



UNIVERSITÄT ULM

Kerstin Tripp-Friedrich

Diagnostik, Therapie und Prognose seltener Pankreastumoren

Tripp-Friedrich, Kerstin:

Diagnostik, Therapie und Prognose seltener Pankreastumoren

Ulm, Universität Ulm, Diss., 2002

***Vollständiger Abdruck der von der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Zahnmedizin (Dr. med. dent.) genehmigten Dissertation.***

Amtierender Dekan: Prof. Dr. R. Marre

1. Berichterstatter: PD Dr. M. Siech

2. Berichterstatter: Prof. Görich

Tag der Promotion: 16 Mai 2002



Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

**Meiner Tochter
Mijke**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einteilung der Pankreastumoren	1
1.1.1	Die Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren	2
1.1.2	Die Klassifikation der endokrinen Pankreastumoren	4
1.2	Epidemiologie der Pankreastumoren.....	6
1.3	Verlaufsformen und Komplikationen der verschiedenen seltenen Pankreastumoren.....	7
1.3.1	Muzinöses Zystadenom	8
1.3.2	Seröses Zystadenom.....	8
1.3.3	Muzinöses Zystadenokarzinom	9
1.3.4	Neuroendokrine Tumoren des Pankreas	9
1.4	Fragestellung	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Datenerfassung.....	19
2.2	Patientengut.....	19
2.2.1	Anamnese.....	20
2.2.2	Diagnosenstellung.....	20
2.2.3	Operative Behandlung	21
2.2.4	Histologie.....	22
2.2.5	Späterhebung.....	23
2.3	Statistische Analyse von Patientendaten	23
2.4	Fehlerdiskussion.....	24
3	Ergebnisse	27
3.1	Patientengut.....	27
3.2	Anamnesedaten	29
3.3	Diagnostik	30
3.3.1	Labordiagnostik	31
3.3.2	Bildgebende Diagnostik.....	35
3.4	Operative Behandlung.....	40
3.4.1	Vorbehandlung.....	40
3.4.2	Operative Behandlung	41
3.5	Späterhebung.....	46
3.5.1	Derzeitige Beschwerden	46
3.5.2	Arbeitsfähigkeit.....	48

4	Diskussion.....	55
4.1	Zystadenokarzinom.....	55
4.2	Muzinöses Zystadenom.....	59
4.3	Seröses Zystadenom	60
4.4	Neuroendokrine Tumoren.....	61
4.4.1	Insulinom	61
4.4.2	Gastrinom	63
4.4.3	Glukagonom	64
4.4.4	Somatostatinom	65
4.4.5	Karzinoid	66
4.4.6	Non-funktionelle Tumoren.....	66
5	Zusammenfassung.....	69
	Literaturverzeichnis	71
	Danksagung	83
	Index	85

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropic hormone
APUD	Amine precursor uptake and decarboxylating
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomografie
DEPKR	Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopancreatografie
FNP	Feinnadelpunktion
IPMT	Intraduktaler papillär-muzinöser Tumor
MEA	Multiple endocrine adenomatosis
MEN	Multiple endocrine neoplasia
MSH	Melanocyte-stimulating hormone
PET	Protonenemissionstomografie
PL	Probelaaparotomie
PP	Pankreatic polypeptide
PP-Whipple	Pylorus-preserving-Whipple
U/l	Internationale Einheiten pro Liter
VIP	Vasoactive intestinale peptide
WDHA	Watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria
WDHH	Watery diarrhea, hypokalemia and hypochlorhydria
WHO	World-Health-Organization
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1:	Histologische WHO-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren.....	3
Tabelle 2:	Klassifikation der endokrinen Pankreastumoren	6
Tabelle 3:	Verteilung der Geschlechter bei den verschiedenen Pankreastumoren	28
Tabelle 4:	Altersverteilung der Patienten bei den verschiedenen Pankreastumoren	28
Tabelle 5:	Anamnesedaten bei den verschiedenen Tumorerkrankungen.....	30
Tabelle 6:	Präoperative Labordiagnostik für die Tumormarker CEA und CA 19-9, bei 47 von 102 Patienten durchgeführt	32
Tabelle 7:	Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion. Präoperativ bei 87 und postoperativ bei 59 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt	33
Tabelle 8:	Untersuchung der endokrinen Pankreasfunktion. Die Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus wurde gestellt, wenn der Nüchtern-Blutzuckerwert über 120 mg% oder unter Belastung über 200 mg% lag. Diese Untersuchung wurde präoperativ bei 87 und postoperativ bei 59 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt. Bei der Späterhebung entsprechen 100% 94 Patienten.....	34
Tabelle 9:	Untersuchung der endokrinen Pankreasfunktion. Diese Untersuchung wurde präoperativ bei 87 und postoperativ bei 59 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt	35
Tabelle 10:	Präoperative diagnostische Untersuchungen der verschiedenen Tumorarten. Angabe der Anzahl der durchgeführten Untersuchungen und des positiven Ergebnisses bei Tumorverdacht	37
Tabelle 11:	CT-Tumordurchmesser-Untersuchung bei den verschiedenen Pankreastumoren. Ein Computertomogramm wurde bei 100 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt	38
Tabelle 12:	ERCP-Untersuchung des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus von 83 der insgesamt 102 Patienten.....	39
Tabelle 13:	Angiografische Untersuchung der Venen und Arterien. Diese Untersuchung wurde bei 86 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt	40
Tabelle 14:	Die Verteilung der verschiedenen Operationsarten bei den Pankreastumoren....	42
Tabelle 15:	Tumorlokalisation bei den verschiedenen Pankreastumoren.....	43
Tabelle 16:	Untersuchung der operativen Radikalität.....	44
Tabelle 17:	Untersuchung des histologischen Differenzierungsgrades der verschiedenen Pankreastumoren.....	44
Tabelle 18:	Festgestellte Metastasenbildung bei präoperativen Untersuchungen der 102 Patienten und bei den 94 Patienten der Späterhebung	45
Tabelle 19:	Untersuchung der postoperativen Komplikationen.....	46
Tabelle 20:	Späterhebung über die seltenen Pankreastumoren.....	48
Tabelle 21:	Postoperative Erhebung über die arbeitsfähigen bzw. berenteten Patienten (n = 77)	49

Tabelle 22: Untersuchung der unterschiedlichen Operationsarten beim muzinösen Zystadenom (n = 15).....	50
Tabelle 23: Untersuchung der unterschiedlichen Operationsarten beim serösen Zystadenom (n = 19).....	51
Tabelle 24: Untersuchung der unterschiedlichen Operationsarten beim Zystadeno-Karzinom (n = 16).....	52
Tabelle 25: Untersuchung der unterschiedlichen Operationsarten bei den neuroendokrinen Tumoren (n = 37).....	53
Abbildung 1: Seröse Zystadenome	11
Abbildung 2: Geschlossenes (a) und geöffnetes (b) Präparat eines Karzinoids	12
Abbildung 3: Überlebenszeitdiagramm für Patienten mit Zystadeno-Karzinom	54
Abbildung 4: Überlebenszeitdiagramm für Patienten mit neuroendokrinen Tumor	54

1 Einleitung

Die geschätzte Zahl jährlich an Krebs erkrankender Menschen in Deutschland (ohne nichtmelanotischen Hautkrebs) lag 1993 bei insgesamt 336.100 Patienten, davon 162.900 Männer und 173.200 Frauen (69). Die angenommene Zahl für an einem Pankreaskarzinom Erkrankender in Deutschland lag 1993 bei 10.300 Menschen, die sich auf 4.700 Männer und 5.600 Frauen verteilen (69). 1996 verstarben allein in Deutschland 11.075 Menschen (5.135 Männer und 5.940 Frauen) wegen eines Pankreaskarzinoms (70). Weltweit wird diese Zahl auf etwa 20.000 Menschen geschätzt (12).

Bei ca. 81% aller Pankreastumoren handelt es sich um Adenokarzinome duktales Ursprungs (35, 51). Acinuszell-Karzinome sind mit einer Auftrittshäufigkeit von 13% die zweithäufigsten Tumoren des Pankreas (51). Das Zystadenom dagegen macht nur 10-15% aller zystischen Neoplasien aus, und ca. 1% der muzinösen Zystadenome entarten zu malignen Zystadenokarzinomen (5, 76, 13, 14, 40, 54).

Bis 1985 waren in der Literatur nur 300 Zystadenome und 100 Zystadenokarzinome bekannt (61). In New Orleans traten innerhalb von 27 Jahren nur elf Zystadenome und zwei Zystadenokarzinome auf (49). Von 1983 bis 1998 sind an der chirurgischen Abteilung der Universität in Ulm 102 Patienten mit einem seltenen Pankreastumor behandelt worden. Somit kann erstmals untersucht werden, wie sich diese Tumoren klinisch darstellen und welche Therapien geeignet erscheinen.

1.1 Einteilung der Pankreastumoren

In den folgenden Kapiteln - besonders in den Abschnitten 1.3.1 bis 1.3.4.7 - werden die wichtigsten seltenen Pankreastumoren genauer dargestellt und der derzeitige Stand der Wissenschaft bei diesen Adenomen und Karzinomen näher beschrieben.

Es gibt bei den Pankreastumoren zwei grosse Hauptgruppen, die unterschieden werden in *exokrine* und *endokrine* Tumoren. Bei den *exokrinen* Tumoren des Pankreas existiert seit 1996 eine anerkannte Einteilung durch die WHO (38). Im Kapitel 1.1.1 wird diese Klassifikation näher beschrieben. Eine eindeutige Einteilung der zweiten Gruppe, der

endokrinen Pankreastumoren, gestaltet sich schwieriger, da lange Zeit keine einheitliche Lehrmeinung existierte. Erst seit 1997 wurde ein Klassifikationsschema für diese Tumoren durch Solcia E aufgestellt (67). Auf dieses wird im Kapitel 1.1.2 genauer eingegangen.

1.1.1 Die Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren

Die histologische Klassifizierung der exokrinen Pankreastumoren wird von Klöppel G. 1996 und von Solcia E. 1997 folgendermassen vorgenommen (38, 67):

Tabelle 1: Histologische WHO-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren

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

1.1.2 Die Klassifikation der endokrinen Pankreastumoren

Eine vergleichbare detaillierte Einteilung und Klassifizierung der endokrinen Pankreastumoren existierte wie schon in Kapitel 1.1 erwähnt wurde lange Zeit nicht.

Bis 1972 unterschied man nur zwischen Beta- und Non-beta-Zell-Tumoren (25). Heute ist die Entwicklung und das Wissen über Struktur, Physiologie und Pathologie der endokrinen Neoplasien so weit fortgeschritten, dass eine weitaus genauere Einteilung möglich ist. Es können zwei Hauptgruppen unterschieden werden: *funktionelle* und *non-funktionelle* endokrine Tumoren. Man unterscheidet bei den funktionellen Tumoren nach den klinischen Symptomen und der Hormonproduktion (25). Deshalb erhalten diese ihren Namen aufgrund des Haupthormones, das gebildet wird. Es ist aber möglich, dass mehrere Hormone von demselben Tumor gebildet werden (40-70%) (1, 36). In diesem Fall wird der Tumor nach dem Hormon benannt, welches für das klinische Symptom/Syndrom verantwortlich ist. Allerdings ist oft eine eindeutige Zuordnung nicht möglich (85, 57, 37).

Wenn nun mehrere endokrine Tumoren in verschiedenen Organen gefunden werden, die verschiedene Hormone produzieren, wird diese Gesamtheit als MEN-Syndrom (*multiple endocrine neoplasia*) oder MEA-Syndrom (*multiple endocrine adenomatosis*) bezeichnet (8, 82). Dabei werden zwei Formen unterschieden: MEN Typ I mit überwiegender Proliferation von Pankreasinseln, Duodenum, Hypophyse und Epithelkörperchen und MEN Typ II als Kombination von medullärem Schilddrüsenkarzinom (C-Zellen und Nebenschilddrüsen), Phäochromozytom und Epithelkörperchenadenom (82, 63, 41). Aufgrund der neuen Erkenntnisse der letzten Jahre und der Identifizierung des *mu*-Gens und RET-Protoonkogens als MEN-I- bzw. MEN-II-Gen, können Genträger durch eine Keimbahn-DNS-Analyse identifiziert werden und somit sporadische von familiär auftretenden Tumoren abgegrenzt werden (41). Bei 82% der Patienten mit dem MEN-I-Syndrom wurde bei der Autopsie ein endokriner Pankreastumor gefunden (1). 25% der Patienten mit einem Gastrinom zeigen auch das MEN-I-Syndrom (16). In 30-40% der Fälle ist das MEN-I-Syndrom mit dem Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) (vgl. Kapitel 1.3.4) vergesellschaftet (74, 21, 41). Das familiäre MEN-I wird auch als Wermer-Syndrom von den selteneren sporadischen Fällen abgegrenzt (82). Bis heute sind über vierzig Familien mit MEA Typ I bekannt (82). Das MEN-IIa (Sipple-Syndrom) beinhaltet zusätzlich das Auftreten von medullären Schilddrüsenkarzinomen, Phäochromozytomen sowie einer Nebenschilddrüsenhyperplasie oder -adenomatose (28, 41). Das MEN-IIb

(Mucosal-neuroma-, Gorlin- oder Wagenmann-Froboese-Syndrom) beinhaltet diesselben Neoplasien und ist mit multiplen mucosalen Neuromen, evtl. mit einer intestinalen Ganglioneuromatose und anderen phänotypischen Auffälligkeiten verbunden (28, 41). Allerdings ist das Auftreten dieses Syndroms mit 15% wesentlich seltener als das des MEN-IIa-Syndroms mit 85% aller MEN-II-Syndrome (28).

1983 wurde von Griffiths et al. die Definition eines MEN-III-Syndroms vorgenommen: Hierbei sind uni- oder bilaterale Phäochromozytome mit Duodenalkarzinoiden assoziiert. Besteht zusätzlich eine Neurofibromatose Recklinghausen, so liegt ein MEN-IIIa-Syndrom vor, besteht hingegen ein Hippel-Lindau-Syndrom, dann handelt es sich um ein MEN-IIIb-Syndrom (28).

Dem APUD-System (*amine precursor uptake and decarboxylating*) wird eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des MEN-Syndroms zugeschrieben. Es beschreibt die Fähigkeit der Zellen, Vorläufer von Aminosäuren aufzunehmen, zu decarboxylieren, sowie Peptide daraus zu synthetisieren und in Granula zu speichern (28, 22). Zu diesem System gehören ca. 40 Zellarten: die Polypeptid freisetzenden A-like- und G-Zellen des Magens, die duodenalen S- und D-Zellen, die intestinale EG-Zelle, die medullären und paragangliären Zellen, die ACTH-(*adrenocorticotropic hormone*) und MSH-produzierenden Zellen (*melanocyte-stimulating hormone*) der Hypophyse, die parafollikulären Thyroid-Zellen und alle pankreatischen Inselzellen (45).

