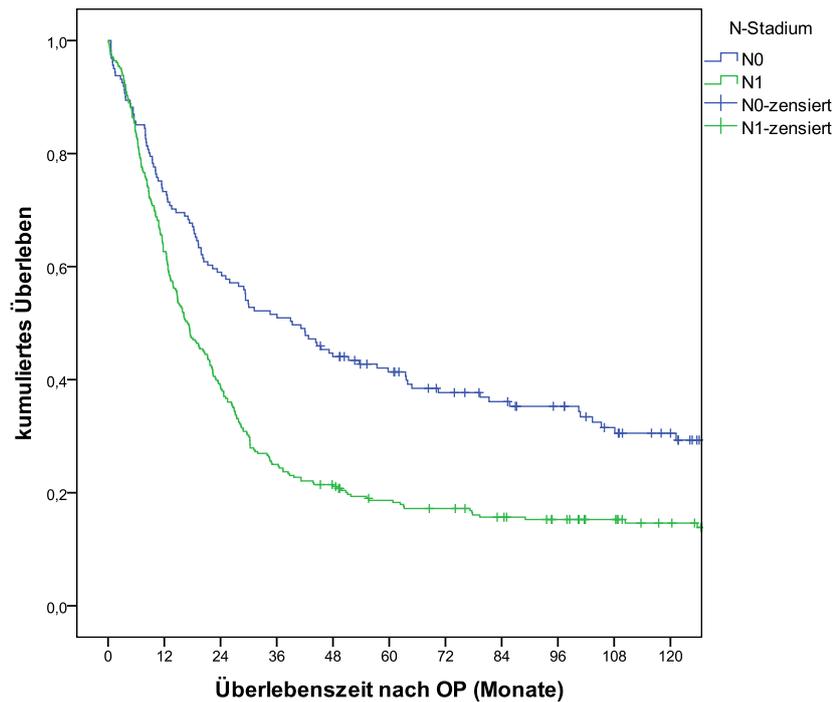


Abbildung 22: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Nodalstatus

Einen statistisch signifikanten Einfluss ($p=0,001$) auf das Überleben hatte der Nachweis von synchronen Metastasen zum Operationszeitpunkt, wie in Abbildung 23 dargestellt. Patienten mit Metastasen hatten ein medianes Überleben von 8,0 Monaten im Vergleich zu metastasenfremen Patienten mit 22,1 Monaten.

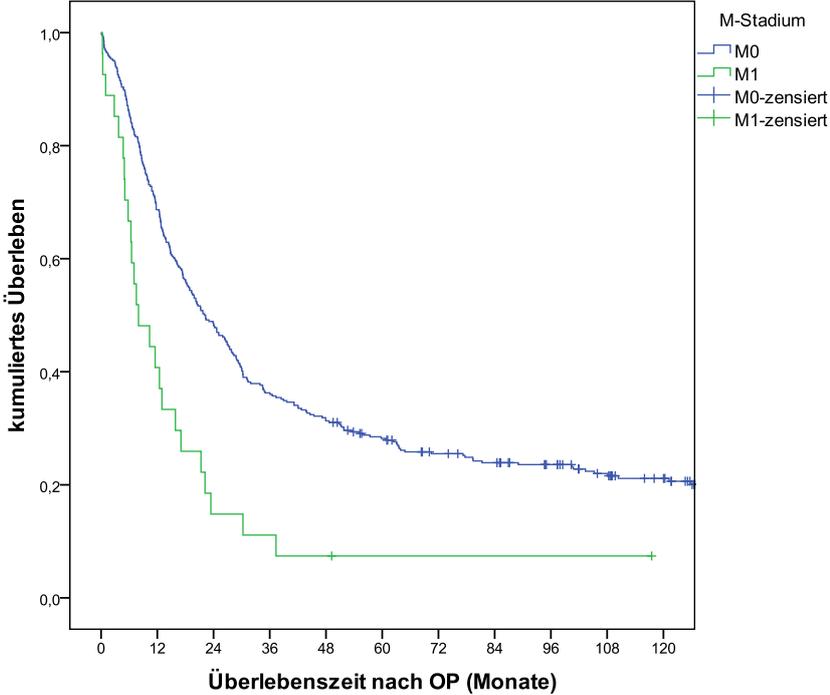


Abbildung 23: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Metastasierung

Für das Tumormerkmal Grading ergab sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten ($p < 0,001$). Das mediane Überleben für Patienten mit einem gut differenzierten G1-Tumor betrug 103,5 Monate. Mit zunehmender Entdifferenzierung betrug das mediane Überleben für Patienten mit einem G2-Tumor 22,4 Monate und für Patienten mit einem G3-Tumor 15,7 Monate.

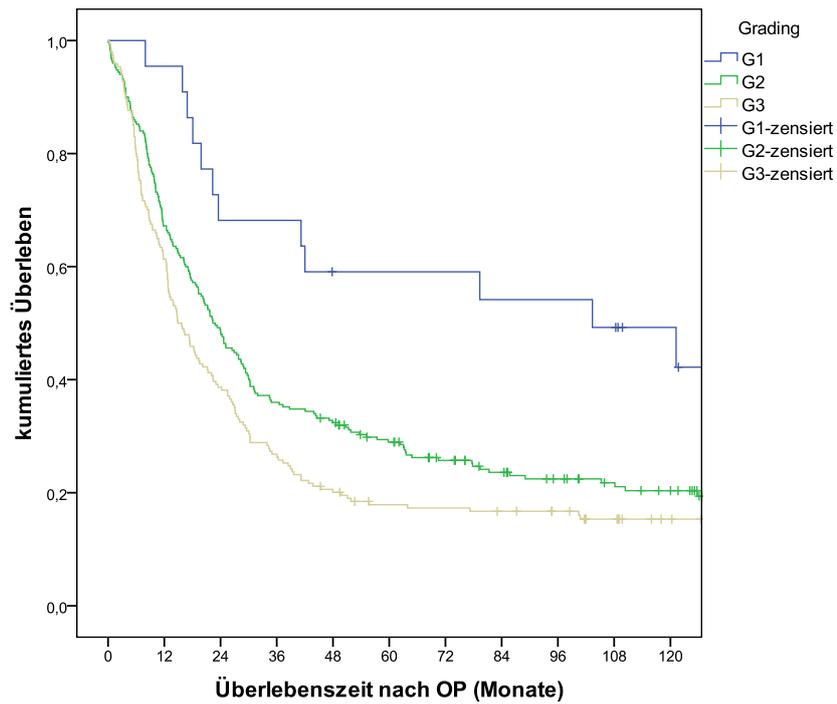


Abbildung 24: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histologischen Grading

Abbildung 25 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation. Patienten ohne Nachweis in situ verbliebener Tumorreste hatten mit 24,2 Monate ein signifikant längeres medianes Überleben ($p= 0,001$) als Patienten mit mikroskopischen (11,7 Monate) oder makroskopischen Tumorresten (8,4 Monate).

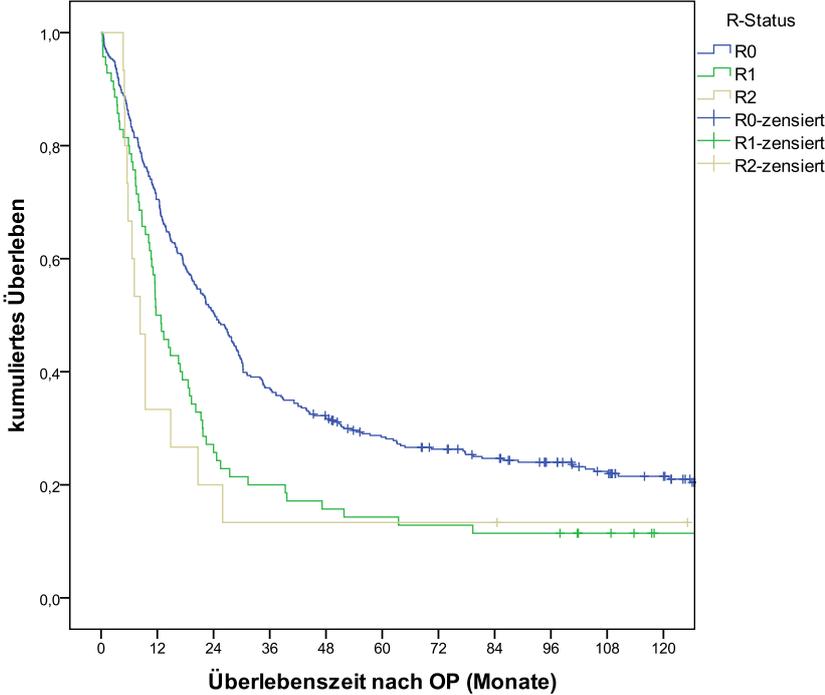


Abbildung 25: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom R-Status

Abbildung 26 zeigt das Überleben der Patienten nach UICC-Stadium. Hierbei sank die Überlebenszeit signifikant ($p < 0,001$) mit Zunahme des Tumorstadiums, in dem sich der Patient zum Zeitpunkt der Operation befand. So hatten Patienten in den Stadien Ia und Ib ein medianes Überleben von über 100 Monaten im Gegensatz zu Patienten im Stadium IV mit nur 10,4 Monaten.

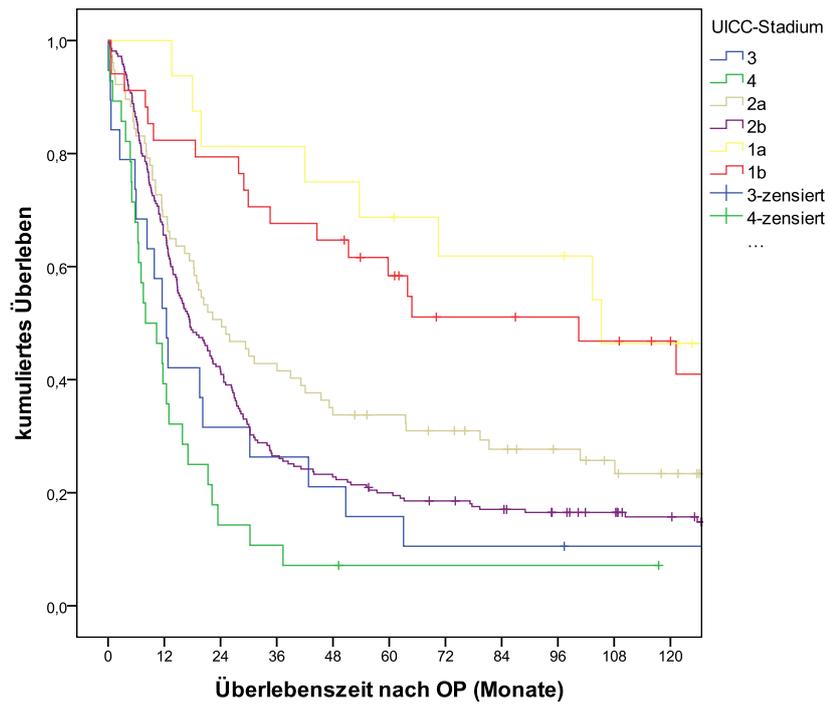


Abbildung 26: Überlebenszeit in Abhängigkeit des UICC-Stadium

4.6.3 Therapiemerkmale

In der Tabelle 44 sind die Therapiemerkmale als mögliche Prognosefaktoren abgebildet. Der univariaten Analyse nach signifikante Prognosefaktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit sind die Art des Eingriffs, die Operationsdauer, der intraoperative Blutverlust, das Auftreten postoperativer Komplikationen, die Notwendigkeit zur Revision und die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation.

Tabelle 43: Univariate Analyse der Therapiemerkmale

Therapiemerkmal		n	Testverfahren	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
OP-Verfahren	PPPD	283	Log-Rang-Test	-	-	sig.
	Whipple	176				<0,001
Operationsdauer		407	Cox-Regression	1,002	1,001 - 1,004	sig. 0,001
Blutverlust		297	Cox-Regression	1,000	1,000 - 1,000	sig. <0,001
intraoperative Komplikationen	ja	36	Log-Rang-Test	-	-	n.sig.
	nein	416				0,742
postoperative Komplikationen	ja	178	Log-Rang-Test	-	-	sig.
	nein	276				0,020
Revisionen	ja	69	Log-Rang-Test	-	-	sig.
	nein	384				<0,001
ITS-Aufenthalt		395	Cox-Regression	1,011	1.003 - 1.020	sig. 0,010
Krankenhausaufenthalt		444	Cox-Regression	1.003	0,999 - 1,006	n.sig. 0,124

In Tabelle 45 sind die Überlebensdaten der signifikanten Therapiemerkmale abgebildet.

Tabelle 44: Überlebensdaten signifikanter Therapiemerkmale

Therapiemerkmal		n	medianes Überleben (Monate)	1-Jahres Überleben (%)	5-Jahres Überleben (%)
OP-Verfahren	PPPD	283	27,2	72,4%	34,0%
	Whipple	176	15,4	59,1%	15,3%
OP-Dauer (min)	≤340	216	29,0	73,1%	33,0%
	>340	191	16,2	62,3%	21,3%
Blutverlust (ml)	≤600	158	25,1	71,5%	29,1%
	>600	139	16,6	58,3%	21,6%
postoperative Komplikationen	ja	178	15,2	56,2%	20,1%
	nein	276	24,0	72,5%	29,3%
Revisionen	ja	69	13,4	56,5%	21,5%
	nein	384	22,3	68,2%	26,6%
ITS-Aufenthalt (Tage)	≤3	239	25,1	73,6%	30,2%
	>3	156	14,9	59,6%	21,7%

Abbildung 27 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Art des Eingriffs. Dabei zeigt sich, dass Patienten nach PPPD signifikant länger überlebten als solche, die im Sinne eines Kausch-Whipple versorgt wurden ($p < 0,001$).

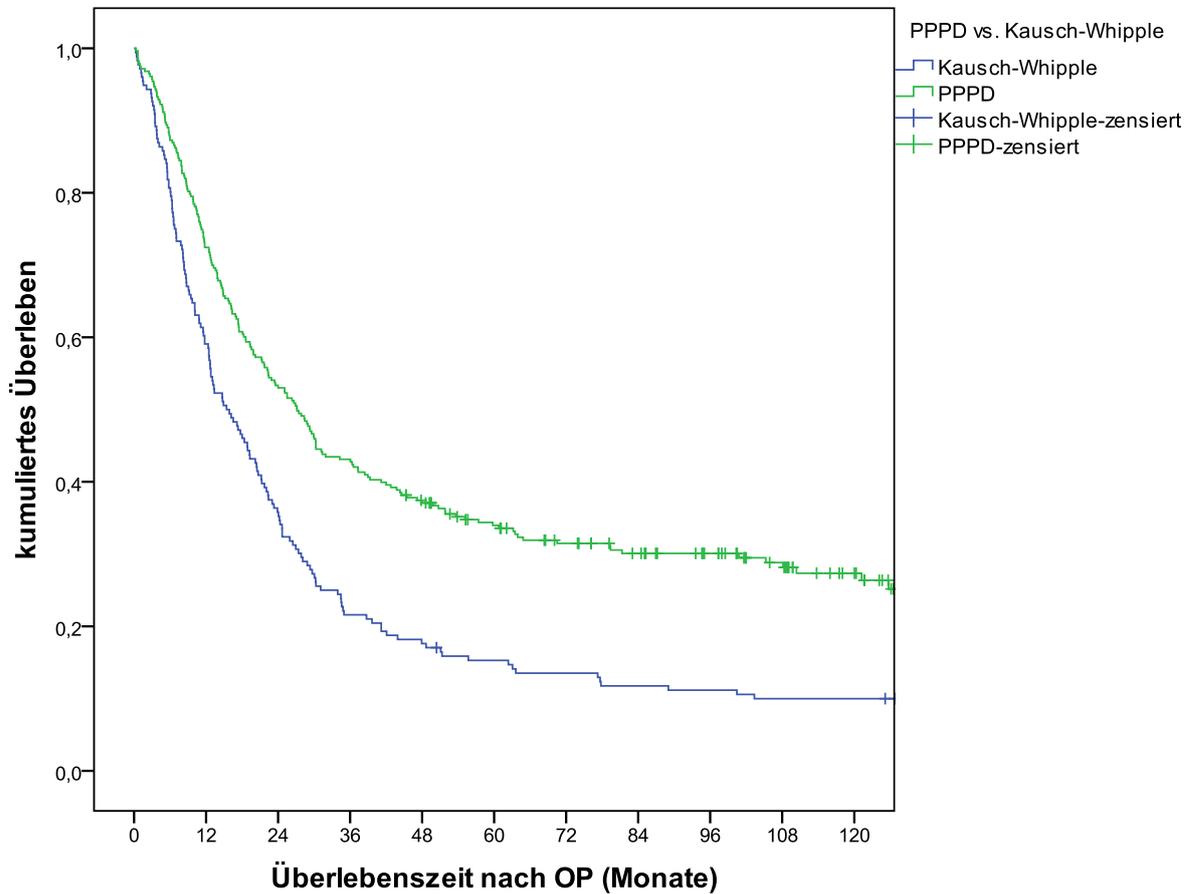


Abbildung 27: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Eingriff

Abbildung 28 zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit von der Dauer der Operation. Dabei zeigt sich, dass Patienten mit einer Operationsdauer ≤ 340 Minuten signifikant länger überlebten als solche mit längerer Operationszeit ($p= 0,001$).

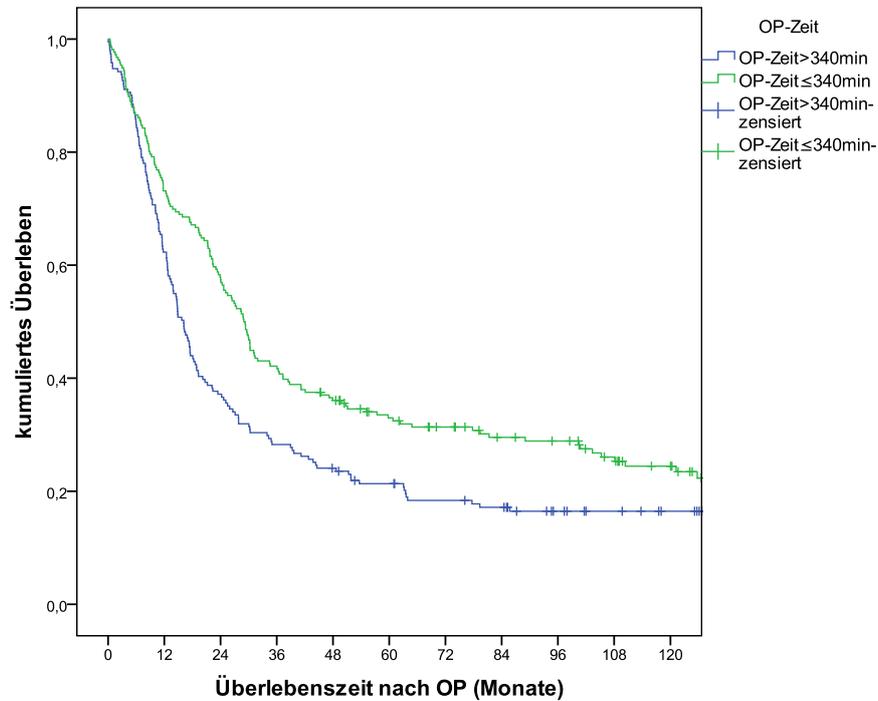


Abbildung 28: Überlebenszeit in Abhängigkeit der OP-Dauer

Abbildung 29 zeigt, dass Patienten mit einem intraoperativen Blutverlust bis 600ml eine signifikant größere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, als solche mit höherem Blutverlust ($p < 0,001$). Das mediane Überleben der Patienten mit einem Blutverlust bis 600ml betrug 25,1 Monate, wohingegen Patienten mit höherem Blutverlust ein medianes Überleben von 16,6 Monaten hatten.

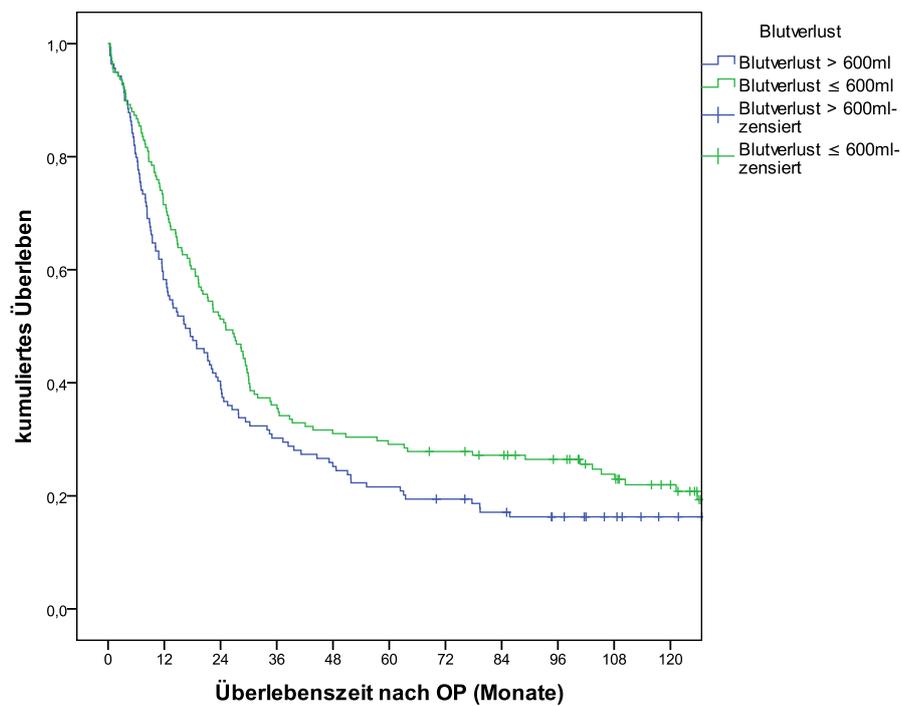


Abbildung 29: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom intraoperativen Blutverlust

Abbildung 30 zeigt, dass Patienten ohne postoperative Komplikationen signifikant länger überlebt haben als mit Komplikationen ($p=0,020$). Das mediane Überleben der Gruppe ohne postoperative Komplikationen betrug 24,0 Monate, das der Patienten mit Komplikationen 15,2 Monate.