Erst 1997 erfolgte eine Klassifikation dieser Tumoren durch Solcia E (siehe Tabelle 2). Er unterteilt die Tumoren in vier Hauptgruppen: *benigne*, *grenzwertige* (mit unsicherem malignen Potential), *geringgradig maligne* und *hochgradig maligne* Tumoren. Zu den benignen Tumoren gehören das gut differenzierte Adenom, das Insulinom und das non-funktionelle Adenom. Die zweite Hauptgruppe beinhaltet den gut differenzierten nicht-angioinvasiven Tumor, den non-funktionellen Tumor, das Insulinom, Gastrinom, Vipom, Glukagonom, Somatostatinom und andere. Geringgradig maligne Tumoren sind wiederum der gut differenzierte nicht-angioinvasive Tumor, das Insulinom, Gastrinom, Vipom, Glukagonom, Somatostatinom, der non-funktionelle Tumor sowie andere Neoplasien. Zu den hochgradig malignen Tumoren gehört das kaum differenzierte Karzinom wie z.B. das Kleinzellkarzinom. Diese Tumoren können funktioneller oder non-funktioneller Art sein.

Tabelle 2: Klassifikation der endokrinen Pankreastumoren

benigne	grenzwertige	geringgradig maligne	hochgradig maligne
gut differenziertes Adenom	gut differenzierter nicht-angioinvasiver Tumor	gut differenzierter nicht-angioinvasiver Tumor	kaum differenziertes Karzinom (z.B. Kleinzellkarzinom): <ul style="list-style-type: none"> • funktionel • non-funktionel
non-funktionelles Adenom	non-funktionellen Tumor	non-funktioneller Tumor	
Insulinom	Insulinom	Insulinom	
	Gastrinom	Gastrinom	
	Vipom	Vipom	
	Glukagonom	Glukagonom	
	Somatostatinom	Somatostatinom	
	Andere	Andere	

1.2 Epidemiologie der Pankreastumoren

Das duktales Pankreaskarzinom steht an fünfter Stelle aller Krebserkrankungen bei Männern und an sechster Stelle bei Frauen (4). In den letzten vierzig Jahren war ein bis zu dreifaches Ansteigen der Inzidenzraten zu verzeichnen (4). Das Adenokarzinom des Pankreas stellt inzwischen die fünfthäufigste Todesursache an Krebserkrankungen in den USA und in westeuropäischen Ländern dar (59). Die westlichen Industrieländer weisen dabei, verglichen mit Afrika, Asien und Südamerika, eine höhere Erkrankungsrate auf. In der Mortalitätsstatistik steht das Pankreaskarzinom an fünfter Stelle der durch Krebs bedingten Todesfälle nach dem Lungen-, Mamma-, Colon-, und Prostatakarzinom (4). Die höchsten Inzidenz- und Mortalitätsraten weisen schwarze US-Bürger bzw. Bürgerinnen mit 11,6/100.000 und 9,8/100.000 auf. Bei weissen US-Bürgern/-innen betragen diese Raten 8,5/100.000 bzw. 8,2/100.000. Die Bundesrepublik Deutschland liegt mit einer Inzidenz von 8,2/100.000 und einer Mortalität von 10,4/100.000 der männlichen Einwohner gegenüber einer Mortalität von 6,2/100.000 der weiblichen Einwohner im letzten Drittel der Statistiken (2, 4). Das Erkrankungsrisiko der Männer zu den Frauen verhält sich 1,5-2,4:1 (2).

In Finnland wurde eine Zunahme dieser Neoplasien registriert, welche sich aber nur auf die ländlichen Gebiete bezog, während die Zahl in den Städten konstant geblieben war (34). Für Japan wird eine Erhöhung der Inzidenzrate um 400% beschrieben (2).

Im Gegensatz zu den allgemeinen epidemiologischen Untersuchungen hat Klöppel G. von 1966 bis 1976 eine Patientenstudie mit 124 Patienten durchgeführt, wobei er bei ca. der Hälfte der Patienten eine jahrelange Raucheranamnese erheben konnte. Es hat sich gezeigt, dass ein Nikotinabusus das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, erhöhen könnte. Dabei gelten die Nitrosamine, die im Zigarettenrauch nachgewiesen sind, als Karzinogen (34). Im Tierversuch konnten durch exogene Zuführung von Nitrosaminen dem Menschen vergleichbare Pankreaskarzinome erzeugt werden (34).

Ein Diabetes mellitus wird meist erst mit der Entwicklung eines Pankreaskarzinomes manifest und gilt deshalb als typisches Begleitsymptom (34, 4). Die Voraussetzung dafür ist meist eine schwere sekundäre obstruktive Pankreatitis (ca. 20%) (34). Es wurden aber schon höhere Mortalitätsraten bei Pankreaskrebs unter Diabetikern beobachtet. Dabei wurde festgestellt, dass sich das Risiko, an einem Pankreastumor zu erkranken, für Diabetikerinnen um das 1,8fache erhöht. Ausserdem treten bei beiden Geschlechtern häufiger duktale Hyperplasien auf (4).

Allerdings lässt sich weder zur akuten noch zur chronischen Pankreatitis eine Korrelation feststellen. Bei der hereditären, chronisch-kalzifizierenden Pankreatitis ist eine leichte Erhöhung der Inzidenz gegeben (4).

1.3 Verlaufsformen und Komplikationen der verschiedenen seltenen Pankreastumoren

Die Inzidenz und Mortalität für die seltenen Pankreastumoren wie das Zystadenom, Zystadenokarzinom und die verschiedenen endokrinen Tumoren variieren für jede einzelne Neoplasie und können deshalb nicht so pauschal dargestellt werden wie dies für andere exokrine Pankreastumoren (Adenokarzinome duktalem Ursprungs) möglich ist. Ausserdem kann eine vergleichbar ausführliche Besprechung der seltenen Tumoren nicht vorgenommen werden, da viele Einzelheiten über diese Pankreaskarzinome noch nicht bekannt sind.

Bei den endokrinen Tumoren ist es nicht möglich, einen eindeutigen Verlauf dieser unterschiedlichen Erkrankungen festzulegen, da jeder Tumor eine eigene Symptomatik bzw. ein eigenes Syndrom für sich beansprucht. In den nachfolgenden Abschnitten wird der derzeitige Wissensstand bei den selten auftretenden Adenomen und Karzinomen des Pankreas dargestellt.

1.3.1 Muzinöses Zystadenom

Das muzinöse Zystadenom wurde früher als makrozystisches Adenom bezeichnet (44, 64, 47). Es repräsentiert 1-2% aller exokrinen Tumoren des Pankreas (47) und ca. 10% aller zystischen Pankreasprozesse (40, 14, 84, 56, 44). Es erkranken eher jüngere Patienten im Alter von vierzig bis sechzig Jahren an diesem Tumor (9). Ausserdem ist das weibliche Geschlecht zehn Mal mehr vom Zystadenom betroffen als das männliche (40, 84, 36, 5). Es erkranken vier mal mehr Weisse als Schwarze an diesem Tumor (71). Da Zystadenome sehr langsam wachsen, können sie über Jahre hinweg unerkant bleiben (71, 84). Viele Adenome werden als Pankreaspseudozysten falsch diagnostiziert (37%) (5, 54, 43), deshalb ist eine genaue histologische Untersuchung unerlässlich (54, 43). Ausserdem können bei den muzinösen Zystadenomen benigne und maligne Areale eng nebeneinander liegen, was ebenso zu einer falschen Diagnose führen kann, wenn der histologische Befund ungenau ist (8). Ein wichtiges Unterscheidungskriterium von Zystadenomen und Pankreaspseudozysten ist ihre Flüssigkeit. Das Sekret der Pankreaspseudozyste enthält im Gegensatz zum Zystadenom Enzyme (49). Muzinöse Zystadenome können, wenn sie lange genug unerkant geblieben sind, entarten (1%) und in Zystadenokarzinome „übergehen“ (muzinöse Neoplasie/muzinöses Zystadenokarzinom) (84, 66, 54, 8, 9).

1.3.2 Seröses Zystadenom

Für die Ätiologie des serösen Zystadenoms gilt dasselbe wie für den muzinösen Tumor (siehe Kapitel 1.3.1). Das seröse Zystadenom (siehe Abbildung 1) wurde früher auch mikrozystisches Adenom oder glykogenreiches Zystadenom genannt (44, 64, 47). Die Hauptlokalisation dieser Adenome befindet sich zu 50% im Pankreaskopf (5). Es erkranken mehr Frauen an einem solchen Tumor als Männer (5). Obwohl seröse Zystadenome im Allgemeinen als benigne galten, gab es bisher einen in der Literatur

beschriebenen Fall, wo ein seröses Zystadenom in ein malignes seröses Zystadenokarzinom entartet war (47). In der vorliegenden Arbeit werden zwei Fälle von serösen Zystadenokarzinomen behandelt. In der neuen WHO-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren von Klöppel G. wird das seröse Zystadenokarzinom erstmals als maligner Tumor erwähnt.

1.3.3 Muzinöses Zystadenokarzinom

Das Zystadenokarzinom ist makroskopisch und auch symptomatisch nicht von einem Zystadenomen zu unterscheiden (49). Zystadenokarzinome machen nur 1% aller pankreatischen Malignome aus und gelten deshalb als Rarität (71, 40, 35, 61). Es gibt keinen Hinweis für ein Entstehen dieses Pankreastumors als Folge einer chronischen Pankreatitis (49). In der Untersuchung von Strodel W.E. sind Patienten im Alter von 20 bis 82 Jahren betroffen (71). Das Durchschnittsalter beträgt 60 Jahre (71). Das Verhältnis von Frauen zu Männern ist hier 3:1 (71, 47, 5). An Zystadenokarzinomen erkranken sechs mal mehr Weiße als Schwarze (9). Die fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei 68% (40, 47, 84,). Kann der Tumor nicht kurativ entfernt werden, so beträgt die fünf-Jahres-Überlebensrate ca. 14% (47, 61). Patienten mit einem Zystadenokarzinom haben also im Vergleich zu Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom eine weitaus bessere Prognose (61, 71, 47). Dies liegt vor allem daran, dass Zystadenokarzinome langsam wachsen und erst spät metastasieren (47).

1.3.4 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Neuroendokrine Tumoren sind sehr selten vorkommende Neoplasien. So fallen 1-1,5 Fälle pro 100.000 der gesamten Bevölkerung auf diese seltenen Karzinome (25, 11). Closset et al. beschreibt ihr Auftreten geringer als 0,5% aller Pankreastumoren. Als Synonym für „neuroendokriner Tumor“ werden auch „Inselzelltumor“, „karzinoider Inselzelltumor“, „Nesidioblastom“ („Nesidioblastosen“: Aussprossungen endokriner Zellen aus Pankreasgängen) (81); und „APUDom“ gebraucht (25). Es gibt verschiedene klinische Hinweise auf einen neuroendokrinen Tumor, die allerdings sehr allgemein sind. Zu diesen Symptomen zählen Hypoglykämie, peptische Ulzerationen, Dermatosen, Diarrhoe, Diabetes mellitus, Flush, Gallenblasenerkrankungen (z.B. Lithiasis), Hypercalciämie und

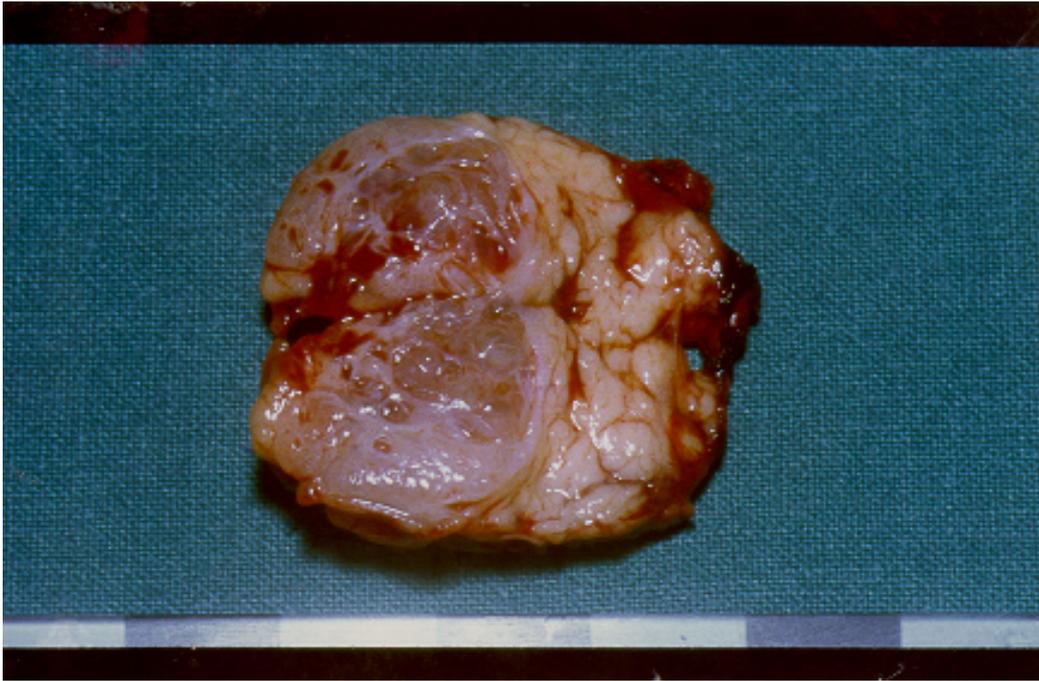
Einleitung

Hypokaliämie (28). Die hormonelle Aktivität aller endokrinen Pankreastumoren liegt zwischen 60% und 85% (73). Diese hormonell aktiven und funktionelle Neoplasien zeigen klinische Syndrome wie z.B. Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) und Verner-Morrison-Syndrom (WDHA: *watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria* oder WDHH: *watery diarrhea, hypokalemia and hypochlorhydria*) (73, 24, 10, 41). 90% aller Erkrankungen, die das WDHA-Syndrom verursachen, befinden sich im Pankreas (29).

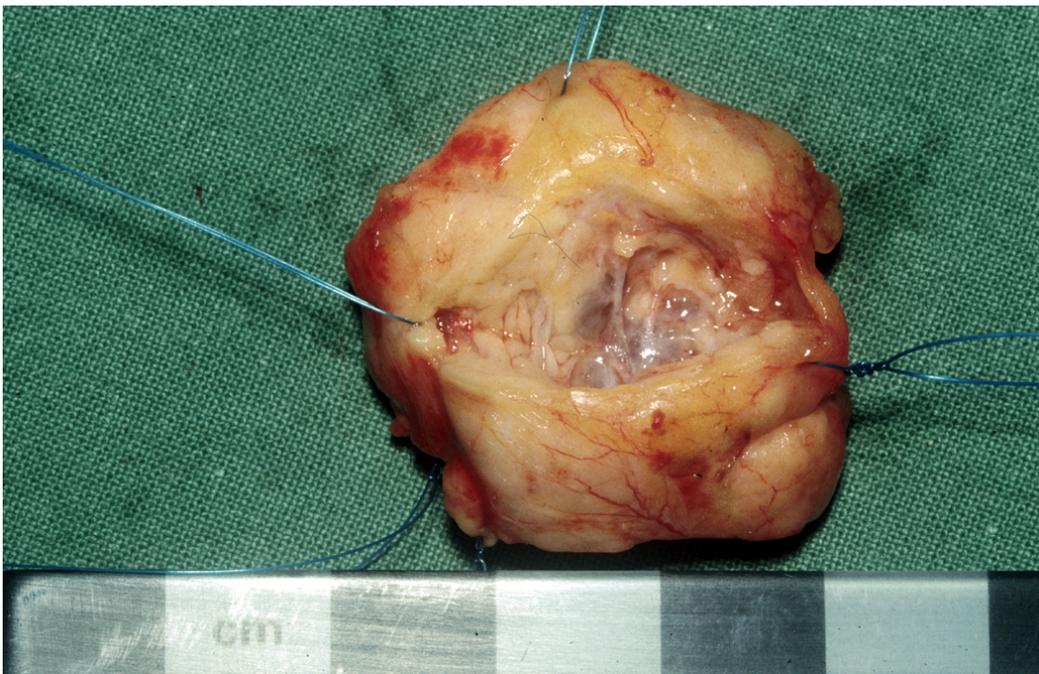
Das Zollinger-Ellison-Syndrom ist gekennzeichnet durch (29, 28, 22):

- heftige ulzeröse Diathesen und hohe Magensäureproduktion,
- schnelle wiederkehrende peptische Ulzerationen trotz angemessener medizinischer oder operativer Behandlung und
- einen Non-beta-Zell-Tumor des Pankreas.

Es ist durchaus möglich, dass das ZES mehrere Jahre benötigt, um sich zu entwickeln (29).



a)



b)

Abbildung 1: Seröse Zystadenome

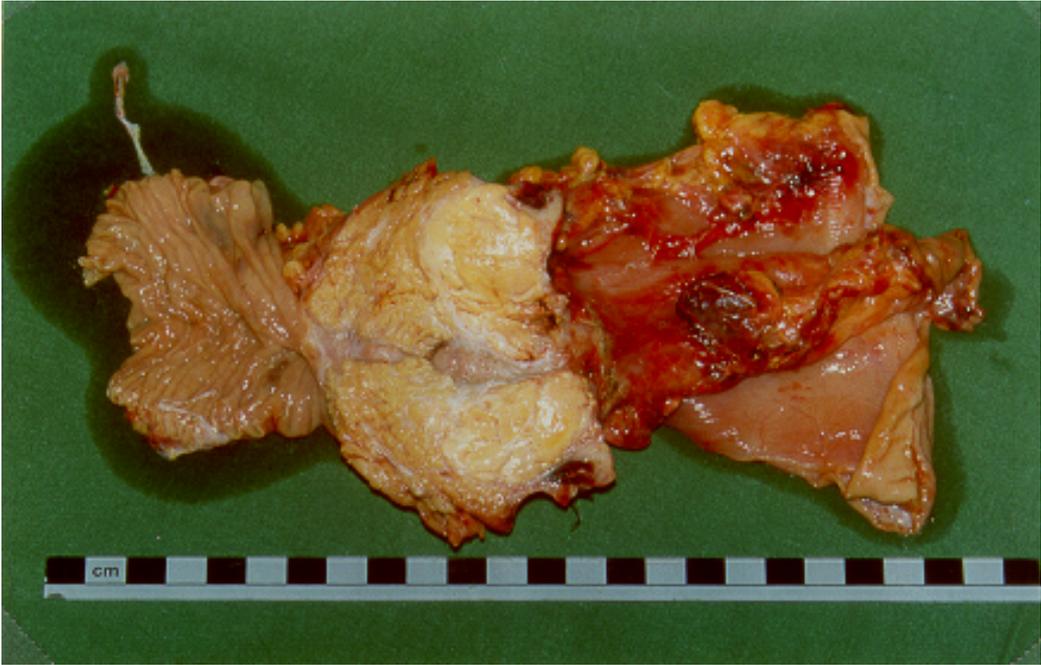


Abbildung 2: Geschlossenes (a) und geöffnetes (b) Präparat eines Karzinoids

1.3.4.1 Karzinoid

Karzinoidtumoren (siehe Abbildung 2) werden heute zu den neuroendokrinen Tumoren gezählt, da sie aus dem diffusen endokrinen System entstehen. Früher wurden sie den APUD-Zellen (*amine precursor uptake and decarboxylating*) zugeordnet, was nur eine histochemische und nicht regulatorische Eigenschaft des neuroendokrinen Systems beinhaltete (39). Das Karzinoid ist einer der am häufigsten auftretenden gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren und macht 55-86% dieser Neoplasien aus (16). 85% aller Karzinoide kommen im Gastrointestinaltrakt vor. Je nachdem, wo Karzinoide auftreten, werden sie den vorderen Organen (Bronchien, Pankreas, Magen und vorderes Duodenum), den mittleren Verdauungsorganen (distales Duodenum, Jejunum, Ileum, Appendix und vorderes Colon) und den hinteren Verdauungsorganen (distales Colon und Rektum) zugeordnet (16). Dieser Tumor entsteht aus den EC-Zellen des Pankreas und als Haupthormon wird Serotonin freigesetzt (22, 28). Das klassische Karzinoid-Syndrom mit Hepatomegalie, vasomotorischen Veränderungen, Diarrhoe, endokardialen Erkrankungen, venösen Teleangiectasien und Ödemen wird meist von den Tumoren verursacht, die zu den mittleren Verdauungsorganen zählen (29). Die Syndrome, die bei Karzinoiden des Pankreas auftreten, sind sehr selten. Dazu gehören u.a. peptische Ulzerationen, Diarrhoe und ein, aufgrund von Histaminausschüttung, roter ungleichmässiger Hautausschlag (29). Dieser Tumor kommt am häufigsten im Appendix (46%) vor, gefolgt vom Ileum mit 28% und ist zu 55% maligne (39). Echte Pankreaskarzinoide sind sehr selten und kommen nur bei 0,5-5% aller Karzinoide vor (28). Die Geschlechterverteilung zeigt, dass männliche Patienten zu 62% überwiegen (39). Da sich Karzinoide symptomatisch ruhig verhalten, ist bei deren Diagnose oft schon invasives Wachstum vorhanden (39). Die Bildung von Metastasen hängt von der Grösse des Tumors ab. 75% der Karzinoide sind kleiner als 1cm, und weniger als 2% davon haben Metastasen gebildet. 20% sind zwischen 1 und 2cm gross, wobei bereits die Hälfte metastasiert hat. Bei einem Durchmesser von über 2cm sind bei 80-90% der Fälle Metastasen vorhanden (16, 39).

1.3.4.2 Insulinom

Insulinome machen 50% der Inselzelltumoren aus und entstehen aus den Beta-Zellen des Pankreas (57, 16, 22, 58). Allerdings werden neben dem Insulin auch PP, Gastrin,

Somatostatin und Glukagon gebildet (10). Insulinome kommen, nach den Karzinoiden, am zweithäufigsten (17%) aller gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien vor (16). Das Alter der Patienten liegt zwischen dreissig und sechzig Jahren (77, 16, 79). Frauen sind von diesem Tumor häufiger betroffen (60%) als Männer (16). Das Insulinom tritt zu 99% im Pankreas auf (79).

Bei diesen Adenomen können zwei Haupttypen histologisch unterschieden werden: Die erste Gruppe enthält viele granulierte Beta-Zellen und es besteht eine gleichmässige Insulin Immunofluoreszenz. Bei der anderen Gruppe gibt es kaum granulierte Beta-Zellen und eine unregelmässige Insulin Immunofluoreszenz (16). Insulinome sind gekennzeichnet von Hypoglykämien, von neurologischen Symptomen und von Stimulationen des adrenergen Systems (57, 17, 29). Es kann durchaus zu Bewusstseinsstörungen, Bewusstlosigkeit, Depressionen und epileptiformen und psychotischen Zuständen kommen (81). 4 bis 10% der Patienten, die an einem Insulinom erkrankt sind, zeigen das MEN-I und ca. ein Drittel der Patienten mit MEN-I haben wiederum ein Insulinom (16). Insulinome treten zu 90% solitär auf und sind zu 90% benigne (58, 77, 85, 16, 81). Für die präoperative Lokalisation lässt sich am besten die endoskopische Sonografie anwenden (58, 2, 55, 75). Die Enukleation ist die beste chirurgische Therapie, besonders bei der Lokalisation im Pankreaskopf (58). Dennoch ist die Morbidität hoch und beträgt bis zu 31% (58, 60). Die malignen Insulinome und die Metastasen müssen grosszügig reseziert werden (58, 81). Die mittlere Überlebenszeit beträgt ca. drei Jahre (58, 81). Proye beschreibt eine fünf-Jahres-Rezidivrate der malignen Insulinome von 63%.

1.3.4.3 Gastrinom

Das Gastrinom entsteht aus den gastrinproduzierenden G-Zellen des Pankreas (16, 22). Dieser Tumor kann auch Insulin, PP, VIP, ACTH und Glukagon enthalten (10, 63). Nur 33% der Gastrinome kommen im Pankreas vor (58, 3). Die meisten Gastrinome werden in der duodenalen Submukosa oder im Magen gefunden (29, 79, 58). Das Gastrinom ist häufig maligne (60-85%), tritt solitär auf und befällt zu ca. 90% den Pankreaskopf (sog. „Gastrinoma-Triangel“) (57, 77, 85, 16, 24, 29, 10, 58). Das Gastrinom hat eine Grösse von 1,5 bis 10mm (58). Die chirurgische Entfernung ist unerlässlich, wobei die Enukleation der Resektion vorzuziehen ist (58). Bei der Hälfte der Diagnosestellungen ist es bereits zur Metastasenbildung und invasivem Wachstum gekommen (77, 29, 58). Allerdings sind Lebermetastasen nur in 10% der Fälle zu finden (58). Die

Tochtergeschwüre müssen ebenso chirurgisch entfernt werden. Eine routinemässige Cholezystektomie sollte anstelle einer Chemotherapie folgen (58). Die Langzeitergebnisse sind bei extrapancreatischen Tumoren besser als bei pankreatischen (58, 50, 52). Die Heilungsrate beträgt 11 bis 21% (58, 20, 19).

25% der Patienten zeigen das MEN-I-Syndrom (16, 80) und beinahe alle Patienten mit einem Gastrinom zeigen das Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) (25, 24, 29). In Verbindung mit MEN-I tritt das Gastrinom multiple auf (58). Dabei kann es zu bis zu monatelangen andauernden Durchfällen mit Erbrechen und jahrelangen Abdominalschmerzen kommen (82). Bei über 50% der Fälle beginnt das ZES zwischen dem dreissigsten und fünfzigsten Lebensjahr. Männer sind häufiger von diesem Tumor betroffen als Frauen (82).

1.3.4.4 Glukagonom

Das Glukagonom entsteht aus den Alpha-Zellen der pankreatischen Inseln („A-Zell-Tumor“) (58, 16, 29, 22) und kommt deshalb zu 90% im Bereich von Pankreaskorpus und Pankreasschwanz vor (21, 80). Es ist einer der seltensten der endokrinen Pankreastumoren und macht nur 1% dieser Karzinome aus (82, 79). Das Glukagonom befällt zu 95% das Pankreas (79). Als weitere Hormone können in diesem Tumor PP, VIP, Somatostatin und Insulin produziert werden (58, 10, 29). Zu dem sog. Glukagonom-Syndrom zählen Diabetes mellitus, Gewichtsverlust, Diarrhoe, Depression, venöse und arterielle Gefässthrombosen und das nekrolytische migratorische Erythem, welches aber auch bei anderen Erkrankungen auftreten kann (58, 57, 23, 24, 29, 10, 21, 41). Das Glukagonom kann durchaus einen Durchmesser von 35 cm erreichen und ist auch zu ca. 80% maligne (58, 23, 57, 29, 80). Bei der Diagnosestellung sind bereits zu 60% Metastasen vorhanden (57, 23). Wiedenmann et al. beschreibt sogar, dass über 90% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Tochtergeschwüre entwickelt haben. Es sind Patienten im Alter von vierzig bis sechzig Jahren betroffen (23, 16). Männer und Frauen erkranken gleichermassen an diesem Tumor (23, 16). Die fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt trotz der hohen Malignitätsrate 50% (21).

1.3.4.5 Somatostatinom

Diese Neoplasie wird von den somatostatinproduzierenden Delta-Zellen gebildet und gilt generell als maligne (16, 77, 10, 22, 80). Reine somatostatin-produzierenden Tumoren sind

sehr selten (80). Häufig werden PP, Insulin und Kalzitonin ebenso von diesem Tumor produziert (10, 80). Es gibt zwei verschiedene Typen von Somatostatinomen, die sich sowohl klinisch als auch in ihrer Lokalisation unterscheiden. Für den im Pankreas auftretenden Tumor sind die klinischen Symptome Diabetes mellitus, Diarrhoe und Gewichtsverlust (57). Die zweite Neoplasie kommt im Duodenum und Jejunum vor und ist gekennzeichnet von einer Neurofibromatose (57). 45% der an einem Somatostatinom erkrankten Patienten haben das MEN-I-Syndrom (16). Der Tumor kann einen Durchmesser von bis zu 10cm erreichen und hat zu ca. 80% der Fälle bereits bei der Erstdiagnose metastasiert (58, 57, 16, 80). Er tritt zu 90% solitär auf (16). Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 53 Jahre, wobei zu 67% Frauen betroffen sind (16). Die drei- und fünf-Jahres-Überlebensrate betragen 58% und 35% (21).

1.3.4.6 Non-funktionelle Inselzelltumoren

Die non-funktionellen Tumoren machen ca. 90% aller zystischen endokrinen Neoplasien und 30% der pankreatischen Inselzelltumoren aus (72, 16). Als Synonym für diesen Tumor werden auch „inaktiver Tumor“ und „hormonell inaktiver Tumor“ gebraucht (37). Zu diesen Tumoren gehören alle neuroendokrine pankreatische Tumoren, die keine hormonbezogenen Symptome haben: z.B. wird ein gastrinproduzierender Tumor als non-funktionell bezeichnet solange der Patient kein ZES entwickelt (80). Diese Tumoren entstehen aus den Inselzellen des Pankreas und zeichnen sich durch insuffiziente Peptidproduktion und -freigabe, durch konkurrierende Sekretion von inhibitorischen Peptiden durch den Tumor, durch Produktion von biologisch inaktiven molekularen Formen der Peptide und durch Herstellung von Peptiden mit keiner oder sehr geringer klinischer Auswirkung aus (16). Sie sind zwar histologisch und embryologisch identisch mit den funktionellen neuroendokrinen Tumoren, unterscheiden sich aber in Auftreten, Lokalisation, Grösse und in der Anzahl der Entartungen von ihnen (31, 16).

Die non-funktionellen endokrinen Tumoren können nicht mit klinischen Syndromen, wie z.B. Zollinger-Ellison und Verner-Morrison, in Verbindung gebracht werden. Allerdings sind ihre Symptome wie Bauchschmerz, Gewichtsverlust, Ermüdungserscheinung und Gelbsucht denen der exokrinen Pankreastumoren sehr ähnlich (58, 16, 18, 80). Die Gründe, weshalb sich non-funktionelle Tumoren hormonell ruhig verhalten, sind erstens, dass die Hormonproduktion und/oder -freigabe zu gering sind, um Symptome hervorzurufen, und zweitens verursachen die „Haupt hormone“, die von einem Tumor

gebildet werden, keine klinischen Erscheinungsbilder auch, wenn diese im Überfluss produziert werden. Dies ist z.B. der Fall bei einem Neurotensinom. Ausserdem erzeugt die Neoplasie ein „Vorläuferhormon“, das funktionell sehr träge ist und viertens muss das Hormon des Tumors erst identifiziert werden (37).