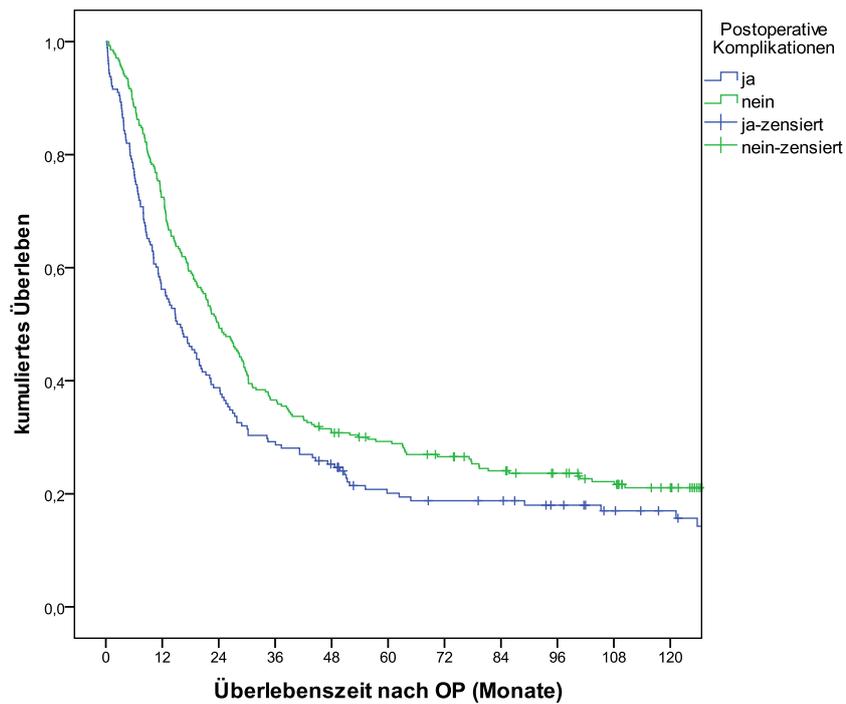


Abbildung 30: Überlebenszeit in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen

Abbildung 31 zeigt, dass Patienten bei denen keine chirurgische Revision notwendig war, signifikant länger überlebt haben ($p < 0,001$). Ohne Revisionsoperation wurde ein medianes Überleben von 22,3 Monaten erreicht.

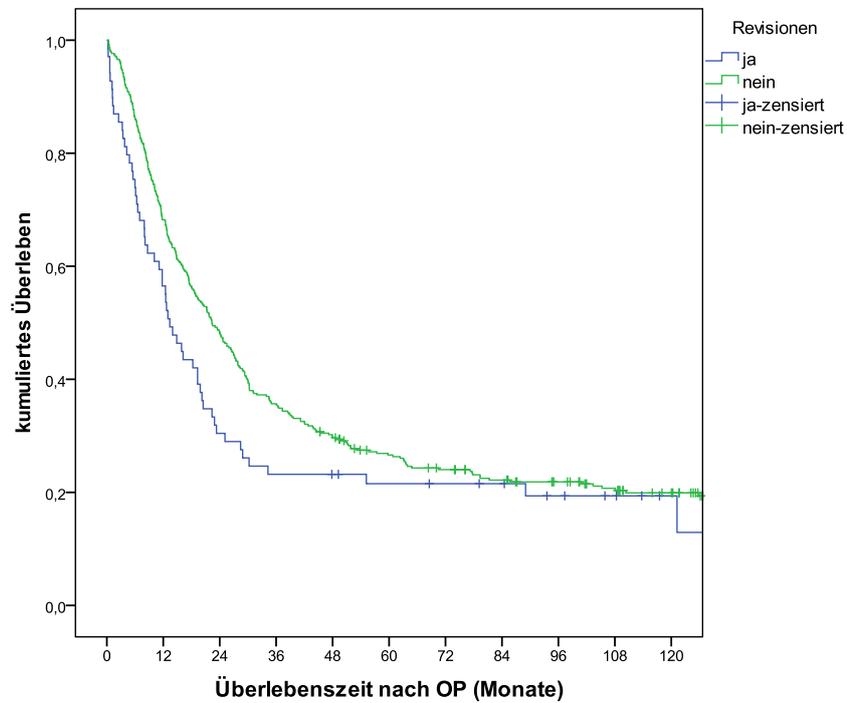


Abbildung 31: Überlebenszeit in Abhängigkeit von Revisionsoperationen

Abbildung 32 zeigt, dass Patienten mit einem intensivstationären Aufenthalt bis zur 3 Tage signifikant länger überlebt haben als solche mit einem längeren Aufenthalt ($p=0,010$).

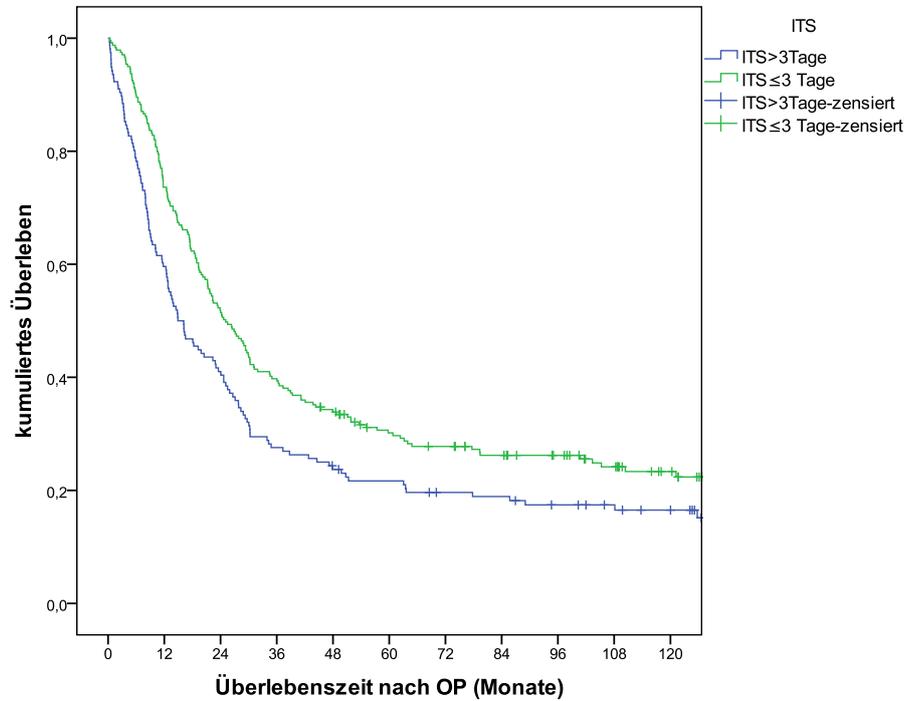


Abbildung 32: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes

4.7 Prognosefaktoren – multivariate Analyse

Alle vorangegangenen untersuchten Variablen deren Signifikanz $p \leq 0,05$ betrug, wurden in die multivariate Analyse nach dem Cox-Regressions-Modell (Methode: Einschluß) eingeschlossen.

Hierbei fanden sich das Patientenalter, das Tumorigradung und das Auftreten postoperativer Komplikationen als unabhängige Prognosefaktoren.

Tabelle 45: Multivariate Analyse

Variable	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,031	1,009 – 1,053	0,005
Grading	2,743	1,049 – 7,172	0,040
Postoperative Komplikationen	1,477	1,303 – 1,751	0,001

5. Diskussion

Der Begriff periampulläres Karzinom umfasst Tumoren, die sich im Pankreaskopf und dessen Umgebung entwickeln. Dies können ampulläre Karzinome (Papillenkarcinome), Duodenalkarzinome, distale Gallengangskarzinome und Pankreaskopfkarcinome sein. Bis in die 90er Jahre hinein wurde die Rolle der chirurgischen Resektionsverfahren periampullärer Karzinome, insbesondere des Pankreaskopfkarcinoms, äußerst kritisch beurteilt, da ein schlechtes Überleben gehäuft mit einem hohen perioperativen Risiko vergesellschaftet war [78]. Rückläufige Morbiditäts- und Mortalitätsraten in den späten 80er und frühen 90er Jahren, sowie ein verbessertes Gesamtüberleben haben die Pankreatoduodenektomie bei Patienten mit resektablen Befund dann zu einem Therapiestandard werden lassen [4, 34, 79].

In dieser Arbeit wurden die Daten von 472 Patienten, die in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin zwischen 1993 und 2008 aufgrund eines periampullären Karzinoms operativ reseziert wurden, retrospektiv hinsichtlich klinisch-pathologischer Faktoren untersucht. Hierzu wurden neben den patientenbezogenen Merkmalen, vor allem auch histopathologische Aspekte berücksichtigt. Zudem wurden der postoperative Verlauf und das Überleben der Patienten untersucht. Ein wesentlicher Abschnitt der Arbeit widmete sich der Analyse potentieller Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben. Bei dieser Arbeit, die monozentrisch das Patientengut einer hochspezialisierten Klinik aufgearbeitet hat, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem Selektionsbias zu rechnen, unter anderem da Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden überhäufig an ein spezialisiertes Zentrum vermittelt werden. Die hier vorliegenden Ergebnisse sind zudem nur unter Berücksichtigung der angewandten Einschlusskriterien zur beurteilen und mit anderen Verläufen in der Literatur bei periampullären Karzinomen in Vergleich zu stellen.

5.1 Patientenmerkmale

Das Erkrankungsalter, des in dieser Arbeit betrachteten Patientenkollektivs, lag im Median bei 65 Jahren (Männer: 65 Jahre, Frauen: 67 Jahre) und lag damit unterhalb der Angaben großer, bevölkerungsbasierter Erhebungen (Männer: 69, Frauen: 76), die jedoch das Pankreaskarzinom im Allgemeinen beschreiben [1, 2]. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich Übereinstimmung dahingehend, dass das männliche

Geschlecht häufiger betroffen ist und früher erkrankt. Viele monozentrische Studien zeigten vergleichbare Altersangaben (65-69 Jahre) und Geschlechterverhältnisse (m/w 1:0,4-0,8) [80-84]. In den meisten Studien hatten Alter und Geschlecht keinen Einfluß auf das Überleben [3, 80, 84]. In dieser Untersuchung zeigte sich zwar, dass jüngere Patienten (≤ 65 Jahre zum OP-Zeitpunkt) ein signifikant längeres Überleben haben, dass das Alter in der multivariaten Analyse jedoch keinen unabhängigen Prognosefaktor abbildet. Im Gegensatz hierzu konnten Jarufe et al. an einer Serie von 251 Patienten zeigen, dass ein jüngeres Patientenalter (≤ 60 Jahre) der multivariaten Analyse nach signifikant ($p=0,010$) als negativer Prognosefaktor beschrieben werden kann [81].

Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes „periampulläres Karzinom“, lassen sich keine allgemeinen Aussagen zu Risikofaktoren treffen. Chronischer Nikotinabusus, Adipositas, Diabetes mellitus und Alkoholmissbrauch sind zwar als Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom beschrieben, können allerdings nicht zwangsläufig zur Erstellung eines Risikoprofils beim Papillenkarzinom oder distalen Gallengangskarzinom herangezogen werden [6]. An dem hier vorliegenden Patientenkollektiv konnten dennoch einige der bekannten Risikofaktoren nachvollzogen werden. 38,6% der Patienten waren Raucher und 25% gaben einen erhöhten Alkoholkonsum an. Es zeigte sich, dass sowohl Nikotin- als auch Alkoholabusus mit dem gehäuftem Auftreten postoperativer Komplikationen assoziiert sind. Der mediane Body-Mass-Index betrug $24,9\text{kg/m}^2$. Somit war ein Großteil des Kollektivs ($>50\%$) normalgewichtig. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit pathologisch erhöhtem BMI ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen hatten. Auf das Überleben hingegen hatte der BMI keinen Einfluß. In keiner der hier betrachteten monozentrischen Studien wurde der BMI als möglicher Prognosefaktor evaluiert [3, 5, 80-84]. Für einen geringen Prozentsatz der Pankreaskarzinome (5%) wird eine familiäre Genese angenommen [7]. Eine positive Familienanamnese bezüglich des Vorliegens einer Pankreaserkrankung konnte in nur 7% der Fälle nachvollzogen werden, wobei hier nicht zwischen chronischer Pankreatitis oder einem Malignom differenziert werden konnte.

Ein Großteil der Patienten (95,4%) hatte präoperative Beschwerden angegeben. Wobei Ikterus (87,9%), Schmerzen (30,9%), Völle- und Druckgefühl im Oberbauch (25,6%) und Gewichtsverlust (25,6%) als die typischen Beschwerden einer malignen Pankreaskopfraumforderung am häufigsten angegeben wurden [25, 82-84].

Der Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Symptoms vor OP lag im Median für alle Entitäten bei 41 Tagen und entspricht weitestgehend den Literaturangaben [84]. Dieses im Vergleich zu Pankreaskorpus- oder schwanzläsionen recht kurze Zeitintervall ist bedingt durch das frühe Auftreten eines malignen Verschlussikterus, der auf der Lagebeziehung der periampullären Tumore zum distalen Gallengang beruht [85].

Das Gros der Patienten (83,7%) hatte in der Anamnese von Vorerkrankungen zu berichten, wobei Erkrankungen des kardiovaskulären Systems die Spitzenstellung einnahmen. So gaben 46,9% einen arteriellen Hypertonus an, 30,6% berichteten von anderen kardialen Erkrankungen (Herzinsuffizienz etc.). Im Vergleich mit anderen Studien hatte dieses Kollektiv mit 7,5% eine niedrigere Diabetesrate [82, 84]. Vorerkrankungen im Allgemeinen konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht als Prognosefaktor für das Überleben von Patienten mit einem periampullären Karzinom evaluiert werden. Dies bestätigen auch die Daten von Hatzaras et al [83].

5.2 Diagnostik

Die hier durchgeführten bildgebenden Verfahren bilden den gesamten Kanon der für die Detektion einer periampullären Raumforderung relevanten Untersuchungsoptionen ab [26, 41]. Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes „periampulläres Karzinom“ unterscheiden sich die verschiedenen diagnostischen Maßnahmen hinsichtlich ihrer Sensitivität teils erheblich. Die in einer großen Metaanalyse beschriebene Sensitivität der Computertomographie von 91%, wurde nicht erreicht (76,2% für das Pankreaskopfkarzinom) [86]. Eine ERCP führte in 66,0% der Fälle zu einem positiven Tumornachweis. Aufgrund der Invasivität dieses Verfahrens verliert die rein diagnostische ERCP im Kontext der MRT/MRCP an Bedeutung [87]. Es ist Gegenstand kontroverser Diskussion ob eine präoperative Dekompression des Ductus choledochus routinemäßig erfolgen sollte [26]. Van der Gaag et al. zeigte, dass ein solches Vorgehen bei resektablem Befund mit ascendierender Cholangitis und erhöhter Morbidität assoziiert ist [31]. In der vorliegenden Studie zeigte sich keine ungünstige

Beeinflussung der intra- und postoperativen Komplikationsrate durch präoperative, endoskopische Interventionen.

Erhöhte Serumwerte des Tumormarkers CA 19-9 oder CEA können hinweisend sein auf einen malignen Prozess der periampullären Region, können ein Karzinom aber nicht beweisen oder ausschließen [88]. Das Tumorausmaß bzw. die Resektabilität lassen sich nicht an der Höhe des Tumormarkers feststellen [32, 89]. In dieser Arbeit hatten präoperativ 66,1% der getesteten Patienten einen erhöhten CA 19-9-Wert ($CA19-9 \geq 37U/l$) und 19,8% der getesteten Patienten erhöhte Plasmalevel für CEA ($CEA \geq 4,6U/l$) Die Höhe der Tumormarker war in dieser Arbeit nicht mit bestimmten Tumorstadien assoziiert. Zwar zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikant längeres Überleben der Gruppen mit normwertigen Plasmaleveln beider Tumormarker, in der multivariaten Analyse konnte weder das CA 19-9 noch das CEA als Prognosefaktor für das Überleben von Patienten mit einem periampullären Karzinom beschrieben werden, was dem Ergebnis anderer Autoren entspricht [83, 84, 90].

5.3 Tumormerkmale

Ob ein periampulläres Karzinom radikal und damit in kurativer Absicht entfernt werden kann, hängt zwangsläufig von der Tumorgröße, der Tumorart, der Infiltration benachbarter Strukturen, dem Nodalstatus und dem etwaigen Vorliegen von Fernmetastasen ab. Trotz modernster bildgebender Verfahren stellt sich das gesamte Ausmaß der Erkrankung für den Chirurgen oft erst intraoperativ dar.

Die Tumorgröße der für diese Arbeit betrachteten periampullären Karzinome lag im Median bei 2,6cm und ist damit mit den Angaben anderer Autoren gut vergleichbar (2,2 - 3,2cm) [3, 5, 80, 81, 83, 84, 90]. Die Pankreaskopfkarzinome mit einer medianen Größe von 3,0cm waren zum OP-Zeitpunkt bereits signifikant größer als die Papillinkarzinome oder die distalen Gallengangskarzinome. Auch andere Studien berichten von im Vergleich zu den anderen Entitäten signifikant größeren Pankreaskopfkarzinomen [5, 83, 90]. Viele Autoren haben in univariaten Analysen die Tumorgröße als signifikanten Faktor für das Überleben beschrieben [80, 81, 83, 84]. Auch in dieser Arbeit wurde aufgezeigt, dass Patienten mit einem periampullären Karzinom $\leq 2cm$ signifikant länger überleben, als solche mit größeren Tumoren. In der multivariaten Analyse konnte die Tumorgröße als Prognosefaktor für das Überleben von

Patienten mit periampullären Karzinomen nicht ermittelt werden. Dass die Tumorgröße als unabhängiger negativer Prediktor in einer multivariaten Analyse ermittelt werden kann, hat Chen et al. an einer Kohorte von 501 Patienten gezeigt [84].

In dieser Arbeit handelte es sich hinsichtlich der histologischen Entität bei 53,2% der Patienten um ein duktales Adenokarziom des Pankreaskopfes, bei 29,9% um ein Papillenkarzinom und bei 16,9% um ein distales Gallengangskarzinom. Diese Beobachtung deckt sich weitestgehend mit den Angaben anderer Autoren, obgleich eine beachtliche Streuung der jeweiligen Anteile festzustellen war (Pankreaskopfkarzinom: 34% - 73%, Papillenkarzinom: 11,5% - 24-5%, distales Gallengangskarzinom: 5,0% - 29,5%) [3, 5, 83, 90, 91]. Die unterschiedlichen Tumorentitäten zeigten einen signifikanten Unterschied im Überleben. Die schlechteste Prognose hatte dabei das periampulläre Karzinom vom Typ duktales Adenokarzinom des Pankreaskopfes mit einem medianen Überleben von 17,2 Monaten, welches im Bereich der in der Literatur angegebenen medianen Überlebenszeiten von 12,0 bis 20,6 Monaten liegt [5, 81, 84, 91]. Das beste Überleben zeigte das periampulläre Karzinom vom Typ Papillenkarzinom mit einem medianen Überleben von 31,9 Monaten, was sich ebenfalls mit den in der Literatur angegebenen Überlebenszeiten von 28,9 bis 51,4 Monaten deckt [5, 81, 84, 91]. Der univariaten Analyse nach beeinflusst die Diagnose (Pankreaskopfkarzinom vs. Papillenkarzinom) signifikant das Überleben, mit längerem Überleben des Papillenkarzinoms. Dies bestätigen auch andere, überwiegend monozentrische Studien [3, 5, 81, 83, 84, 90, 91]. In der multivariaten Analyse dieser Arbeit wurde die Tumorentität jedoch nicht als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben bei Patienten mit periampullären Karzinom identifiziert. Schmidt et al. zeigte an einer Kohorte von 501 Patienten, dass die Tumorentität dann als unabhängiger Prognosefaktor nach multivariater Analyse ermittelt werden kann, wenn das Pankreaskopfkarzinom als Gruppe gegen die anderen Entitäten verglichen wird [90]. Eine ganz andere Sichtweise bezüglich des Stichwortes Tumorentität entwarfen Schmuck et al., die die gemeinsamen Merkmale des Pankreaskopf- und distalen Gallengangskarzinoms wieder in den Fokus rückte und zwecks exakterer Definition die Subsummierung dieser vermeintlich verschiedenen Entitäten in einer Superfamilie pankreatobiliärer Tumore empfahl [92].