Non-funktionelle Inselzelltumoren sind zu 80-100% maligne und betreffen Frauen und Männer gleich häufig (16, 31, 37, 80). Sie treten zu 56% im Pankreaskopf auf (58, 31). Das Durchschnittsalter beträgt 56 Jahre. Sie können durchaus eine Grösse von bis zu 20cm erreichen. Die Metastasierungsrate der non-funktionellen neuroendokrinen Tumoren ist weitaus höher als bei ihrem funktionellen Gegenstück und liegt bei 92% (31, 80). Die fünf-Jahres-Überlebensrate bei benignen und malignen non-funktionellen pankreatischen Inselzelltumoren liegt zwischen 25% und 45% (16, 31). Proye schreibt, dass die fünf-Jahres-Überlebensrate bei gutartigen Tumoren 72% und bei Karzinomen 40% erreicht.

1.4 Fragestellung

Da Zystadenome, Zystadenokarzinome und neuroendokrine Tumoren zu den selten auftretenden Neoplasien des Pankreas gehören, soll nun untersucht werden, wie sich diese Tumoren klinisch darstellen, wie man sie möglichst effizient diagnostizieren kann, welche Personengruppen am häufigsten davon betroffen sind und wie sie therapeutisch am besten behandelt werden.

1. Wie ist die Geschlechtsverteilung bei den seltenen Pankreastumoren? (Kapitel 3.1)
2. Welches Alter ist bei diesen Pankreastumoren am häufigsten betroffen? (Kapitel 3.1)
3. Welche sind die Leitsymptome der Patienten mit einem seltenen Pankreastumor? (Kapitel 3.2)
4. Sind diese Tumoren mit Risikofaktoren (Alkohol und Rauchen) assoziiert? (Kapitel 3.2)
5. Lassen sich diese Tumoren mit Tumormarkern erfassen? (Kapitel 3.3.1)
6. Sind exo- und endokrine Funktion bei seltenen Pankreastumoren regelhaft eingeschränkt? (Kapitel 3.3.1)
7. Welche diagnostischen Massnahmen sind für die seltenen Pankreastumoren am sensitivsten? (Kapitel 3.3.2)
8. Bei welcher Tumorgrosse werden diese Tumoren im Durchschnitt diagnostiziert? (Kapitel 3.3.2)
9. Welche Operationsverfahren sollten bei seltenen Pankreastumoren vorzugsweise zum Einsatz kommen? Können bei benignen Tumoren evtl. organsparende Verfahren eingesetzt werden? (Kapitel 3.4.2)
10. Sind bestimmte Tumorarten vorzugsweise in einem bestimmten Organteil (Pankreaskopf, -korpus, -schwanz) anzutreffen? (Kapitel 3.4.2)
11. In wieviel Prozent sind diese seltenen Tumoren resektabel? (Kapitel 3.4.2)
12. Wieviele Tumoren haben zum Operationszeitpunkt bereits Metastasen gebildet? (Kapitel 3.4.2)
13. Wie sind die Langzeitergebnisse bei seltenen Pankreastumoren in Bezug auf Rezidivhäufigkeit? (Kapitel 3.5.1)
14. Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit dauerhaften Beschwerden? (Kapitel 3.5.1)
15. Wieviele der behandelten Patienten konnten ihre Arbeit wieder aufnehmen? (Kapitel 3.5.2)
16. Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die wegen der Pankreaserkrankung berentet sind? (Kapitel 3.5.2)

2 Material und Methoden

2.1 Datenerfassung

Innerhalb der Untersuchung sollen festgelegte Fragestellungen möglichst einfach und zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung beantwortet werden. Bei der Vielzahl der unterschiedlichen Daten reichte es nicht mehr aus, nur mit „Papier und Bleistift“ zu arbeiten, da der Aufwand der laufenden Analyse den eigentlichen Hauptinhalt der Untersuchung - die strukturierte Erfassung seltener Pankreastumoren - völlig in den Hintergrund gedrängt hätte. Dies hat zur Erstellung einer Datenbank¹ geführt. Hierbei sind beide Gesichtspunkte der Untersuchung - die strukturierte Erfassung und die Analyse - in idealer Weise verknüpft. Die Struktur einer relationalen Datenbank bietet ausserdem die Vorteile der Erweiterbarkeit der Datenstruktur und der Möglichkeit zur Änderung bzw. Neuerstellung von Abfragen. Dies kommt insbesondere bei einer länger angelegten Untersuchung zum Tragen, da sich hier zu Beginn der Untersuchung noch nicht absehen lässt, welche Fragen bzw. Analysen durchgeführt werden sollen. Die Erfassung der klinischen Daten jedes Patienten erfolgte retrospektiv anhand von Krankenakten; daraus wurden folgende Angaben entnommen:

2.2 Patientengut

Für diese Studie kamen 102 Patienten mit einem seltenen Pankreastumor in Frage, die im Zeitraum von Januar 1983 bis Januar 1998 in der chirurgischen Abteilung der Universität in Ulm wegen eines seltenen Pankreastumors behandelt wurden. Es handelt sich dabei um 61 Frauen und um 41 Männer im Alter von 29 bis 87 Jahren.

¹ Diese Datenbank wurde in Microsoft Access 97 implementiert.

2.2.1 Anamnese

Die Anamneseerhebung umfasst Dauer sowie Art der Beschwerden z.B. Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe und Ikterus. Ausserdem war es von Bedeutung, ob der Patient raucht und/oder Alkohol konsumiert. Ebenso wurden Tumoren in der Vorgeschichte dokumentiert.

2.2.2 Diagnosenstellung

Bei 47 Patienten wurden die Tumormarker CEA und CA 19-9 (seit 1987) präoperativ erfasst. Diese sind bei Pankreastumoren häufig erhöht. Bei positiven Ergebnissen können so Vergleiche gezogen und als Hinweise auf den Tumor gewertet werden. Es lassen sich nach Safi für CA 19-9 folgende typische Titerverläufe beobachten (62):

1. Normalisierung präoperativ pathologischer Werte als Hinweis auf eine radikale Resektion,
2. Kontinuierlicher Anstieg als Hinweis auf eine inoperable oder diffuse Tumorsiedlung und
3. Abfall und Wiederanstieg der Werte nach palliativer Resektion als Warnsignal einer Rezidiventwicklung.

Ebenso wurden die endokrine und exokrine Pankreasfunktion laborchemisch untersucht. Die endokrine Funktion wurde unterteilt in eine normale Funktion, in einen latenten Diabetes mellitus oder in einen manifesten Diabetes mellitus. Ein *manifeste Diabetes mellitus* wurde diagnostiziert, falls der Blutzuckerwert in Ruhe über 120 µg/ml oder unter Belastung über 200 µg/ml lag. Ein *latente Diabetes mellitus* lag vor, wenn der OGTT-Wert nach zwei Stunden über 120 µg/ml und nüchtern über 100 µg/ml oder ständig über 180 µg/ml lag.

Für die Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion wurde ein PLT-Serumtest durchgeführt. Hier gab es die beiden Einteilungen in „ohne Befund“ oder „pathologisch“.

In der präoperativen Diagnostik spielten die bildgebenden Verfahren eine entscheidende Rolle. Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- die Sonografie (99/102),
- das Computertomogramm (100/102),
- die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatografie (ERCP) (83/102),
- die Feinnadelpunktion (FNP) (3/102),
- die hypotone Duodenografie (10/102),
- die Protonenemissionstomografie (PET) (12/102),

Es wurden bei 86 Patienten eine Angiografie und bei 83 Patienten ein ERCP durchgeführt. Mit der Angiografie wurde die Tumorklassifizierung festgestellt, sowie Gefäßvarianten und Gefäßinvasionen untersucht.

Bei diesen Untersuchungen kam es vor allem darauf an, ob der Befund normal war oder ob sich ein Tumorverdacht zeigte. Weiter war es von Bedeutung, den Tumor zu lokalisieren und dessen Grösse festzustellen.

Dabei lag der Schwerpunkt auf folgenden Gefässen:

- Vena portae,
- Vena und Arteria lienalis,
- Vena und Arteria mesenterica superior,
- Truncus coeliacus,
- Arteria gastroduodenalis und
- Arteria hepatica.

Hier wurde erfasst, ob ein Gefäss frei, verschlossen oder verlagert ist, oder ob ein Encasement oder Hypovaskularität vorliegen.

Für die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatografie waren der Ductus choledochus und der Ductus pancreaticus von besonderer Bedeutung. Dabei wurde untersucht, ob ein Abbruch, eine Stenose oder eine Verdrängung des jeweiligen Ganges sichtbar waren.

2.2.3 Operative Behandlung

Es wurde zunächst festgestellt, ob der Patient bereits eine Vorbehandlung im Sinne einer Tumorerkrankung erfahren hatte. Die Behandlung in der Universität Ulm Klinik I zählt als

„Hauptoperation“. Jeder weitere Eingriff wird als Nach- oder Reoperation gewertet. Für die Operation in der chirurgischen Abteilung kamen folgende Alternativen in Frage:

- partielle Duodenopankreatektomie (Kausch-Whipple)
- pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (PP-Whipple)
- duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR)
- Pankreaslinksresektion
- totale Pankreatektomie
- Pankreassegmentresektion
- Insulinomenukleation
- Probelaparotomie (PL)

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

2.2.4 Histologie

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

Die histologische Klassifikation umfasst folgende Pankreastumoren:

- muzinöses Zystadenokarzinom,
- seröses Zystadenokarzinom,
- muzinöses Zystadenom,
- seröses Zystadenom,
- Insulinom,
- Gastrinom,
- Glukagonom,
- Paranglinom,
- Karzinoid,
- Somatostatinom,

- Non-funktionelle Tumor, sowie
- Intraduktaler papillärer muzinöser Tumor (IPMT).

2.2.5 Späterhebung

Für die Späterhebung wurden die Patienten mit Hilfe eines Fragebogens über ihren derzeitigen Gesundheitszustand befragt. Bei bereits verstorbenen Patienten gaben die Angehörigen Auskunft über Todeszeitpunkt und –ursache:

- Leiden Sie derzeit an Beschwerden, die von Ihrer Bauchspeicheldrüsenerkrankung herrühren?
- Welcher Art sind diese Beschwerden?
- Leiden Sie an Durchfall oder Verstopfung?
- Sind Sie nach der Operation an Diabetes erkrankt?
- Sind Sie berentet und aus welchem Grund?
- Ist der Tumor erneut aufgetreten?
- Haben sich bei Ihnen Metastasen gebildet?
- Wurden Sie noch ein zweites Mal operiert wegen der Bauchspeicheldrüsenerkrankung?

2.3 Statistische Analyse von Patientendaten

Ziel dieser Untersuchung ist es, basierend auf dem vorhandenen Patientengut, eine Aussage bezüglich der Wirksamkeit unterschiedlicher Operationsarten bei seltenen Pankreastumoren zu treffen. Da bei den seltenen Tumoren umfassendes Datenmaterial fehlt, wurde besonderer Wert auf die Erfassung und Aufbereitung dieses vorhandenen Materials gelegt. Die vorliegende Untersuchung dient als Grundlage für weiterführende und tiefere Untersuchungen. Eine retrospektive medizinische Untersuchung von Patientengut führt zu der Aufgabe, umfangreiches und komplexes Datenmaterial zu beschreiben und anschliessend zu analysieren.

Die statistische Analyse stellt bei den seltenen Pankreastumoren ein Problem dar. Da es sich um eine so geringe Anzahl von Tumorpatienten handelt, wie z.B. nur ein Patient mit einem Glukagonom, können die üblichen Tests (z.B. Chi-Quadrat-Anpassungstest) für Stichproben nicht durchgeführt werden (Mühlbach). Deshalb beschränkt sich diese Studie auf die Angabe von Medianen.

2.4 Fehlerdiskussion

In der täglichen Praxis werden den Patienten mit einer bestimmten Erkrankung nicht nach einem vorgegebenen Schema, sondern in Abhängigkeit von der jeweiligen Entscheidung des behandelnden Arztes, individuelle Behandlungs- und Operationsmethoden zugewiesen, so dass sich durch Sammeln der Einzeldaten ein Überblick über den Erfolg der Therapie/Operation gewinnen lässt (*retrospektive Zuordnung*).

Bei der „historischen Kontrolle“ werden für die bisher üblichen Verfahren/Operationsarten bereits abgeschlossene Krankenberichte bzw. epidemiologische Studien herangezogen, die dann ausgewertet werden. Da sich hier die Analyse vorwiegend auf schriftlich vorliegendes Datenmaterial stützt, ist eine leichte Überprüfbarkeit der Befunde gegeben. Allerdings kann es dabei zu starken Verzerrungen der Behandlungseffekte kommen, da es sich hier um unvermeidliche grosse Unterschiede in Zeit und Raum handeln kann.

Mit einer statistischen Erhebung will man diejenige Information aus einem Experiment ziehen z.B. Anwendung einer Therapieform bei gegebener Diagnose, die auf andere Umstände übertragbar ist². In Bereichen wie der Medizin ist die Unsicherheit bei einem solchen Experiment am grössten, da die Ergebnisse nie exakt sind. Dies liegt daran, dass ein Objekt nach einmaliger Versuchsdurchführung nicht in den Ausgangszustand zurück versetzt werden kann: wird ein Patient, nach einer bestimmten Operationsmethode behandelt, so kann er kein zweites Mal genauso operiert werden, da der Ausgangszustand nun ein anderer ist. Eine Wiederholung ist also nur an einem anderen Patienten möglich, wobei hier die Patienten ähnlich sein müssten, um eine gewisse Konstanz zu erreichen. Die

² Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf Hartung J.: Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik (1991)

Ähnlichkeit zwischen den einzelnen Patienten bzw. Patientengruppen stellt ein sehr grosses Problem dar.

Stehen bei einer Datengewinnung genügend Rohdaten zur Verfügung, so muss man sich fragen, ob diese fehlerbehaftet sind (Messfehler) und ob Ausreisser darunter sind, die das Messergebnis verfälschen können. Jede Beobachtung oder Messung ist Fehlermöglichkeiten ausgesetzt. Es kann hier zu systematischen und zufälligen/statistischen Fehler kommen. Zu den systematischen Fehlern gehören diejenigen Fehler, die bei gleichen Messvorgängen die gleiche Struktur haben. Dazu gehören zum Beispiel fehlerbehaftete Messgeräte und Mess- bzw. Analyseverfahren, aber auch Umwelteinflüsse wie Temperatur, Luftdruck, Feuchte, Spannung und fremde elektrische oder magnetische Felder. Ebenso spielen die persönlichen Einflüsse des Beobachters (Aufmerksamkeit, Übung, Sehschärfe, Schätzungsvermögen, Erfahrung des einzelnen Untersuchenden) eine wichtige Rolle. Dies ist vor allem der Fall bei den bildgebenden Verfahren wie z.B. der Sonografie, der Angiografie, der ERCP, usw.

Im Gegensatz zum systematischen Fehler beeinflusst der zufällige oder statistische Fehler die Messergebnisse in unterschiedlicher, unvorhersehbarer Weise. Die Grösse dieses Fehlers lässt sich jedoch abschätzen, wenn man mehrere Ergebnisse z.B. wiederholte Messungen, zur Verfügung hat. Der zufällige Fehler stellt sich oft als Summe vieler Elementarfehler z.B. Ablesefehler bei Laborwerten dar. Die sogenannte Spezifität und Präzision sind Masse, die sich am zufälligen Fehler eines Verfahrens orientieren. Die Spezifität eines Verfahrens ist dann gut, wenn bei Änderung des Anteils eines Inhaltsstoffes sich auch nur dieses Analyseergebnis ändert und die anderen Ergebnisse gleich bleiben. In der vorliegenden Untersuchung kann diese Fehlerart im Bereich der gesamten Laborchemie (Diagnostik) auftreten, z.B. die Tumormarker CEA und CA 19-9.