In einigen, das Pankreaskarzinom betreffenden Veröffentlichungen, wurde explizit die Tumorausdehnung (T), neben der Tumorgröße, untersucht und in Übereinstimmung

mit dieser Studie in der univariaten Analyse, nicht aber in der multivariaten, als Prognosefaktor identifiziert [60, 61].

Knapp zwei Drittel (65,5%) aller periampullären Karzinome dieser Studie hatten zum OP-Zeitpunkt bereits einen positiven Nodalstatus (N1). Andere Studien berichten von 29-67% [3, 5, 80, 81, 83, 84, 91, 93]. Über drei Viertel der hier betrachteten Patienten mit einem Pankreaskopfkarcinom hatten bereits Lymphknotenmetastasen und hatten damit signifikant häufiger einen positiven Nodalstatus als Patienten mit einem Papillenkarzinom oder einem distalen Gallengangskarcinom. Andere Studien belegen ebenfalls einen vergleichbar hohen Anteil lymphknotenpositiver Pankreaskopfkarcinome (60,0-74,0%) [5, 81, 83, 90, 93]. Hatzaras et al. berichtet im Gegensatz zu den anderen Autoren ebenfalls von einem überhäufigen, positiven Nodalstatus des Pankreaskopfkarcinoms im Vergleich mit den anderen Entitäten [83]. Konsens herrscht in der Literatur dahingehend, dass der Nodalstatus einen wichtigen Prognosefaktor darstellt, jedoch nicht immer einen unabhängigen [3, 5, 80, 81, 83, 84, 90, 91, 93]. In der vorliegenden Arbeit ließ sich zwar der Überlebensvorteil der Patienten mit negativem Nodalstatus nachvollziehen, jedoch nicht als unabhängiger Prognosefaktor nach multivariater Analyse etablieren.

5,7% der Patienten hatten zum OP-Zeitpunkt Fernmetastasen (M1). Da diese Metastasen erst intraoperativ festgestellt und vom Operateur jeweils als resektabel eingestuft wurden, fand eine Berücksichtigung dieser Patienten im Rahmen dieser Studie statt. In einigen wenigen anderen Arbeiten wurde ebenfalls eine geringe Anzahl (1-6,2% des Gesamtkollektivs) an Patienten mit Fernmetastasen betrachtet [84, 91, 93]. Erwartungsgemäß war das mediane Überleben der Patienten mit Metastasen mit 8 Monaten deutlich kürzer als das Überleben der Patienten ohne Metastasen, welches im Median 22,1 Monate betrug. Wie auch die Studie von Gleisner et al. zeigt, kann die Indikationsstellung zur Pankreatoduodenektomie beim metastasierten, periampullären Karzinoms kritisch gesehen werden, da ein radikaler Therapieansatz für einen Großteil der Patienten kein Langzeitüberleben bedeutet [94].

Auf der anderen Seite kann ein zunehmendes Verständnis für die histologische Heterogenität der Tumorentität Papillenkarzinom zu einem anderen Blickwinkel hinsichtlich der Therapieplanung auch metastasierter Karzinome führen [95]. Insbesondere für den intestinalen Typus lassen sich immunzytologische, phäno- und genotypische Vergleiche zum kolorektalen Karzinom ableiten, die zum einen einen

neoadjuvanten Therapieansatz in Aussicht stellen und zum anderen möglicherweise auch operative Prozeduren bei metastasiertem Tumor in kurativer Intention rechtfertigen [95]. Aber auch in Hinblick auf die Therapie lokal fortgeschrittener oder hepatisch metastasierter Pankreaskopfkarzinome zeichnet sich ein Paradigmenwechsel ab. Galt bei fortgeschrittenem Tumorleiden bei dieser Entität die palliative Chemotherapie mit Gemcitabine als Therapie der ersten Wahl, konnte kürzlich gezeigt, dass nach individuell abgestimmter Therapiestratifizierung eine zytoreduktive Operation gefolgt von einer palliativen Chemotherapie dann prognostisch günstiger für den Patienten ausfällt im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie, wenn in einer M1-Situation hinsichtlich der lokalen Radikalität ein R0-Status erreicht werden kann [96]. Selbst für die Patienten mit makroskopisch nachvollziehbarem Tumorrest (R2) ohne Metastasierung nach zytoreduktiver Chirurgie gefolgt von einer Chemotherapie ließ sich eine günstigere Prognose aufzeigen, als für die Vergleichsgruppe der primär chemotherapierten Patienten.

Die UICC-Klassifikation fasst die Tumormerkmale Tumorausdehnung (T), Lymphknotenmetastasierung (N) und Fernmetastasierung (M) zusammen und erlaubt eine Stadieneinteilung nach Schweregrad der Tumorerkrankung [97]. Mit 61,9% kam das Stadium II (a+b) am häufigsten vor und liegt damit im Bereich anderer Veröffentlichungen (55,7-66,0%) [84, 91]. Je höher das UICC-Stadium war, desto kürzer war das mediane Überleben. Der Unterschied in der Überlebenschance zwischen den einzelnen Stadien war überwiegend signifikant. Insgesamt spielt der potentielle Prognosefaktor „UICC-Stadium“ in der periampulläre Karzinom betreffenden Literatur jedoch eine untergeordnete Rolle. In dieser Arbeit wurde die Überlebenschance zwar signifikant durch das UICC-Tumorstadium beeinflusst. Es stellte jedoch nach der multivariaten Analyse keinen unabhängigen Prognosefaktor dar. Dies bestätigte auch die Arbeit von Chen et al. [84].

Mit 4,7% G1-Tumoren und 53,5% G2-Tumoren liegt der Anteil gut bzw. moderat differenzierter Tumore in dieser Arbeit deutlich unter bzw. im unteren Bereich der Angaben anderer Autoren (G1: 11-28%, G2: 39,7-74,5%) [68, 80, 84, 91, 98]. Der Anteil der schlecht differenzierten Tumoren (G3) liegt mit 41,4% über den Literaturangaben (G3: 12,3 - 32,0%) [3, 80, 81, 83, 84, 91, 98]. In der Studie von van Geenen et al. (204 Patienten) liegt der Anteil der schlecht differenzierten Tumoren sogar bei 47,5% [68].

Das mediane Überleben für Patienten mit G2-Tumoren betrug 22,4 und für G3-Tumoren 15,7 Monate und liegt im Bereich der Literaturangaben (G2: 17,5 - 29,4 Monate; G3: 6-16,8 Monate) [68, 81, 91, 98]. In der vorliegenden Arbeit betrug das mediane Überleben der Patienten mit einem G1-Tumor 103,5 Monate und lag damit deutlich über den Literaturangaben (30-65,8 Monate) [68, 81, 91, 98]. Der Differenzierungsgrad des Tumors hatte signifikanten Einfluss auf die Überlebenschancen und wurde in der multivariaten Analyse dieser Studie als unabhängiger negativer Prognosefaktor ermittelt. Viele andere Autoren haben die elementare Bedeutung des Differenzierungsgrades als unabhängigen Prognosefaktor ebenfalls herausgestellt [3, 68, 81, 84, 98]. In anderen Publikationen hatte der Differenzierungsgrad des Tumors keinen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenschancen [5, 83, 90, 91].

Das Ziel der kurativen chirurgischen Therapie ist die sowohl makroskopische als auch mikroskopische komplette Tumorentfernung (R0-Resektion). Die vollständige Tumorentfernung (R0) konnte in knapp 80% der Fälle erreicht werden. Von einem ähnlichen Ergebnis zwischen 65,0% und 87,0% berichten zahlreiche Arbeitsgruppen [3, 68, 81, 83, 84, 90, 91, 93, 98]. Patienten mit einem Papillenkarzinom konnten mit 91,1% signifikant häufiger R0-reseziert werden, als solche mit einem distalen Gallengangskarzinom (83,5%) oder einem duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfes (71,3%). Auch andere Studien belegen eine deutlich bessere Resektionsrate für ampulläre Karzinome (89%-100%) gegenüber den distalen Gallengangskarzinomen (59,0%-93,0%) und den duktalem Adenokarzinomen des Pankreaskopfes (57,0%-82,0%) [5, 68, 81, 83, 90, 93]. Vergleichbar mit den Literaturangaben hatten die Patienten mit R0-Status in dieser Studie ein mehr als doppelt so langes medianes Überleben (24,2 Monate) als Patienten mit R1- Situation (11,7 Monate) oder makroskopischen Tumorrest (R2: 8,4 Monate medianes Überleben) [80, 81, 91, 93, 98]. Die Bedeutung des R-Status als unabhängiger Prognosefaktor wird in der Literatur uneinheitlich bewertet. Nur wenige Veröffentlichungen konnten in ihren multivariaten Analysen aufzeigen, dass der R-Status als wesentlicher, unabhängiger Prognosefaktor anzusehen ist [3, 68, 84]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich der Resektionsstatus in der univariaten Analyse als prognosebeeinflussend, jedoch nicht in der multivariaten Analyse.

5.4 Therapiemerkmale

Die chirurgische Resektion des periampullären Karzinoms stellt nach wie vor den einzigen kurativ intendierten Therapieansatz bei dieser Erkrankung dar. Dabei ist die Pankreatikoduodenektomie das entscheidende chirurgische Verfahren. Nach der Einführung der pyloruserhaltenden Pankreatikoduodenektomie (PPPD) durch Traverso und Longmire in den späten 70er Jahren zeigte sich, dass durch die Schonung des Pylorus postoperative Probleme wie Gewichtsverlust, Schleimhautulzerationen im Anastomosenbereich und Dumpingsyndrome günstig beeinflusst wurden [99-102]. Zudem vereinfachte das Belassen des Pylorus die Operationstechnik, was zu kürzeren OP-Zeiten und geringerem intraoperativen Blutverlust führte [100]. Über 60% der Patienten dieser Untersuchung wurden mit einer PPPD versorgt. In vielen anderen monozentrischen und retrospektiven Untersuchungen liegt der PPPD-Anteil noch höher bei 72%-82% [68, 81, 91, 93]. Die Operationsmethode stellte sich in der univariaten Analyse, nicht jedoch in der multivariaten Analyse, als prognosebeeinflussend heraus. Patienten, die mit einer PPPD versorgt wurden, hatten ein signifikant längeres Überleben, als solche nach einer Kausch-Whipple-OP. Dies liegt vermutlich daran, dass Patienten mit der prognostisch günstigeren Diagnose Papillenkarzinom signifikant häufiger im Sinne einer PPPD operiert und dass Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskopfkarcinom eher nach Kausch-Whipple operiert wurden. In der Mehrzahl der Studien hat die Eingriffsart keinen Einfluß auf die Prognose [5, 81, 84, 103].