Man kann diese Fehlerart relativieren, wenn man nicht die exakten Messwerte erfasst, sondern nur die jeweilige Klassenzugehörigkeit, z.B. im Fall der endokrinen Pankreasfunktion: normal, latent und manifest. Allerdings tritt hierbei ein erneutes Problem auf, wenn man mit genau festgelegten Grenzen arbeitet. Eine vertiefende Darstellung der Probleme bei der Erfassung von unscharfen Daten würde aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen, der geneigte Leser sei auf [Spies M.: Unsicheres Wissen...] verwiesen.

Schwierig ist es, die Angaben zu bewerten, die die Patienten bei der Nachbefragung gemacht haben. Die Vollständigkeit der Daten ist bis auf wenige Ausnahmen gewährleistet. Daraus leitet sich jedoch keine Aussage auf die Sorgfalt, die Ehrlichkeit und die Subjektivität der Antworten ab. Erfahrungsgemäss sträuben sich viele Menschen vor persönlichen Angaben, die ein schlechtes Licht auf ihr gesellschaftliches Ansehen werfen könnten. Hierzu zählt in grossem Masse das den grössten Teil der Bevölkerung direkt oder indirekt betreffende und oft tabuisierte Problem des Alkoholismus.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass im Bereich der retrospektivischen Erfassung medizinischer Daten sehr viele subjektive und objektive Einflussfaktoren zur Geltung kommen, wobei jeder einzelne oder auch mehrere zusammen von den verschiedensten Fehlern beeinflusst werden können. Das bedeutet, dass man keine festen Aussagen oder Prognosen treffen, sondern lediglich Trends festlegen kann.

Der Einfluss der Fehler auf die Untersuchung kann jedoch reduziert werden, wenn man den Untersuchungsumfang, also die Anzahl der Patienten erweitert. Dies stellt allerdings im Bereich der „seltenen Pankreastumoren“ ein grosses Problem dar, da die absoluten Erkrankungszahlen sehr gering sind.

3 Ergebnisse

3.1 Patientengut

In der chirurgischen Abteilung der Universität Ulm wurden im Zeitraum von Januar 1983 bis Januar 1998 insgesamt 807 Patienten wegen eines Pankreaskarzinoms behandelt. Davon erkrankten 705 Patienten an einem duktalem Pankreastumor. An einem seltenen pankreatischen Tumor sind 102 (13%) Patienten erkrankt.

Die Tabelle 3 zeigt, die Verteilung der beiden Geschlechter auf die verschiedenen Karzinome und Adenome des Pankreas. Es ist deutlich erkennbar, dass über die Hälfte (60%) der insgesamt 102 Patienten Frauen sind. Bei den weiblichen Patienten erkrankten neun an einem Zystadenokarzinom, davon eine an einem serösen Zystadenokarzinom. Es ist auffallend, dass bei den männlichen Patienten das seröse Zystadenom deutlich seltener auftritt (26%), als bei den weiblichen Patienten (74%). Von den männlichen Patienten erkrankten sieben an einem Zystadenokarzinom, davon ebenso einer an einem serösen Zystadenokarzinom. Sowohl Frauen als auch Männer erkrankten am häufigsten an einem neuroendokrinen Tumor.

Die Geschlechtsverteilung innerhalb der endokrinen Tumoren zeigt, dass Frauen häufiger an einem solchen Tumor erkranken als Männer. In der vorliegenden Studie erkrankten 73% der Frauen an einem Insulinom, 100% an einem Somatostatinom und 50% an einem Parangliom. Nur das Gastrinom (67%) und die non-funktionellen Tumoren (100%) betrafen mehr Männer. Bei dem Patienten mit einem Karzinoid handelt es sich ebenso um einen Mann.

Tabelle 3: Verteilung der Geschlechter bei den verschiedenen Pankreastumoren

Geschlechter- verteilung	gesamt	seröses Zyst- adenom	muzi- nöses Zyst- adenom	neuro- endo- kriner Tumor1)	IPMT	Zyst- adeno- Karzinom	andere maligne Tumoren2)
	n = 102	n = 19	n = 15	n = 33	n = 8	n = 16	n = 11
männlich	40% (41)	26% (5)	27% (4)	42% (14)	75% (6)	44% (7)	45% (5)
weiblich	60% (61)	74% (14)	73% (11)	58% (19)	25% (2)	56% (9)	55% (6)

¹⁾ Insulinom (16), Glukagonom (1), Karzinoid (1), Gastrinom (6), Parangliom (2), Somatostatinom (2), Non-funktionelle Tumoren (5)

²⁾ adenosquamöses Karzinome (4), Plattenepithelkarzinom im Pankreaskopf (1), Leiomyosarkom (1), Liposarkom (2), Melanom-Metastase im Pankreaskopf (1), Histiozytom (1), anaplastisches Karzinom (1)

Der gesamte Alters-Median aller Patienten mit seltenen Pankreastumoren liegt bei 58 (29 bis 87 Jahre). Die Patienten, die an einem muzinösen bzw. serösem Zystadenom erkrankten, weisen den höchsten Alters-Median auf. Danach folgen Patienten mit IPMT, mit einem Zystadenokarzinom, mit einem anderen malignen Tumor und mit einem neuroendokrinen Tumor.

Tabelle 4: Altersverteilung der Patienten bei den verschiedenen Pankreastumoren

Alters- verteilung	gesamt	seröses Zyst- adenom	muzi- nöses Zyst- adenom	neuro- endo- kriner Tumor	IPMT	Zyst-adeno- Karzinom	andere maligne Tumoren
	n = 102	n = 19	n = 15	n = 33	n = 8	n = 16	n = 11
Median	58 (29 - 87)	62 (47 - 74)	62 (33 - 79)	57 (29 - 87)	58 (47 - 73)	58 (40 - 73)	55 (45 - 73)

3.2 Anamnesedaten

Das häufigste Symptom aller 102 Patienten waren mit 79% Schmerzen im Oberbauch mit Ausstrahlung in den Rücken.

Die zweithäufigsten Symptome waren Übelkeit und Erbrechen. Diese traten bei 24% der Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor und bei 27% mit einem anderen malignen Tumor auf. Patienten mit einem Paranglinom oder Glukagonom zeigten zu 100% dieses Symptom.

An dritter Stelle der Symptome mit 8% steht der Verschlussikterus. 19% dieser Patienten waren an einem Zystadenokarzinom, 18% an einem anderen malignen Tumor und 7% an einem muzinösen Zystadenom erkrankt. Ein seröses Zystadenom oder ein IPMT führte in keinem Fall zu einem Verschlussikterus. Bei jeweils einem Patienten mit einem Gastrinom, einem non-funktionellen Tumor und einem Somatostatinom trat Ikterus auf.

Am seltensten konnten Diarrhoen (6%) beobachtet werden. Hier zeigt sich eine sehr gleichmässige Verteilung auf alle seltenen Tumoren des Pankreas. Nur Patienten mit einem muzinösen Zystadenom gaben keine Diarrhoen an. Bei den neuroendokrinen Tumoren hatte ein Patient mit einem Gastrinom Diarrhoe.

Ein Patient mit einem Insulinom klagte über ein Jahr lang über rezidivierende Hypoglykämien. Bei den Patienten mit einem Gastrinom wurde ein Patient mit ZES, einer mit MEN-I und ein Patient mit beiden Syndromen diagnostiziert.

Von den insgesamt 102 behandelten Patienten mit einem seltenen Pankreastumor in der chirurgischen Abteilung der Universität in Ulm sind 8% Raucher. Die Verteilung auf die übrigen Tumoren ist eher gering. Ein Patient mit einem Gastrinom gab an, regelmässig zu rauchen. Die Tabelle 5 zeigt, dass bei 11% der 102 Patienten ein regelmässiger Alkoholkonsum zu verzeichnen ist.

6% aller 102 Patienten hatten bereits ein anderes Karzinom vor Bekanntwerden des Pankreastumors. Der Zeitraum zwischen den Karzinomen in der Vorgeschichte und dem später aufgetretenem Pankreastumor erstreckt sich zwischen einem viertel Jahr bis zu fünf Jahren. Zu den vorher aufgetretenen Tumoren gehören zwei Melanome, ein Leiomyosarkom, ein Histiozytom, ein Liposarkom und ein Mamma-Karzinom.

Tabelle 5: Anamnesedaten bei den verschiedenen Tumorerkrankungen

Anamnese	gesamt n = 102	seröses Zyst- adenom n = 19	muzi- nöses Zyst- adenom n = 15	neuro- endo- kriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zyst- adeno- Karzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
Schmerz	79% (84)	63% (12)	80% (12)	88% (29)	100% (8)	56% (9)	90% (10)
Übelkeit/ Erbrechen	17% (18)	5% (1)	7% (1)	24% (9)	13% (1)	19% (3)	27% (3)
Diarrhoe	6% (6)	11% (2)	0% (0)	3% (1)	13% (1)	6% (1)	9% (1)
Ikterus	8% (9)	0% (0)	7% (1)	8% (3)	0% (0)	19% (3)	18% (2)
Rauchen	8% (9)	5% (1)	13% (2)	3% (1)	38% (3)	6% (1)	9% (1)
Alkohol	11% (12)	16% (3)	7% (1)	3% (1)	38% (3)	0% (0)	27% (3)
andere Karzinome in der Vorgeschichte	6% (6)	5% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	6% (1)	36% (4)

3.3 Diagnostik

Die präoperative Diagnostik umfasst die Laboruntersuchungen der Tumormarker CEA und CA 19-9, sowie die endokrine und exokrine Pankreasfunktion. Es zählen weiterhin die Sonografie, das CT, die hypotone Duodenografie, die ERCP und die Angiografie zur präoperativen Diagnostik.. Eine Feinnadelpunktion wurde bei 3% und eine Untersuchung mit Hilfe der Protonenemissionstomografie bei 12% der Patienten durchgeführt (siehe Tabelle 10).

3.3.1 Labordiagnostik

Bei der präoperativen Labordiagnostik ergab sich bei 17 von 47 untersuchten Patienten eine Erhöhung des CEA-Tumormarkers. Ein hoher CEA-Tumormarker, 100-700 ng/ml, kam bei 54% der Zystadenokarzinome, 75% der Patienten mit IPMT und bei 33% der muzinösen Zystadenome vor. Völlig unauffällige Werte hatten die Patienten, die an einem serösen Zystadenom erkrankt waren. Jeweils ein Patient mit einem Glukagonom und einer mit einem non-funktionellen Tumor hatten erhöhte CEA-Werte.

Wie aus der Tabelle 6 zu sehen ist, zeigt sich ein erhöhter Wert des CA 19-9-Tumormarkers bei 29 der 47 untersuchten Patienten. Dies betrifft zu 89% Patienten mit einem anderen malignen Tumor, 77% der Zystadenokarzinome, 75% der IPMT und 67% der muzinösen Zystadenome. Ein Patient mit einem Karzinoid hatte zu hohe CA 19-9-Werte. Die Patienten mit einem Paranglinom hatten zu 100% einen erhöhten CA 19-9-Wert.

Tabelle 6: Präoperative Labordiagnostik für die Tumormarker CEA und CA 19-9, bei 47 von 102 Patienten durchgeführt

Labordiagnostik	CEA (präoperativ)			CA 19-9 (präoperativ)		
	Median	Mittelwert	erhöht bei % der Patienten	Median	Mittelwert	erhöht bei % der Patienten
seröses Zystadenom n = 6	1,95	1,46	0% (0)	20,85	519,1	33% (2)
muzinöses Zystadenom n = 6	2	865	33% (2)	103,6	2413	67% (4)
neuroendokriner Tumor n = 9	2	2,36	22% (2)	25	25,15	22% (2)
IPMT n = 4	3,05	3,45	75% (3)	103,55	151,8	75% (3)
Zystadeno- Karzinom n = 13	4	7,17	54% (7)	65	478,56	77% (10)
andere maligne Tumoren n = 9	2,4	5,85	33% (3)	156	680,83	89% (8)

Die *exokrine Pankreasfunktion* wurde präoperativ bei 87 der insgesamt 102 Patienten ermittelt. Der PLT-Serumtest war *präoperativ* bei 9% der untersuchten Patienten pathologisch. Die Patienten, die an einem Zystadenokarzinom oder einem IPMT erkrankten hatten keine pathologische exokrine Pankreasfunktion. Bei den neuroendokrinen Tumoren wurde diese Untersuchung bei 30 von 33 Patienten durchgeführt. Dabei hatte ein Patient mit einem Gastrinom eine eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion.

Der *postoperative* PLT-Serumtest wurde bei 59 Patienten vorgenommen. Nur bei Patienten, die an einem IPMT oder einem Zystadenokarzinom erkrankten, war die Untersuchung ohne Befund. Bei den endokrinen Tumoren, bei 15 von 30 Patienten durchgeführt, zeigte sich postoperativ bei fünf Patienten (ein Karzinoid, ein Gastrinom mit ZES und drei non-funktionelle Tumoren) ein positiver Befund.

Tabelle 7: Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion. Präoperativ bei 87 und postoperativ bei 59 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt

eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion	gesamt n = 102	seröses Zystadenom n = 19	muzinöses Zystadenom n = 15	neuroendokriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zystadenokarzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
präoperativ bei 87 von 102 durchgeführt	9% (8/87)	13% (2/15)	18% (2/11)	10% (3/30)	0% (0/6)	0% (0/16)	11% (1/9)
postoperativ bei 59 von 102 durchgeführt	19% (11/59)	20% (2/10)	27% (3/11)	33% (5/15)	0% (0/4)	0% (0/10)	11% (1/9)

Die endokrine Pankreasfunktion wurde präoperativ bei 87 der insgesamt 102 Patienten untersucht. Bei 25% Patienten liess sich ein manifester Diabetes mellitus feststellen. Dies betraf die Patienten, die an einem Zystadenokarzinom (31%), muzinösen (27%) oder serösen (27%) Zystadenom und an einem neuroendokrinen Tumor (27%) (zwei Insulinome, drei non-funktionelle Tumoren, zwei Gastrinome mit ZES und ein Somatostatinom) erkrankten. Die Untersuchung der endokrinen Pankreasfunktion wurde postoperativ bei 59 Patienten durchgeführt und war bei 46% der Patienten pathologisch. Ein manifester Diabetes mellitus zeigte sich vor allem bei den Patienten, die an einem IPMT (75%), einem Zystadenokarzinom (70%) und an einem neuroendokrinen Tumor (53%) (zwei Insulinome, zwei non-funktionelle Tumoren, zwei Gastrinome mit ZES, ein Paranglinom und ein Somatostatinom) erkrankten.