Dass die PPPD mit einer kürzeren OP-Dauer und geringerem Blutverlust assoziiert ist wie in dieser Studie, zeigen diverse Metaanalysen [45, 104, 105]. Die mediane Operationsdauer von 338 Minuten lag im Bereich der Angaben anderer Autoren (306-420 Minuten) [5, 84, 90, 104]. Mit einem intraoperativem Blutverlust im Median von 600ml liegt das Ergebnis unterhalb der Angaben anderer Publikationen, die von Verlusten zwischen 750ml bis 1300ml im Median berichten [5, 84, 90, 104]. In dieser Arbeit wurden eine längere OP-Dauer und ein erhöhter Blutverlust der univariaten Analyse nach als das Überleben ungünstig beeinflussende Faktoren identifiziert. In der multivariaten Analyse wurden beide Faktoren nicht als prognosebeeinflussend evaluiert. In der Literatur zeichnet sich hinsichtlich der Eignung dieser beiden Merkmale als Prognosefaktoren ein uneinheitliches Bild ab. Während die OP-Dauer durchweg als nicht einflussnehmend auf die Prognose bewertet wird [5, 84], ermittelten Schmidt et al.

bei der Untersuchung eines 516 Patienten umfassenden Kollektivs einen erhöhten Blutverlust als unabhängigen negativen Prediktor nach multivariater Analyse [90].

Die postoperative Morbiditätsrate lag in dieser Arbeit bei 38,9% und ist damit vergleichbar den Angaben anderer Autoren mit ähnlich konfigurierten Patientenkollektiven (33,1%-52,0%) [5, 68, 81-84, 91]. In der vorliegenden Analyse wurden nicht nur die postoperativen Komplikationen der ersten 30 Tage erfasst, sondern die des gesamten stationären Aufenthalts. Es zeigte sich, dass das Auftreten postoperativer Komplikationen einen ungünstigen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat. So betrug das mediane Überleben der Patienten ohne Komplikationen 24 Monate, das der mit Komplikationen 15,2 Monate. In der multivariaten Analyse konnte das Auftreten von postoperativen Komplikationen als unabhängiger, negativer Prognosefaktor ermittelt werden. In anderen retrospektiven Analysen mit Kollektivgrößen zwischen 148 und 501 Patienten wurde das Ausbleiben postoperativer Komplikationen ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor ermittelt [82, 84, 91].

Die Rate an operativen Revisionen betrug 15,1% und lag damit im Bereich der Angaben aus zwei anderen Publikationen, bei denen die maximale Rate mit 17,1% angegeben wurde [5, 103]. In dieser Arbeit hatten Patienten ohne Notwendigkeit zur Revisionsoperation eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit, jedoch ist dieser Faktor nicht unabhängig und daher auch in der Literatur nicht als solcher abgebildet.

Durch eine zunehmende Zentrumserfahrung und Konzentrierung der Pankreaschirurgie in High-Volume-Krankenhäusern konnte in den letzten Jahren eine Senkung der perioperativen Mortalität unter 5% erreicht werden [40, 62]. Dies bestätigen zahlreiche weitere Studien mit Mortalitätsraten zwischen 1,5% und 4,3% [68, 83, 91, 93, 98, 104]. Wenige Publikationen berichten von höheren Mortalitätsraten, so Yeo et al. mit 5,4% aus dem Jahr 1998 und Tran et al. mit 5,3% aus dem Jahr 2004 [5, 103]. In dieser Arbeit lag die perioperative Mortalitätsrate bei 2,3%.

Die mediane Liegezeit auf der Intensivstation betrug 3 Tage, die mediane Krankenhausverweildauer 16 Tage. Die Dauer des intensivstationären Aufenthalts ließ sich nur eingeschränkt mit anderen Studien vergleichen, da den Publikationen diesbezüglich nur wenig genaue Angaben zu entnehmen waren. Wagner et al. berichteten von einer kürzeren Liegezeit auf der Intensivstation von 2 Tagen, Berberat et al. sogar von einer medianen Liegezeit von nur einem Tag [43, 82]. Hinsichtlich der

Krankenhausverweildauer berichteten andere Autoren von medianen Liegezeiten zwischen 16 und 26 Tagen [5, 68, 82, 84, 103]. Ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation führte in dieser Arbeit in der univariaten Analyse zu einer signifikanten Beeinflussung der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht jedoch in der Analyse unabhängiger Prognosefaktoren. Wagner et al. berichteten, dass die Prognose von einer längeren Krankenhausverweildauer, nicht jedoch durch einen verlängerten intensivstationären Aufenthalt beeinflusst wird [43].

7. Literaturverzeichnis

1. Boyle, P. and B. Levin, *World cancer report 2008*, WHO, Editor. 2008, International Agency for Research on Cancer. p. 512.
2. Husmann, G., P. Kaatsch, A. Katalinic, J. Bertz, J. Haberland, K. Kraywinkel, and U. Wolf, *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe*. 2010, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin.
3. Riall, T.S., J.L. Cameron, K.D. Lillemoe, J.M. Winter, K.A. Campbell, R.H. Hruban, D. Chang, and C.J. Yeo, *Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up*. *Surgery*, 2006. **140**(5): p. 764-72.
4. Yeo, C.J., J.L. Cameron, T.A. Sohn, K.D. Lillemoe, H.A. Pitt, M.A. Talamini, R.H. Hruban, S.E. Ord, P.K. Sauter, J. Coleman, M.L. Zahurak, L.B. Grochow, and R.A. Abrams, *Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes*. *Ann Surg*, 1997. **226**(3): p. 248-57; discussion 257-60.
5. Yeo, C.J., T.A. Sohn, J.L. Cameron, R.H. Hruban, K.D. Lillemoe, and H.A. Pitt, *Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors*. *Ann Surg*, 1998. **227**(6): p. 821-31.
6. Michaud, D.S., *Epidemiology of pancreatic cancer*. *Minerva Chir*, 2004. **59**(2): p. 99-111.
7. Bartsch, D.K., R. Kress, M. Sina-Frey, R. Grutzmann, B. Gerdes, C. Pilarsky, J.W. Heise, K.M. Schulte, M. Colombo-Benkmann, C. Schleicher, H. Witzigmann, O. Pridohl, M.B. Ghadimi, O. Horstmann, W. von Bernstorff, L. Jochimsen, J. Schmidt, S. Eisold, L. Estevez-Schwarz, S.A. Hahn, K. Schulmann, W. Bock, T.M. Gress, N. Zugel, K. Breitschaft, K. Prenzel, H. Messmann, E. Endlicher, M. Schneider, A. Ziegler, W. Schmiegel, H. Schafer, M. Rothmund, and H. Rieder, *Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany*. *Int J Cancer*, 2004. **110**(6): p. 902-6.
8. Jarnagin, W.R., *Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts*. *Semin Surg Oncol*, 2000. **19**(2): p. 156-76.
9. Broome, U., R. Olsson, L. Loof, G. Bodemar, R. Hultcrantz, A. Danielsson, H. Prytz, H. Sandberg-Gertzen, S. Wallerstedt, and G. Lindberg, *Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis*. *Gut*, 1996. **38**(4): p. 610-5.
10. Vogt, D.P., *Current management of cholangiocarcinoma*. *Oncology (Williston Park)*, 1988. **2**(6): p. 37-44, 54.
11. Stolte, M. and C. Pscherer, *Adenoma-carcinoma sequence in the papilla of Vater*. *Scand J Gastroenterol*, 1996. **31**(4): p. 376-82.
12. Bjork, J., H. Akerbrant, L. Iselius, A. Bergman, Y. Engwall, J. Wahlstrom, T. Martinsson, M. Nordling, and R. Hultcrantz, *Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations*. *Gastroenterology*, 2001. **121**(5): p. 1127-35.
13. Relles, D., J. Baek, A. Witkiewicz and C.J. Yeo, *Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases*. *J Gastrointest Surg*. **14**(6): p. 1052-61.

14. Romiti, A., V. Barucca, A. Zullo, I. Sarcina, R. Di Rocco, C. D'Antonio, M. Latorre, and P. Marchetti, *Tumors of ampulla of Vater: A case series and review of chemotherapy options*. World J Gastrointest Oncol. **4**(3): p. 60-7.
15. Klöppel, G., E. Solcia and D.S. Longnecker, *Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas*. World Health Organisation, International Histological Classification of Tumours, Second Edition Berlin: Springer, 1996.
16. Hruban, R.H., N.V. Adsay, J. Albores-Saavedra, C. Compton, E.S. Garrett, S.N. Goodman, S.E. Kern, D.S. Klimstra, G. Kloppel, D.S. Longnecker, J. Luttges, and G.J. Offerhaus, *Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(5): p. 579-86.
17. Vincent, A., J. Herman, R. Schulick, R.H. Hruban, and M. Goggins, *Pancreatic cancer*. Lancet. **378**(9791): p. 607-20.
18. Klöppel, G., R.H. Hruban, D.S. Longnecker, G. Adler, and S.E. Kern, *Ductal adenocarcinoma of the pancreas*, in *Pathology and Genetics of tumours of the Digestive System, WHO-Classification of Tumours.*, S.R. Hamilton and L.A. Aaltonen, Editors. 2000, IARC Press: Lyon. p. 221-230.
19. Weinbren, K. and S.S. Mutum, *Pathological aspects of cholangiocarcinoma*. J Pathol, 1983. **139**(2): p. 217-38.
20. Shimada, H., S. Niimoto, A. Matsuba, G. Nakagawara, M. Kobayashi, and S. Tsuchiya, *The infiltration of bile duct carcinoma along the bile duct wall*. Int Surg, 1988. **73**(2): p. 87-90.
21. Yamaguchi, K. and M. Enjoji, *Carcinoma of the ampulla of vater. A clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma*. Cancer, 1987. **59**(3): p. 506-15.
22. Kimura, W., N. Futakawa, S. Yamagata, Y. Wada, A. Kuroda, T. Muto, and Y. Esaki, *Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater*. Jpn J Cancer Res, 1994. **85**(2): p. 161-6.
23. Fischer, H.P. and H. Zhou, *Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2004. **11**(5): p. 301-9.
24. Wittekind C and Meyer HJ, eds. *TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage*. 2010. 116-125.
25. Myatra, S., J.V. Divatia, B. Jibhkate, G.S. Barreto, and S.V. Shrikhande, *Preoperative assessment and optimization in periampullary and pancreatic cancer*. Indian J Cancer. **48**(1): p. 86-93.
26. Li, D., K. Xie, R. Wolff and J.L. Abbruzzese, *Pancreatic cancer*. Lancet, 2004. **363**(9414): p. 1049-57.
27. Balci, N.C. and R.C. Semelka, *Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma*. Eur J Radiol, 2001. **38**(2): p. 105-12.
28. Romagnuolo, J., M. Bardou, E. Rahme, L. Joseph, C. Reinhold, and A.N. Barkun, *Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease*. Ann Intern Med, 2003. **139**(7): p. 547-57.