Tabelle 8: Untersuchung der endokrinen Pankreasfunktion. Die Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus wurde gestellt, wenn der Nüchtern-Blutzuckerwert über 120 mg% oder unter Belastung über 200 mg% lag. Diese Untersuchung wurde präoperativ bei 87 und postoperativ bei 59 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt. Bei der Späterhebung entsprechen 100% 94 Patienten

manifester Diabetes mellitus	gesamt n = 102	seröses Zystadenom n = 19	muzinöses Zystadenom n = 14	neuroendokriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zystadenokarzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
präoperativ bei 87 von 102 Patienten durchgeführt	25% (22/87)	27% (4/15)	27% (3/11)	27% (8/30)	17% (1/6)	31% (5/16)	11% (1/9)
postoperativ bei 59 von 102 Patienten durchgeführt	46% (27/59)	50% (5/10)	27% (3/11)	53% (8/15)	75% (3/4)	70% (7/10)	11% (1/9)
Späterhebung bei 94 von 102 Patienten durchgeführt	29% (28/94)	43% (7/16)	29% (4/14)	24% (8/33)	38% (3/8)	43% (6/14)	0% (0/9)

Bei einem der 87 auf Diabetes mellitus untersuchten Patienten ergab sich präoperativ die Diagnose eines latenten Diabetes mellitus: Zystadenokarzinom (6%). Die postoperative Untersuchung der endokrinen Pankreasfunktion wurde bei 59 Patienten durchgeführt. Es ergab sich bei 10% Patienten ein latenter Diabetes mellitus, der vor allem bei dem serösen Zystadenom (60%) auftrat. Aus der Gruppe der neuroendokrinen Tumoren war ein Patient mit einem non-funktionellen Tumor betroffen.

Tabelle 9: Untersuchung der endokrinen Pankreasfunktion. Diese Untersuchung wurde präoperativ bei 87 und postoperativ bei 59 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt

latenter Diabetes mellitus	gesamt n = 102	seröses Zystadenom n = 19	muzinöses Zystadenom n = 15	neuroendokriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zystadenokarzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
präoperativ bei 87 von 102 Patienten durchgeführt	1% (1/87)	0% (0/15)	0% (0/11)	0% (0/30)	0% (0/6)	6% (1/16)	0% (0/9)
postoperativ bei 59 von 102 Patienten durchgeführt	10% (6/59)	60% (3/10)	9% (1/11)	7% (1/15)	0% (0/4)	1% (1/10)	0% (0/9)

3.3.2 Bildgebende Diagnostik

Wie aus Tabelle 10 zu erkennen ist, wurde bei 99 Patienten eine *Sonografie* durchgeführt und bei 96% Patienten bestätigte sich der Tumorverdacht. Bei 57% der Untersuchungen handelt es sich um eine Primär-Sonografie. Bei 20% der Untersuchten war bekannt, dass es sich um einen Tumorv handelt. Sowohl bei der Gruppe der IPMT, der anderen malignen Tumoren, der neuroendokrinen Tumoren und der Zystadenokarzinome, als auch bei den Patienten mit einem serösen Zystadenom konnte zu 100% der Tumorverdacht bestätigt werden.

Ein *Computertomogramm* wurde bei 100 Patienten erstellt. Bei 43% handelt es sich um ein Primär-CT. Dabei zeigte sich bei 88% der Patienten ein positives Ergebnis. Die Bestätigung des tumorösen Wachstums zu 100% ergab sich bei den Zystadenokarzinomen und bei der Gruppe der anderen malignen Tumoren.

Eine *endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatografie (ERCP)* wurde bei 83 Patienten ermittelt. Ein positives Ergebnis zeigte sich bei 25%. Tabelle 10 zeigt, daß die Bestätigung des Tumorverdachts bei den anderen malignen Tumoren bei 70% liegt. Bei 27% der Patienten mit einem Zystadenokarzinom und bei 22% mit einem neuroendokrinen Tumor konnte ein positives Ergebnis festgestellt werden.

Ergebnisse

Eine *Feinnadelpunktion* wurde bei 3% der Patienten durchgeführt. Bei diesen Patienten (zwei mit einem Zystadenokarzinom und einer mit einem adenosquamösen Karzinom) konnte die Diagnose eines Tumors bestätigt werden.

Bei 10 Patienten wurden *hypotone Duodenografien* durchgeführt, dabei bestätigte sich bei 50% tumoröses Wachstum (siehe Tabelle 10).

Eine Untersuchung mit Hilfe der *Protonenemissionstomografie (PET)* wurde bei 12 Patienten vorgenommen. Dabei bestätigte sich bei 67% der Verdacht auf eine Neoplasie. Bei den Patienten mit einem muzinösen Zystadenom, einem IPMT und einem Zystadenokarzinom konnte zu 100% ein positives Ergebnis festgestellt werden.

Tabelle 10: Präoperative diagnostische Untersuchungen der verschiedenen Tumorarten. Angabe der Anzahl der durchgeführten Untersuchungen und des positiven Ergebnisses bei Tumorverdacht

präoperative Diagnostik	Tumorverdacht n = 102	seröses Zystadenom n = 19	muzinöses Zystadenom n = 15	neuroendokriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zystadenokarzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
Sonografie bei 99 Patienten durchgeführt	96% (95/99)	100% (18/18)	73% (11/15)	100% (33/33)	100% (8/8)	100% (15/15)	100% (10/10)
CT bei 100 Patienten durchgeführt	88% (88/100)	84% (16/19)	93% (14/15)	82% (27/33)	71% (5/7)	100% (15/15)	100% (11/11)
ERCP bei 83 Patienten durchgeführt	25% (21/83)	19% (3/16)	8% (1/13)	22% (6/27)	17% (1/6)	27% (3/11)	70% (7/10)
FNP bei 3 Patienten durchgeführt	100% (3/3)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	100% (2/2)	100% (1/1)
Hypotone Duodenografie bei 10 Patienten durchgeführt	50% (5/10)	100% (1/1)	33% (1/3)	0% (0/1)	0% (0)	100% (2/2)	33% (1/3)
PET bei 12 Patienten durchgeführt	67% (8/12)	20% (1/5)	100% (2/2)	0% (0)	100% (1/1)	100% (4/4)	0% (0)

Bei 100 Patienten wurde der Tumordurchmesser durch die Computertomogramm-Untersuchung vermessen (siehe Tabelle 11). Dabei wurde deutlich, dass bei 60% der untersuchten Patienten die Neoplasie kleiner als 4cm war. Tumoren, die grösser als 4cm waren, fanden sich vor allem in der Gruppe der anderen malignen Tumoren (73%), bei den muzinösen Zystadenomen (53,3%) und den Zystadenokarzinomen (53,3%). Eine Grössenausdehnung von bis zu 4cm zeigen vor allem Patienten mit einem IPMT (57%). Besonders auffällig ist, dass bei der Gruppe der anderen malignen Tumoren alle Neoplasien bereits grösser als zwei Zentimeter waren.

Tabelle 11: CT-Tumordurchmesser-Untersuchung bei den verschiedenen Pankreastumoren. Ein Computertomogramm wurde bei 100 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt

CT-Tumordurchmesser	gesamt n = 102	seröses Zystadenom n = 19	muzinöses Zystadenom n = 15	neuro-endokriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zystadenokarzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
bis 2 cm	29% (29/100)	32% (6/19)	13,3% (2/15)	55% (18/33)	14% (1/7)	13,3% (2/15)	0% (0/11)
bis 4 cm	31% (31/100)	32% (6/19)	33,3% (5/15)	24% (8/33)	57% (4/7)	33,3% (5/15)	27% (3/11)
über 4 cm	40% (40/100)	36% (7/19)	53,3% (8/15)	21% (7/33)	29% (2/7)	53,3% (8/15)	73% (8/11)

Die endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatografie wurde bei 83 Patienten durchgeführt. Es wurden Veränderungen des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus untersucht. Der Ductus choledochus war zu 75% und der Ductus pancreaticus war zu 55% unauffällig. Beim Ductus choledochus lag bei 15% der Patienten eine Stenose vor, bei 5% sowohl ein Abbruch, als auch eine Verdrängung. Der Ductus pancreaticus wies bei 27% eine Gangstenose, bei 11% der untersuchten Patienten einen Abbruch und bei 7% eine Verdrängung auf. Die ERCP-Untersuchung des Ductus choledochus der endokrinen Tumoren verlief bei Patienten mit einem Insulinom, Glukagonom, Gastrinom und Paranglinom ohne Befund.

Tabelle 12: ERCP-Untersuchung des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus von 83 der insgesamt 102 Patienten.

ERCP	gesamt	seröses Zyst- adenom	muzi- nöses Zyst- adenom	neuro- endo- kriner Tumor	IPMT	Zyst- adeno- Karzinom	andere maligne Tumoren
	n = 102	n = 19	n = 15	n = 33	n = 8	n = 16	n = 11
	Ductus choledochus						
Abbruch	5% (4/83)	0% (0/16)	0% (0/13)	4% (1/27)	0% (0/6)	9% (1/11)	20% (2/10)
Stenose	15% (13/83)	13% (2/16)	8% (1/13)	15% (4/27)	17% (1/6)	9% (1/11)	40% (4/10)
Verdrängung	5% (4/83)	6% (1/16)	0% (0/13)	4% (1/27)	0% (0/6)	9% (1/11)	10% (1/10)
unauffällig	75% (62/83)	81% (13/16)	92% (12/13)	77% (21/27)	83% (5/6)	73% (8/11)	30% (3/10)
	Ductus pancreaticus						
Abbruch	11% (9/83)	13% (2/16)	15% (2/13)	7% (2/27)	0% (0/6)	9% (1/11)	20% (2/10)
Stenose	27% (22/83)	56% (9/16)	8% (1/13)	15% (4/27)	17% (1/6)	18% (2/11)	50% (5/10)
Verdrängung	7% (6/83)	13% (2/16)	23% (3/13)	4% (1/27)	0% (0/6)	0% (0/11)	0% (0/10)
unauffällig	55% (46/83)	18% (3/16)	54% (7/13)	74% (20/27)	83% (5/6)	73% (8/11)	30% (3/10)

Eine Angiografie wurde bei 86 Patienten durchgeführt. 7% der untersuchten Patienten wiesen einen Verschluss im venösen System auf. Bei 6% der Untersuchten kam es zu einer Verlagerung und 5% zeigten ein Encasement. Bei 10% der untersuchten Patienten trat eine Verlagerung der Arterien auf, 7% hatten ein Encasement und 3% einen Verschluss.

Tabelle 13: Angiografische Untersuchung der Venen und Arterien. Diese Untersuchung wurde bei 86 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt

Angiografie	gesamt n = 102	seröses Zyst- adenom n = 19	muzi- nöses Zyst- adenom n = 15	neuro- endo- kriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zyst- adeno- Karzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
	Venös (V. portae, V. lienalis, V. mes. superior)						
Encasement	5% (4/86)	0% (0/15)	8% (1/12)	7% (2/30)	0% (0/6)	0% (0/13)	1% (1/10)
Verschuß	7% (6/86)	0% (0/15)	8% (1/12)	0% (0/30)	0% (0/6)	31% (4/13)	1% (1/10)
Verlagerung	6% (5/86)	0% (0/15)	0% (0/12)	3% (1/30)	0% (0/6)	15% (2/13)	2% (2/10)
Hypo-vascularität	2% (2/86)	0% (0/15)	0% (0/12)	0% (0/30)	0% (0/6)	8% (1/13)	1% (1/10)
	Arteriell (Tr. coeliac., A. lienalis, A. gastroduod., A. hepatica, A. mes. superior)						
Encasement	7% (6/86)	0% (0/15)	0% (0/12)	7% (2/30)	0% (0/6)	8% (1/13)	3% (3/10)
Verschuß	3% (3/86)	0% (0/15)	0% (0/12)	3% (1/30)	0% (0/6)	8% (1/13)	0% (0/10)
Verlagerung	10% (9/86)	7% (1/15)	0% (0/12)	7% (2/30)	0% (0/6)	31% (4/13)	2% (2/10)

3.4 Operative Behandlung

3.4.1 Vorbehandlung

Von den insgesamt 19 Patienten, die wegen eines serösen Zystadenoms in der Universität in Ulm operiert wurden, erhielten drei bereits eine Cholezystektomie wegen Pseudozysten und Pankreatitis. Eine Patientin hatte in ihrer Vorgeschichte ein Mammakarzinom.

Von den 15 Patienten mit einem muzinösen Zystadenom war einer bereits in ärztlicher Behandlung wegen einer Pankreaspseudozyste, einer wegen einer Pankreasschwanzzyste

und gastrointestinaler Blutungen und einer wegen chronischer Pankreatitis. Ein Patient erhielt eine DEPKR wegen eines muzinösen Zystadenoms im Pankreaskopf.

Von den insgesamt 33 Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor wurde bei zwei Patienten bereits eine Insulinomenukleation vorgenommen. Diese beiden Patienten kamen wegen einer Rezidivbildung in die chirurgische Abteilung der Universität Ulm. Ein Patient mit einem Insulinom hatte rezidivierende Hypoglykämien. Ein weiterer Patient mit einem malignen non-funktionellen Tumor hatte in seiner Vorgeschichte eine PP-Whipple bei Verdacht auf ein Pankreaskopfkarzinom erhalten.

Von acht Patienten mit einem IPMT wurden zwei wegen Pankreatitis vorbehandelt. Einer dieser Patienten erhielt eine Cholezystektomie.

Von 16 Patienten mit einem Zystadenokarzinom waren zwei bereits in stationärer Behandlung wegen einer Pankreaspseudozyste. Beide Patienten erhielten eine Zystojejunostomie. Eine Abszessdrainage bei Zysten und chronischer Pankreatitis wurde bei einem weiteren Erkrankten durchgeführt. Ein Patient wurde mit Verdacht auf Pankreatitis in das Krankenhaus eingeliefert; dort ergab sich der Befund eines muzinösen Zystadenokarzinoms. Ein Patient erhielt eine Melanomexstirpation.

Von den elf Patienten, die an einem anderen malignen Tumor erkrankt waren, war einer wegen einer Pankreaspseudozyste in Behandlung und erhielt eine Zystojejunostomie. Bei einem weiteren Patienten wurde eine Exstirpation eines Liposarkoms durchgeführt. Ein Patient erhielt eine DEPKR und eine Cholezystektomie wegen eines malignen fibrösen Histiozytoms. Ein Erkrankter an einem Leiomyosarkom erhielt eine Laparotomie und ein Patient wurde bereits wegen eines Melanoms behandelt..

3.4.2 Operative Behandlung

In der unten angeführten Tabelle 14 sind die verschiedenen Operationsarten der seltenen Pankreastumoren aufgeführt. Es handelt sich dabei um zehn chirurgische Behandlungsalternativen. Zwei der 102 Patienten wurden nicht operiert. Beide Patientinnen erhielten ausschliesslich Chemotherapie und sind nach vier Wochen bzw. drei Monaten verstorben.

Tabelle 14: Die Verteilung der verschiedenen Operationsarten bei den Pankreastumoren

Operations- Arten	gesamt n = 102	seröses Zyst- adenom n = 19	muzi- nöses Zyst- adenom n = 15	neuro- endo- kriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zyst- adeno- Karzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
keine	2% (2/102)	-	-	-	-	-	18% (2/11)
Whipple	7% (7/102)	5% (1/19)	-	3% (1/33)	25% (2/8)	6% (1/16)	18% (2/11)
Linksresektion	34% (35/102)	26% (5/19)	73% (11/15)	45% (15/33)	-	19% (3/16)	9% (1/11)
totale Pankreat- ektomie	8% (8/102)	-	-	6% (2/33)	25% (2/8)	19% (3/16)	9% (1/11)
DEPKR	6% (6/102)	16% (3/19)	7% (1/15)	3% (1/33)	13% (1/8)	-	-
PP-Whipple	25% (25/102)	32% (6/19)	20% (3/15)	9% (3/33)	38% (3/8)	44% (7/16)	27% (3/11)
Pankreas- segment- resektion	6% (6/102)	21% (4/19)	-	6% (2/33)	-	-	-
Insulinom- enukleation	9% (9/102)	-	-	27% (9/33)	-	-	-
CCE	2% (2/102)	-	-	-	-	6% (1/16)	9% (1/11)
PL	1% (1/102)	-	-	-	-	6% (1/16)	-
Tumor- exstirpation	1% (1/102)	-	-	-	-	-	9% (1/11)

In der anschliessend aufgeführten Tabelle 15 ist die Lokalisation der verschiedenen Pankreastumoren dargestellt. Es ist deutlich erkennbar, dass beinahe die Hälfte (45%) aller Tumoren sich im Kopf des Pankreas befinden. Danach folgen der Pankreasschwanz, das gesamte Pankreas und der Corpus.