29. Tomazic, A. and V. Pegan, *Preoperative staging of periampullar cancer with US, CT, EUS and CA 19-9*. Hepatogastroenterology, 2000. **47**(34): p. 1135-7.
30. Mertz, H.R., P. Sechopoulos, D. Delbeke and S.D. Leach, *EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma*. Gastrointest Endosc, 2000. **52**(3): p. 367-71.
31. van der Gaag, N.A., E.A. Rauws, C.H. van Eijck, M.J. Bruno, E. van der Harst, F.J. Kubben, J.J. Gerritsen, J.W. Greve, M.F. Gerhards, I.H. de Hingh, J.H. Klinkenbijn, C.Y. Nio, S.M. de Castro, O.R. Busch, T.M. van Gulik, P.M. Bossuyt, and D.J. Gouma, *Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas*. N Engl J Med. **362**(2): p. 129-37.
32. Adler, G., T. Seufferlein, S.C. Bischoff, H.J. Brambs, S. Feuerbach, G. Grabenbauer, S. Hahn, V. Heinemann, W. Hohenberger, J.M. Langrehr, M.P. Lutz, O. Micke, H. Neuhaus, P. Neuhaus, H. Oettle, P.M. Schlag, R. Schmid, W. Schmiegel, K. Schlottmann, J. Werner, B. Wiedenmann, and I. Kopp, [*S3-Guidelines "Exocrine pancreatic cancer" 2007*]. Z Gastroenterol, 2007. **45**(6): p. 487-523.
33. Shoup, M., C. Winston, M.F. Brennan, D. Bassman, and K.C. Conlon, *Is there a role for staging laparoscopy in patients with locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma?* J Gastrointest Surg, 2004. **8**(8): p. 1068-71.
34. Cameron, J.L., H.A. Pitt, C.J. Yeo, K.D. Lillemoe, H.S. Kaufman, and J. Coleman, *One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality*. Ann Surg, 1993. **217**(5): p. 430-5; discussion 435-8.
35. Crist, D.W. and J.L. Cameron, *The current status of the Whipple operation for periampullary carcinoma*. Adv Surg, 1992. **25**: p. 21-49.
36. Whipple, A.O., W.B. Parsons and C.R. Mullins, *Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater*. Ann Surg, 1935. **102**(4): p. 763-79.
37. Lillemoe, K.D., *Current management of pancreatic carcinoma*. Ann Surg, 1995. **221**(2): p. 133-48.
38. Grace, P.A., H.A. Pitt and W.P. Longmire, *Pylorus preserving pancreatoduodenectomy: an overview*. Br J Surg, 1990. **77**(9): p. 968-74.
39. Pitt, H.A. and P.A. Grace, *Cancer of the pancreas. Pylorus-preserving resection of the pancreas*. Baillieres Clin Gastroenterol, 1990. **4**(4): p. 917-30.
40. Keck, T., F. Makowiec, U. Adam and U.T. Hopt, [*Does hospital volume have influence on the results of pancreatic surgery?*]. Zentralbl Chir, 2007. **132**(1): p. 26-31.
41. Freelove, R. and A.D. Walling, *Pancreatic cancer: diagnosis and management*. Am Fam Physician, 2006. **73**(3): p. 485-92.
42. Reissfelder, C., M. Koch, M.W. Buchler and J. Weitz, [*Pancreatic carcinoma*]. Chirurg, 2007. **78**(11): p. 1059-71; quiz 1072.
43. Wagner, M., C. Redaelli, M. Lietz, C.A. Seiler, H. Friess, and M.W. Buchler, *Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma*. Br J Surg, 2004. **91**(5): p. 586-94.
44. Weitz, J., M. Koch, J. Kleeff, M.W. Muller, J. Schmidt, H. Friess, and M.W. Buchler, [*Kausch-Whipple pancreaticoduodenectomy. Technique and results*]. Chirurg, 2004. **75**(11): p. 1113-9.

45. Diener, M.K., H.P. Knaebel, C. Heukauffer, G. Antes, M.W. Buchler, and C.M. Seiler, *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): p. 187-200.
46. Fitzmaurice, C., C.M. Seiler, M.W. Buchler and M.K. Diener, [*Survival, mortality and quality of life after pylorus-preserving or classical Whipple operation. A systematic review with meta-analysis*]. *Chirurg*. **81**(5): p. 454-71.
47. Stein, A., D. Arnold, J. Bridgewater, D. Goldstein, L.H. Jensen, H.J. Klumpen, A.W. Lohse, B. Nashan, J. Primrose, S. Schrum, J. Shannon, E. Vettorazzi, and H. Wege, *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial*. *BMC Cancer*. **15**: p. 564.
48. Robert, P.E., C. Leux, M. Ouaiissi, M. Miguët, F. Paye, A. Merdrignac, J.R. Delpero, L. Schwarz, N. Carrere, F. Muscari, B. Gayet, D. Dussart, A. Hamy, and N. Regenet, *Predictors of long-term survival following resection for ampullary carcinoma: a large retrospective French multicentric study*. *Pancreas*. **43**(5): p. 692-7.
49. Burris, H.A., 3rd, M.J. Moore, J. Andersen, M.R. Green, M.L. Rothenberg, M.R. Modiano, M.C. Cripps, R.K. Portenoy, A.M. Storniolo, P. Tarassoff, R. Nelson, F.A. Dorr, C.D. Stephens, and D.D. Von Hoff, *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(6): p. 2403-13.
50. Mazhar, D., J. Stebbing and M. Bower, *Chemotherapy for advanced cholangiocarcinoma: what is standard treatment?* *Future Oncol*, 2006. **2**(4): p. 509-14.
51. Sarmiento, J.M., D.M. Nagomey, M.G. Sarr and M.B. Farnell, *Periampullary cancers: are there differences?* *Surg Clin North Am*, 2001. **81**(3): p. 543-55.
52. Schiebler, T.H. and W. Schmidt, eds. *Anatomie*. Vol. 8. 1999, Springer: Berlin. 546-550.
53. Androulakis, J., G.L. Colborn, P.N. Skandalakis, L.J. Skandalakis, and J.E. Skandalakis, *Embryologic and anatomic basis of duodenal surgery*. *Surg Clin North Am*, 2000. **80**(1): p. 171-99.
54. Hermanek, P., S. Riedl and M. Büchler, *Maligne Tumoren des Pankreas*, in *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II.*, P. Neuhaus and C. Wittekind, Editors. 2007, Springer: Berlin. p. 235-351.
55. Jemal, A., R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, J. Xu, T. Murray, and M.J. Thun, *Cancer statistics, 2008*. *CA Cancer J Clin*, 2008. **58**(2): p. 71-96.
56. Geer, R.J. and M.F. Brennan, *Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma*. *Am J Surg*, 1993. **165**(1): p. 68-72; discussion 72-3.
57. Nakeeb, A., H.A. Pitt, T.A. Sohn, J. Coleman, R.A. Abrams, S. Piantadosi, R.H. Hruban, K.D. Lillemoe, C.J. Yeo, and J.L. Cameron, *Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors*. *Ann Surg*, 1996. **224**(4): p. 463-73; discussion 473-5.

58. Talamini, M.A., R.C. Moesinger, H.A. Pitt, T.A. Sohn, R.H. Hruban, K.D. Lillemoe, C.J. Yeo, and J.L. Cameron, *Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience*. *Ann Surg*, 1997. **225**(5): p. 590-9; discussion 599-600.
59. Sohn, T.A., K.D. Lillemoe, J.L. Cameron, H.A. Pitt, H.S. Kaufman, R.H. Hruban, and C.J. Yeo, *Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival*. *J Gastrointest Surg*, 1998. **2**(1): p. 79-87.
60. Richter, A., M. Niedergethmann, J.W. Sturm, D. Lorenz, S. Post, and M. Trede, *Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience*. *World J Surg*, 2003. **27**(3): p. 324-9.
61. Schnelldorfer, T., A.L. Ware, M.G. Sarr, T.C. Smyrk, L. Zhang, R. Qin, R.E. Gullerud, J.H. Donohue, D.M. Nagorney, and M.B. Farnell, *Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible?* *Ann Surg*, 2008. **247**(3): p. 456-62.
62. Garcea, G., A.R. Dennison, C.J. Pattenden, C.P. Neal, C.D. Sutton, and D.P. Berry, *Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature*. *JOP*, 2008. **9**(2): p. 99-132.
63. Benassai, G., M. Mastroilli, G. Quarto, A. Cappiello, U. Giani, P. Forestieri, and F. Mazzeo, *Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas*. *J Surg Oncol*, 2000. **73**(4): p. 212-8.
64. Raut, C.P., J.F. Tseng, C.C. Sun, H. Wang, R.A. Wolff, C.H. Crane, R. Hwang, J.N. Vauthey, E.K. Abdalla, J.E. Lee, P.W. Pisters, and D.B. Evans, *Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma*. *Ann Surg*, 2007. **246**(1): p. 52-60.
65. Butturini, G., D.D. Stocken, M.N. Wenthe, H. Jeekel, J.H. Klinkenbijn, K.E. Bakkevold, T. Takada, H. Amano, C. Dervenis, C. Bassi, M.W. Buchler, and J.P. Neoptolemos, *Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Surg*, 2008. **143**(1): p. 75-83; discussion 83.
66. Nagakawa, T., H. Sanada, M. Inagaki, J. Sugama, K. Ueno, I. Konishi, T. Ohta, M. Kayahara, and H. Kitagawa, *Long-term survivors after resection of carcinoma of the head of the pancreas: significance of histologically curative resection*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2004. **11**(6): p. 402-8.
67. Sohn, T.A., C.J. Yeo, J.L. Cameron, L. Koniaris, S. Kaushal, R.A. Abrams, P.K. Sauter, J. Coleman, R.H. Hruban, and K.D. Lillemoe, *Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators*. *J Gastrointest Surg*, 2000. **4**(6): p. 567-79.
68. van Geenen, R.C., T.M. van Gulik, G.J. Offerhaus, L.T. de Wit, O.R. Busch, H. Obertop, and D.J. Gouma, *Survival after pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: an update*. *Eur J Surg Oncol*, 2001. **27**(6): p. 549-57.
69. Harnden, P., M.D. Shelley, H. Clements, B. Coles, R.S. Tyndale-Biscoe, B. Naylor, and M.D. Mason, *The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review*. *Cancer*, 2007. **109**(1): p. 13-24.

70. Scartozzi, M., E. Galizia, L. Verdecchia, R. Berardi, F. Graziano, V. Catalano, P. Giordani, D. Mari, R.R. Silva, C. Marmorale, C. Zingaretti, and S. Cascinu, *Lymphatic, blood vessel and perineural invasion identifies early-stage high-risk radically resected gastric cancer patients*. Br J Cancer, 2006. **95**(4): p. 445-9.
71. Cetintas, S.K., M. Kurt, L. Ozkan, K. Engin, S. Gokgoz, and I. Tasdelen, *Factors influencing axillary node metastasis in breast cancer*. Tumori, 2006. **92**(5): p. 416-22.
72. van Roest, M.H., A.S. Gouw, P.M. Peeters, R.J. Porte, M.J. Slooff, V. Fidler, and K.P. de Jong, *Results of pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary adenocarcinoma: perineural growth more important prognostic factor than tumor localization*. Ann Surg, 2008. **248**(1): p. 97-103.
73. Schwarz, R.E. and H. Keny, *Preoperative platelet count predicts survival after resection of periampullary adenocarcinoma*. Hepatogastroenterology, 2001. **48**(41): p. 1493-8.
74. Garcea, G., N. Ladwa, C.P. Neal, M.S. Metcalfe, A.R. Dennison, and D.P. Berry, *Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma*. World J Surg. **35**(4): p. 868-72.
75. Li, Y., M. Bhuiyan, V.K. Vaitkevicius and F.H. Sarkar, *Structural alteration of p53 protein correlated to survival in patients with pancreatic adenocarcinoma*. Pancreas, 1999. **18**(1): p. 104-10.
76. Rugge, M., F. Sonogo, F. Sessa, G. Leandro, C. Capella, C. Sperti, C. Pasquali, F. Di Mario, S. Pedrazzoli, and V. Ninfo, *Nuclear DNA content and pathology in radically treated pancreatic carcinoma. The prognostic significance of DNA ploidy, histology and nuclear grade*. Cancer, 1996. **77**(3): p. 459-66.
77. Maatta, M., Y. Soini, A. Liakka and H. Autio-Harminen, *Differential expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and membrane type 1-MMP in hepatocellular and pancreatic adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical prognosis*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(7): p. 2726-34.
78. Gudjonsson, B., *Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting*. J Am Coll Surg, 1995. **181**(6): p. 483-503.
79. Crist, D.W., J.V. Sitzmann and J.L. Cameron, *Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure*. Ann Surg, 1987. **206**(3): p. 358-65.
80. Chen, J.W., M. Bhandari, D.S. Astill, T.G. Wilson, L. Kow, M. Brooke-Smith, J. Toouli, and R.T. Padbury, *Predicting patient survival after pancreaticoduodenectomy for malignancy: histopathological criteria based on perineural infiltration and lymphovascular invasion*. HPB (Oxford). **12**(2): p. 101-8.
81. Jarufe, N.P., C. Coldham, A.D. Mayer, D.F. Mirza, J.A. Buckels, and S.R. Bramhall, *Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region*. Dig Surg, 2004. **21**(3): p. 202-9.
82. Berberat, P.O., B.M. Kunzli, A. Gulbinas, T. Ramanauskas, J. Kleeff, M.W. Muller, M. Wagner, H. Friess, and M.W. Buchler, *An audit of outcomes of a series of periampullary carcinomas*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(2): p. 187-91.

83. Hatzaras, I., N. George, P. Muscarella, W.S. Melvin, E.C. Ellison, and M. Bloomston, *Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy*. *Ann Surg Oncol*. **17**(4): p. 991-7.
84. Chen, S.C., Y.M. Shyr and S.E. Wang, *Longterm survival after pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinomas*. *HPB (Oxford)*. **15**(12): p. 951-7.
85. Goh, B.K., Y.M. Tan, P.C. Cheow, Y.F. Chung, P.K. Chow, W.K. Wong, and L.L. Ooi, *Outcome of distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma*. *Dig Surg*, 2008. **25**(1): p. 32-8.
86. Bipat, S., S.S. Phoa, O.M. van Delden, P.M. Bossuyt, D.J. Gouma, J.S. Lameris, and J. Stoker, *Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis*. *J Comput Assist Tomogr*, 2005. **29**(4): p. 438-45.
87. Bahra, M., D. Jacob, J.M. Langrehr, U.P. Neumann, and P. Neuhaus, *Carcinoma of the distal and middle bile duct: surgical results, prognostic factors, and long-term follow-up*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008. **15**(5): p. 501-7.
88. Fong, Z.V. and J.M. Winter, *Biomarkers in pancreatic cancer: diagnostic, prognostic, and predictive*. *Cancer J*. **18**(6): p. 530-8.
89. Zhang, S., Y.M. Wang, C.D. Sun, Y. Lu, and L.Q. Wu, *Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(23): p. 3750-3.
90. Schmidt, C.M., E.S. Powell, C.T. Yiannoutsos, T.J. Howard, E.A. Wiebke, C.A. Wiesenauer, J.A. Baumgardner, O.W. Cummings, L.E. Jacobson, T.A. Broadie, D.F. Canal, R.J. Goulet, Jr., E.A. Curie, H. Cardenas, J.M. Watkins, P.J. Loehrer, K.D. Lillemoe, and J.A. Madura, *Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients*. *Arch Surg*, 2004. **139**(7): p. 718-25; discussion 725-7.
91. Cho, J.Y., H.S. Han, Y.S. Yoon, D.W. Hwang, K. Jung, and Y.K. Kim, *Postoperative complications influence prognosis and recurrence patterns in periampullary cancer*. *World J Surg*. **37**(9): p. 2234-41.
92. Schmuck, R.B., C.V. de Carvalho-Fischer, C. Neumann, J. Pratschke, and M. Bahra, *Distal bile duct carcinomas and pancreatic ductal adenocarcinomas: postulating a common tumor entity*. *Cancer Med*. **5**(1): p. 88-99.
93. Bronsert, P., I. Kohler, M. Werner, F. Makowiec, S. Kuesters, J. Hoepfner, U.T. Hopt, T. Keck, D. Bausch, and U.F. Wellner, *Intestinal-type of differentiation predicts favourable overall survival: confirmatory clinicopathological analysis of 198 periampullary adenocarcinomas of pancreatic, biliary, ampullary and duodenal origin*. *BMC Cancer*. **13**: p. 428.
94. Gleisner, A.L., L. Assumpcao, J.L. Cameron, C.L. Wolfgang, M.A. Choti, J.M. Herman, R.D. Schulick, and T.M. Pawlik, *Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?* *Cancer*, 2007. **110**(11): p. 2484-92.
95. Kohler, I., D. Jacob, J. Budzies, A. Lehmann, W. Weichert, S. Schulz, P. Neuhaus, and C. Rocken, *Phenotypic and genotypic characterization of carcinomas of the papilla of Vater has prognostic and putative therapeutic implications*. *Am J Clin Pathol*. **135**(2): p. 202-11.

96. Bahra, M., J. Pratschke, F. Klein, P. Neuhaus, S. Boas-Knoop, G. Puhl, T. Denecke, J.R. Pullankavumkal, M. Sinn, H. Riess, and U. Pelzer, *Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy*. *Pancreas*. **44**(6): p. 930-6.
97. Wittekind C, Meyer HJ and B. F, *TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage*. 2002: p. 86-88.
98. Bouvet, M., R.A. Gamagami, E.A. Gilpin, O. Romeo, A. Sasson, D.W. Easter, and A.R. Moossa, *Factors influencing survival after resection for periampullary neoplasms*. *Am J Surg*, 2000. **180**(1): p. 13-7.
99. Traverso, L.W., *The pylorus preserving Whipple procedure for the treatment of chronic pancreatitis*. *Swiss Surg*, 2000. **6**(5): p. 259-63.
100. Traverso, L.W. and W.P. Longmire, Jr., *Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation*. *Ann Surg*, 1980. **192**(3): p. 306-10.
101. Kobayashi, I., M. Miyachi, M. Kanai, M. Nagino, S. Kondo, J. Kamiya, M. Nakao, N. Hayakawa, and Y. Nimura, *Different gastric emptying of solid and liquid meals after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy*. *Br J Surg*, 1998. **85**(7): p. 927-30.
102. Traverso, L.W. and W.P. Longmire, Jr., *Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy*. *Surg Gynecol Obstet*, 1978. **146**(6): p. 959-62.
103. Tran, K.T., H.G. Smeenk, C.H. van Eijck, G. Kazemier, W.C. Hop, J.W. Greve, O.T. Terpstra, J.A. Zijlstra, P. Klinkert, and H. Jeekel, *Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors*. *Ann Surg*, 2004. **240**(5): p. 738-45.
104. Karanicolas, P.J., E. Davies, R. Kunz, M. Briel, H.P. Koka, D.M. Payne, S.E. Smith, H.P. Hsu, P.W. Lin, C. Bloechle, K.J. Paquet, and G.H. Guyatt, *The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(6): p. 1825-34.
105. Diener, M.K., C. Fitzmaurice, G. Schwarzer, C.M. Seiler, G. Antes, H.P. Knaebel, and M.W. Buchler, *Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma*. *Cochrane Database Syst Rev*, (5): p. CD006053.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christian Brokat, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Chirurgische Ergebnisse, Prognosefaktoren und Langzeitverlauf periampullärer Karzinome* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Lebenslauf

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

Danksagung

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei Herrn Prof. Dr. Marcus Bahra für seine anhaltende Unterstützung, Motivation und Betreuung beim Erstellen dieser Arbeit. Für die zeitaufwendige, mehrjährige Begleitung gilt ihm mein besonderer Dank.

Bedanken möchte ich mich zudem auch ganz besonders bei meiner gesamten Familie. Insbesondere meine Frau Maike hat es immer wieder zu verstehen gewusst, mich zu ermuntern und aufzubauen, und hat somit einen erheblichen Anteil am Abschluss dieser Arbeit. Auch meinen Eltern Ingo und Helga danke ich sehr. Sie haben mir den Weg zum und durch das Medizinstudium geebnet und sind ohnehin in allen Lebensbelangen verlässliche Unterstützer und Ratgeber.