Tabelle 15: Tumorlokalisation bei den verschiedenen Pankreastumoren

Tumor-Lokalisation	gesamt n = 102	seröses Zyst- adenom n = 19	muzi- nöses Zyst- adenom n = 15	neuro- endo- kriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zyst- adeno- Karzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
Kopf	45% (46)	63% (12)	27% (4)	24% (8)	75% (6)	56% (9)	64% (7)
Korpus	10% (10)	5% (1)	13% (2)	21% (7)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Schwanz	33% (34)	32% (6)	60% (9)	46% (15)	0% (0)	19% (3)	9% (1)
gesamtes Pankreas	12% (12)	0% (0)	0% (0)	9% (3)	25% (2)	25% (4)	27% (3)

Die Tabelle 16 zeigt die Untersuchung der OP-Radikalität. Insgesamt konnten 54% der Patienten kurativ behandelt werden. Nur 11% erhielten eine palliative Therapie und 2% waren inoperabel.

Tabelle 16: Untersuchung der operativen Radikalität.

OP-Radikalität	gesamt n = 102	seröses Zyst- adenom n = 19	muzi- nöses Zyst- adenom n = 15	neuro- endo- kriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zyst- adeno- Karzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
kurativ	54% (55/102)	79% (15/19)	53% (8/15)	58% (19/33)	88% (7/8)	31% (5/16)	9% (1/11)
fraglich kurativ	33% (34/102)	21% (4/19)	40% (6/15)	36% (12/33)	12% (1/8)	50% (8/16)	27% (3/11)
palliativ	11% (11/102)	0% (0/19)	7% (1/15)	6% (2/33)	0% (0/8)	19% (3/16)	46% (5/11)
inoperabel	2% (2/102)	0% (0/19)	0% (0/15)	0% (0/33)	0% (0/8)	0% (0/16)	18% (2/11)

Bei 79% der untersuchten Patienten liess sich ein histologischer Differenzierungsgrad G 1 feststellen. 17% der Tumoren waren mässig differenziert und nur 4% gehörten zur Kategorie G 3.

Tabelle 17: Untersuchung des histologischen Differenzierungsgrades der verschiedenen Pankreastumoren.

Histologischer Differen- zierungsgrad G	gesamt n = 102	seröses Zyst- adenom n = 19	muzi- nöses Zyst- adenom n = 15	neuro- endo- kriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zyst- adeno- Karzinom n = 16	andere maligne Tumoren* n = 11
gut differenziert G 1	79% (79/100)	95% (18/19)	80% (12/15)	97% (32/33)	75% (6/8)	50% (8/16)	33,3% (3/9)
mässig differenziert G 2	17% (17/100)	5% (1/19)	20% (3/15)	3% (1/33)	25% (2/8)	44% (7/16)	33,3% (3/9)
schlecht differenziert G 3	4% (4/100)	0% (0/19)	0% (0/15)	0% (0/33)	0% (0/8)	6% (1/16)	33,3% (3/9)

* Von den elf Patienten mit einem anderen malignen Tumor wurden zwei nicht operiert.

Die folgende Tabelle 18 zeigt das Auftreten von Metastasen. Bei 9% der insgesamt 102 Patienten hatten sich präoperativ Tochtergeschwülste gebildet. Dies betraf Patienten mit einem Insulinom, einem Somatostatinom, zwei Gastrinomen und zwei non-funktionellen

Tumoren. Bei der Späterhebung gaben 15% der Befragten an, dass es zu einer Metastasenbildung gekommen war. Dies betraf zu 66% vor allem die Patienten aus der Gruppe der anderen malignen Tumoren, zu 36% Patienten mit einem Zystadenokarzinom und zu 9% Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor (ein Insulinom und zwei non-funktionelle Tumoren).

Tabelle 18: Festgestellte Metastasenbildung bei präoperativen Untersuchungen der 102 Patienten und bei den 94 Patienten der Späterhebung

Metastasen	gesamt	seröses Zyst- adenom	muzi- nöses Zyst- adenom	neuro- endo- kriner Tumor	IPMT	Zyst- adeno- Karzinom	andere maligne Tumoren
	n = 102	n = 19	n = 15	n = 33	n = 8	n = 16	n = 11
präoperativ bei 102 Patienten untersucht	9% (9/102)	0% (0/19)	0% (0/15)	15% (5/33)	0% (0/8)	6% (1/16)	27% (3/11)
Späterhebung bei 94 Patienten untersucht	15% (14/94)	0% (0/16)	0% (0/14)	9% (3/33)	0% (0/8)	36% (5/14)	66% (6/9)

Die Tabelle 19 beinhaltet die postoperativen Komplikationen, die nach den verschiedenen Behandlungen aufgetreten sind. Von den 100 behandelten Patienten sind bei 18 postoperative Komplikationen aufgetreten. Eine Gallenfistel wird nach Büchler et al. folgendermassen definiert: Galliges Sekret muss aus mindestens einer Drainage abgeleitet werden mit einem Bilirubingehalt doppelt so hoch wie im Serum, jedoch ohne Nachweis von Amylase oder Lipase. Von einer Pankreasfistel spricht man, wenn ein dreifacher Anstieg von Amylase/Lipase verglichen zum Serum festgestellt wird und gleichzeitig der Wert von 30 ml/24 Stunden über sechs Tage hinweg überschritten wird (6).

Tabelle 19: Untersuchung der postoperativen Komplikationen

Postoperative Komplikationen	gesamt n = 102	seröses Zyst- adenom n = 19	muzi- nöses Zyst- adenom n = 15	neuro- endo- kriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zyst- adeno- Karzinom n = 16	andere maligne Tumoren ¹⁾ n = 11
keine	82% (82/100)	79% (15/19)	87% (13/15)	94% (31/33)	87% (7/8)	56% (9/16)	78% (7/9)
Gallenfistel	1% (1/100)	5% (1/19)	-	-	-	-	-
Pankreasfistel	3% (3/100)	5% (1/19)	13% (2/15)	-	-	-	-
Abszeßbildung	3% (3/100)	-	-	6% (2/33)	-	6% (1/16)	-
pulmonal ²⁾	5% (5/100)	5% (1/19)	-	-	13% (1/8)	19% (3/16)	-
Sepsis	1% (1/100)	-	-	-	-	6% (1/16)	-
Reoperation	4% (4/100)	5% (1/19)	-	-	-	6% (1/16)	22% (2/9)

1) von den insgesamt elf Patienten wurden neun operiert

2) Zwei Patienten mit Pleuraerguß und drei mit Pneumonie

3.5 Späterhebung

Von 102 behandelten Patienten mit einem seltenen Pankreastumor in der chirurgischen Abteilung der Universität Ulm wurde bei 94 Personen eine Späterhebung durchgeführt:

- Vier Patienten waren ins Ausland umgezogen und konnten nicht mehr erreicht werden.
- Vier Patienten waren innerhalb Deutschlands unbekannt verzogen.

Von diesen 94 Patienten sind 17 im Zeitraum zwischen OP und Nacherhebung verstorben.

Die postoperative Nachuntersuchung beinhaltet somit 77 Patienten.

3.5.1 Derzeitige Beschwerden

In der Nachbefragung gab ein Patienten mit einem Zystadenokarzinom an, dass er unter Schmerzen im Oberbauch leidet.

96% aller Patienten haben einen regelmässigen Stuhlgang. Ein Patient mit einem muzinösen Zystadenom und einem IPMT gaben bei der Befragung Obstipation an; und ein Patient mit einem Insulinom hat Diarrhoen.

Wie aus Tabelle 8 (Zeile über die Späterhebung) zu erkennen ist, haben 29% der Patienten einen manifesten Diabetes mellitus. Dies betrifft zu 43% vor allem die Patienten mit einem serösen Zystadenom. Bei zwei Patienten liess sich ein neu aufgetretener Diabetes feststellen. Vier Patienten, die an einem muzinösen Zystadenom erkrankten, leiden ebenso an Diabetes mellitus. Die Zahl der an Diabetes erkrankten Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor und einem IPMT erhöhte sich nicht.

Von 94 Patienten wurde bei sieben Patienten (7%) ein Rezidiv festgestellt (siehe Tabelle 20). Dies betrifft vor allem das seröse Zystadenom (1), den neuroendokrinen Tumor (zwei Gastrinome), das Zystadenokarzinom (2) und die anderen malignen Tumoren (ein Liposarkom und ein Leiomyosarkom). Bis auf den Patienten mit Liposarkom wurden alle Patienten reoperiert.

Es sind von den insgesamt 94 befragten Patienten 18% verstorben, wobei jeweils die Bauchspeicheldrüsenerkrankung als Todesursache von den Angehörigen genannt wurde. Bei den neuroendokrinen Tumoren handelt es sich um drei Patienten mit jeweils einem Insulinom, ein Patient mit einem Gastrinom und mit einem non-funktioellen Tumor. Alle Patienten, die wegen eines muzinösen Zystadenoms oder eines IPMTs behandelt wurden lebten bis zum Zeitpunkt der Nachbefragung noch. Eine genaue Verteilung kann aus der Tabelle 20 ersehen werden.

Tabelle 20: Späterhebung über die seltenen Pankreastumoren

Spät- erhebung	gesamt	seröses Zyst- adenom	muzi- nöses Zyst- adenom	neuro- endo- kriner Tumor	IPMT	Zyst- adeno- Karzinom	andere maligne Tumoren
	n = 102	n = 19	n = 15	n = 33	n = 8	n = 16	n = 11
Spätletalität*	18% (17/94)	6% (1/16)	0% (0/14)	15% (5/33)	0% (0/8)	21% (3/14)	89% (8/9)
Rezidiv	7% (7/94)	6% (1/16)	0% (0/14)	6% (2/33)	0% (0/8)	14% (2/14)	22% (2/9)
Reoperation	6% (6/94)	6% (1/16)	0% (0/14)	6% (2/33)	0% (0/8)	14% (2/14)	10% (1/9)

* alle 17 Patienten sind an der Pankreaserkrankung verstorben

3.5.2 Arbeitsfähigkeit

Von den 77 lebenden Patienten, gaben 43% an, arbeitsfähig zu sein. Wegen der Bauchspeicheldrüsenerkrankung sind 9% und wegen des Alters oder anderer Erkrankungen sind 48% der Patienten berentet. Ein Patient mit einem Insulinom und drei mit einem Gastrinom sind berentet wegen der Pankreaserkrankung. Die genaue Aufschlüsselung ist in Tabelle 21 zu ersehen.

Tabelle 21: Postoperative Erhebung über die arbeitsfähigen bzw. berenteten Patienten (n = 77)

post-operative Erhebung	gesamt n = 102	seröses Zystadenom n = 19	muzinöses Zystadenom n = 15	neuroendokriner Tumor n = 33	IPMT n = 8	Zystadenokarzinom n = 16	andere maligne Tumoren n = 11
arbeitsfähig	43% (33/77)	47% (7/15)	43% (6/14)	32% (8/25)	38% (3/8)	57% (8/14)	100% (1/1)
berentet wegen der Pankreaserkrankung	9% (7/77)	7% (1/15)	7% (1/14)	16% (4/25)	0% (0/8)	7% (1/14)	0% (0/1)
berentet wegen Alter/anderer Erkrankung	48% (37/77)	47% (7/15)	40% (7/14)	52% (13/25)	62% (5/8)	35% (5/14)	0% (0/1)

In den folgenden Tabellen 22 bis 25 werden die Operationsarten beim muzinösen und serösen Zystadenom, beim Zystadenokarzinom und bei den neuroendokrinen Tumoren genauer betrachtet. Es kann hierbei aus den Tabellen ersehen werden wie der weitere Genesungsverlauf des Patienten nach der entsprechenden Operation war.

Ergebnisse

Bei muzinösen Zystadenom ist es nach elf Linksresektionen bei zwei Patienten zu postoperativen Komplikationen (Pankreasfistel) gekommen.

Tabelle 22: Untersuchung der unterschiedlichen Operationsarten beim muzinösen Zystadenom (n = 15).

muzinöses Zystadenom	gesamt n = 15	Links- resektion n = 11	DEPKR n = 1	PP-Whipple n = 3
Alter Median (Jahre); von 33 - 79 Jahren	62	55	71	68
postoperative Komplikation	13% (2)	13% (2)	-	-
Rezidiv	-	-	-	-
Nachoperation	-	-	-	-
Überlebensdauer Median (Monate); von 2 - 59 Monaten	19	19	25	11
Spätletalität	-	-	-	-

Beim serösen Zystadenom traten bei einer DEPKR und drei PP-Whipple-Operationen postoperative Komplikationen auf. Ein Patient mit einer PP-Whipple erkrankte an einem Rezidiv und musste nachoperiert werden. Ein Patient ist nach einer Linksresektion verstorben.

Tabelle 23: Untersuchung der unterschiedlichen Operationsarten beim serösen Zystadenom (n = 19).

seröses Zystadenom	gesamt n = 19	Whipple n = 1	Links- resektion n = 5	DEPKR n = 3	PP- Whipple n = 6	Pankreas- segment- resektion n = 4
Alter Median (Jahre); von 47 - 74 Jahren	62	51	62	53	69	65
postoperative Komplikation	21% (4)	-	-	33% (1)	50% (3)	-
Rezidiv	5% (1)	-	-	-	17% (1)	-
Nachoperation	5% (1)	-	-	-	17% (1)	-
Überlebensdauer Median (Monate); von 4 - 83 Monaten	15	83	15	15	10,5	8,5
Spätletalität	5% (1)	-	20% (1)	-	-	-

Ergebnisse

Bei den Zystadenokarzinomen zeigen sich die häufigsten postoperativen Komplikationen, die sich auf fast alle Operationsarten verteilen. Zwei Patienten mit einer PP-Whipple erkrankten an einem Rezidiv und wurden nachoperiert. Zwei Patienten sind nach jeweils einer PP-Whipple und einer nach einer Linksresektion im weiteren Verlauf ihrer Krankheit erlegen.

Tabelle 24: Untersuchung der unterschiedlichen Operationsarten beim Zystadenokarzinom (n = 16).

Zystadeno- Karzinom	gesamt n = 16	Whipple n = 1	Links- resektion n = 3	totale Pankreat- ektomie n = 3	PP- Whipple n = 7	CCE n = 1	PL n = 1
Alter Median (Jahre); von 40 - 73 Jahren	58	73	57	59	57	57	70
postoperative Komplikation	44% (7)	-	33% (1)	66% (2)	43% (3)	100% (1)	-
Rezidiv	13% (2)	-	-	-	29% (2)	-	-
Nachoperation	13% (2)	-	-	-	29% (2)	-	-
Überlebensdauer Median (Monate); von 1 - 52 Monaten	10	9	51	33	10	0	7
Spätletalität	19% (3)	-	33% (1)	-	29% (2)	-	-

Wie aus der Tabelle 25 zu ersehen ist, kam es bei zwei von 15 Pankreaslinksresektionen zu postoperativen Komplikationen. Dabei handelt es sich um ein Gastrinom und ein Karzinoid. Zwei Gastrinom-Patienten erkrankten an einem Rezidiv und wurden noch einmal operiert. Insgesamt waren fünf Patienten postoperativ verstorben: Drei Patienten mit einem Insulinom, ein Patient mit einem Gastrinom und ein Patient mit einem non-funktionellen Tumor.

Tabelle 25: Untersuchung der unterschiedlichen Operationsarten bei den neuroendokrinen Tumoren (n = 37).

neuroendokrine Tumoren	gesamt n = 33	Whipple n = 1	Links- resektion n = 15	totale Pankreat- ektomie n = 2	PP- Whipple n = 3	Pankreas- segment- resektion n = 2	DEPKR n = 1	Enuklea- tion n = 9
Alter Median (Jahre); von 29 - 87 Jahren	57	50	51	67,5	61,5	57	58	56
postoperative Komplikation	6% (2)	-	13% (2)	-	-	-	-	-
Rezidiv	6% (2)	-	7% (1)	-	-	50% (1)	-	-
Nachoperation	3% (1)	-	7% (1)	-	-	-	-	-
Überlebensdauer Median (Monate); von 1 - 187 Monaten	19	81	19	19,5	15,5	8	4	27
Spätletalität	15% (5)	-	13% (2)	-	33% (1)	50% (1)	-	11% (1)

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen das Überlebensdiagramm bei den Zystadenokarzinomen und den neuroendokrinen Tumoren.

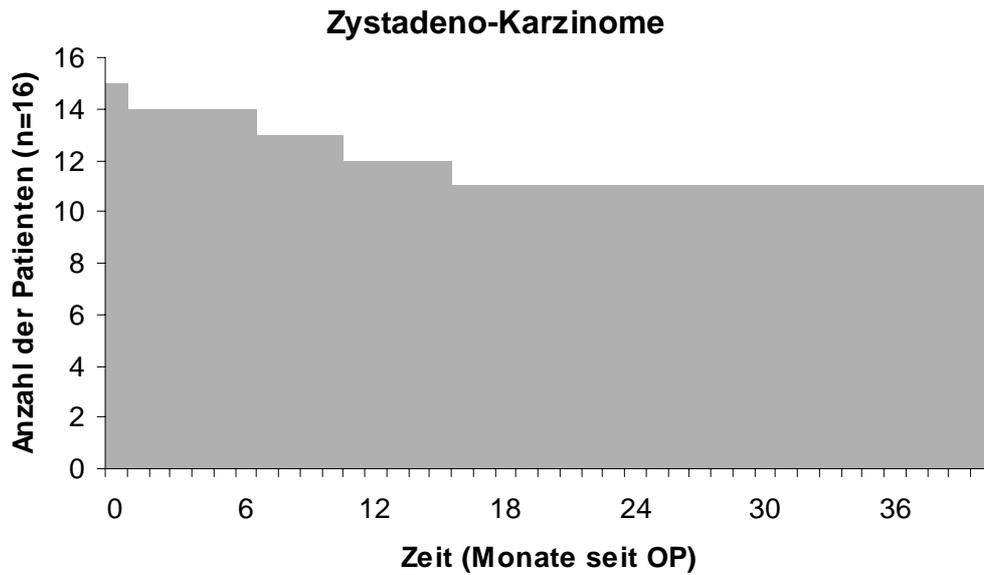


Abbildung 3: Überlebenszeitdiagramm für Patienten mit Zystadeno-Karzinom

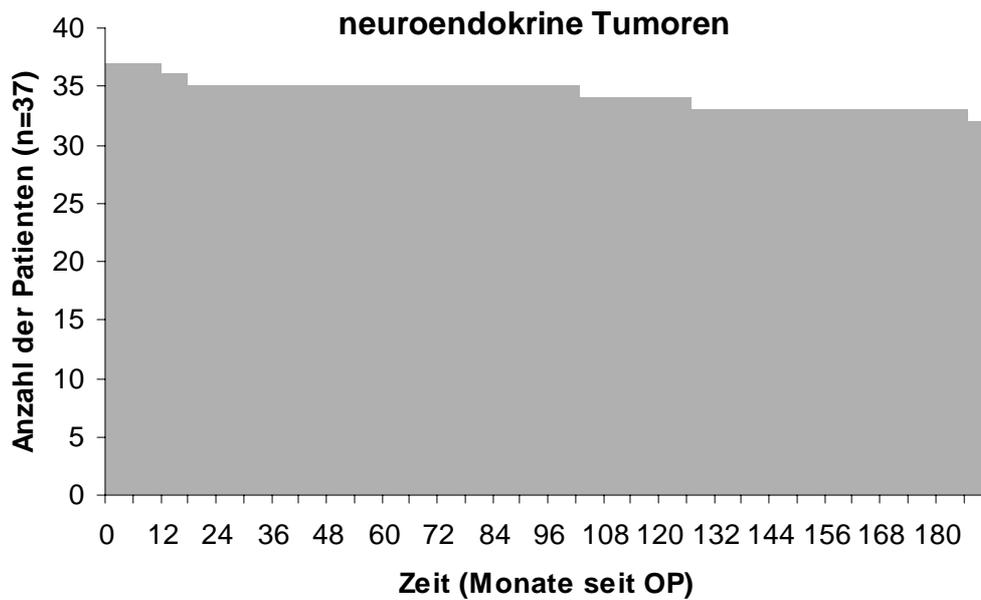


Abbildung 4: Überlebenszeitdiagramm für Patienten mit neuroendokrinem Tumor

4 Diskussion

4.1 Zystadenokarzinom

In dieser Studie erkrankten 56% Frauen und 44% Männer an einem Zystadenokarzinom. Das Alter der Patienten liegt zwischen 20 und 82 Jahren (71). Die Patienten in unserer Studie sind zwischen 40 und 73 Jahren alt. Dies entspricht allen Untersuchungen, die sich mit diesem Gebiet beschäftigten (40, 84, 36, 47). Als häufigstes Frühsymptom gaben 79% der in Ulm behandelten Patienten Schmerzen im Oberbauch an, die in den Rücken ausstrahlen können. Dies wird in der Literatur von mehreren Autoren bestätigt (9, 61, 8, 5, 83). Ein Gewichtsverlust tritt in ca. 40% der Fälle ein (61, 83). Danach folgen Übelkeit, Erbrechen und Völlegefühl (61, 9). Ein Verschlussikterus und Fettresorptionsstörungen sind typische Spätsymptome (8). Übelkeit (19%) und Ikterus (19%) traten bei unseren Patienten am zweithäufigsten auf. Ebenso werden in der Literatur Stuhlunregelmässigkeiten und Appetitlosigkeit angegeben (61, 8). Diarrhoe trat bei 6% der bei uns untersuchten Patienten auf. Obwohl es in der Literatur keinen Hinweis auf ein Entstehen eines Zystadenokarzinoms als Folge einer chronischen Pankreatitis gibt (49), so ist in dieser Studie ein Patient mit chronischer Pankreatitis in der Vorgeschichte enthalten.

Das CEA hat für das Pankreaskarzinom eine Nachweisrate von 43-82% (2). In einer Studie von Le Borgne war bei 75% der Patienten mit einem Zystadenokarzinom der Tumormarker CEA erhöht. Bei der in Ulm durchgeführten Untersuchung hatten 54% der Untersuchten einen veränderten CEA-Wert. Bei der präoperativen Bestimmung der CA 19-9-Konzentration lässt sich für das Pankreaskarzinom eine Sensitivität von 95% errechnen (62). Eine Untersuchung von Safi et al. zeigte, dass bei 75% der Patienten mit einem Pankreaskarzinom einen CA 19-9-Wert über 120 U/ml hatten. In unserer Untersuchung zeigte sich bei 77% der Patienten ein erhöhter CA 19-9-Wert (über 37 U/ml).

Blume beschreibt, dass Diabetes als Begleitsymptom bei den meisten Patienten mit einem seltenen Pankreastumor vorhanden ist. Cubilla und Fitzgerald fanden, dass 59% der Patienten an Diabetes leiden. Allerdings ist eine kausale Beziehung schwer abschätzbar, da es nicht möglich ist, Diabetesdauer, Erstsymptome und Carcinoma in situ zu beobachten. Differenziert man den Diabetes nach dem Zeitpunkt des Auftretens (13), so könnte ein

länger als zwei Jahre bestehender Diabetes als hereditäre Form mit eventueller Disposition gesehen werden, während ein Diabetes kürzerer Dauer die Folge eines Pankreastumors wäre (4). Fünf von sechzehn Untersuchten mit einem Zystadenokarzinom in der Universität Ulm waren präoperativ an Diabetes erkrankt (31%).

Der abdominelle Ultraschall repräsentiert ein diagnostisches Verfahren, das universell verfügbar, nicht invasiv, kostengünstig und ohne grossen technischen Aufwand als erster Schritt der Diagnostik bereits bei der Aufnahmeuntersuchung indiziert ist (42). Die Vorteile der Oberbauch-Sonografie liegen vor allem darin, dass sie in der Bewertung der Gallenwege die Methode mit der höchsten Sensitivität darstellt. Von 102 Patienten an der Universität Ulm wurde bei 99 Patienten eine Sonografie durchgeführt. Bei den Zystadenokarzinomen wurde zu 100% ein Tumor entdeckt.

Die Methode der Wahl zur Diagnosestellung ist die kontrastmittelverstärkte Computertomografie (27, 5). Sie ist in jedem Fall dem dynamischen CT vorzuziehen (27). Durch hohe Dosen an intravenös appliziertem Kontrastmittel (z.B. 200 ml Solutrast) ist es bei forcierter Gabe (2 ml/s) und dünner Schichtung des Pankreas möglich, Perfusionsdefekte zu identifizieren, deren Präsenz direkt mit Parenchymverlusten korreliert (32, 33, 53, 3, 46). Eine CT-Aufnahme wurde in Ulm bei 100 Patienten durchgeführt. Bei fünfzehn Untersuchten mit einem Zystadenokarzinom wurde zu 100% ein Tumor entdeckt.

Die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatografie ist die einzige diagnostische Methode, die eine sichere Aussage über die Papillae major et minor, die biliopankreatische Konfluenz und die Röntgenmorphologie von Pankreas- und Gallenwegen erlaubt (30). Mit dieser Untersuchungsmethode ist es möglich, duktale Adenokarzinome, chronische Pankreatitis oder inflammatorische Pseudozysten zu unterscheiden (71). Allerdings gibt es keine bestimmten Unterscheidungskriterien für Zystadenome und Zystadenokarzinome (71). Nach Zanow et al. und Warshaw et al. ist eine ERCP prädiagnostisch zu empfehlen. Das muzinöse Zystadenokarzinom ist besonders schwer von intraduktalen papillären Neoplasien zu unterscheiden, die uni- oder multilokulare Zysten mit dünnen Wänden haben können. Die ERCP ist das Mittel der Wahl, um falsche Diagnose auszuschliessen (76, 65). Ein ERCP wurde bei insgesamt 83 Patienten durchgeführt. Bei drei von elf Untersuchten mit einem Zystadenokarzinom bestätigte sich der Tumorverdacht (27%).

Die Angiografie ist für die präoperative Diagnostik und die anschliessende Therapie sehr wichtig, da es für eine Operation von Bedeutung ist, die vaskuläre Anatomie des Pankreas zu kennen (85). Allerdings ist es mit dieser Methode schwierig hypovaskuläre Läsionen von Pankreaspseudozysten zu unterscheiden (71). Nach Untersuchungen von Zanow et al. und Warshaw et al. ist die Angiografie nur bei besonderen Indikationen notwendig. Eine Angiografie wurde bei 86 der insgesamt 102 Patienten durchgeführt, wobei die Ergebnisse beim Zystadenokarzinom am häufigsten einen positiven Befund ergaben.

Die Feinnadelpunktion (FNP) ermöglicht eine Differentialdiagnose der verschiedenen Tumorformen des Pankreas, und ist deshalb sinnvoll, weil zytologische und histologische Analysen durchgeführt werden können (siehe Tumormarker) (76). Die FNP wurde in Ulm bei drei Patienten (zwei Zystadenokarzinome und ein adeno-squamöses Pankreaskarzinom) durchgeführt. Dabei bestätigte sich jeweils zu 100% der Tumorverdacht.

Chen et al. beschreibt, dass die meisten Adenome aus Pankreaspseudozysten sekundär hervorgehen. Allerdings werden ca. 30% der zystischen Tumoren des Pankreas als Pseudozysten falsch diagnostiziert (54, 43, 5, 83, 13). Zwei der insgesamt 16 Patienten mit einem Zystadenokarzinom und einer der 19 Patienten mit einem serösen Zystadenom wurden aufgrund dieser Fehldiagnose in anderen Krankenhäusern initial mit einer Zystojejunostomie behandelt.

Die Resektion stellt bei serösen und muzinösen Tumoren und bei Zystadenokarzinomen das Mittel der Wahl dar (5, 83). Bei einem Zystadenokarzinom muss definitionsgemäss die Radikaloperation nach tumortaktischen Gesichtspunkten angestrebt werden (29, 61, 51). Im Zweifelsfall ist ein resezierendes Operationsverfahren indiziert, um eine kurative Operation mit niedriger Letalität und guter Prognose zu erreichen. Das Spektrum der chirurgischen Eingriffe für seltene Pankreastumoren reicht von der Pankreaslinksresektion über die Whipplesche Operation bis zu totalen Duodenopankreatektomie. Die Interpretation des intraoperativen Befundes ist schwierig und abhängig von der Erfahrung des Operateurs, der entscheiden muss, welche Therapie zu wählen ist. Eine histologische Schnellschnittuntersuchung ist deshalb unerlässlich. Das einzuschlagende Operationsverfahren ist abhängig von der Tumorlokalisation, der Art des Tumors und der Abgrenzbarkeit gegenüber Nachbarorganen (47, 71, 56, 29, 61). Die distale Pankreatektomie ist die Operation der Wahl bei Läsionen des Pankreaskorpus oder des -schwanzes. Die Tumoren im Pankreaskopf erfordern eine Duodenopankreatektomie (56).

In einer Studie von Le Borgne et al. von 1999 befanden sich die Lokalisationen der serösen (65/170) bzw. muzinösen (46/170) Pankreastumoren und der Zystadenokarzinome (83/170) meist im Kopf des Pankreas. Die operative Behandlung der Zystadenokarzinome in Ulm reicht von der Probelaparotomie bis zur totalen Pankreatektomie (siehe Tabelle 14). Der Tumor befand sich bei 56% der Patienten im Pankreaskopf, danach folgen das gesamte Pankreas (25%) und der Pankreasschwanz (19%).

Bei Untersuchungen von Schneider et al. und Le Borgne et al. werden die Pankreasfistel und die Sepsis als häufigste postoperative Komplikationen beschrieben, die sowohl bei benignen als auch bei malignen Tumoren auftreten. Die Zystadenokarzinom-Patienten in Ulm litten postoperativ an pulmonalen Komplikationen (19%) und auch an Abszessbildung (6%).

Die fünf-Jahres-Überlebensrate für Zystadenokarzinome wird bei einigen Autoren mit über 68% angegeben (40, 47, 84, 15, 78, 5). Zanow gibt eine mediane Überlebenszeit von „rund 24 Monaten“ an. Compagno und Oertel gaben in ihren Untersuchungen von 28 Patienten mit einem Zystadenokarzinom an, dass 70% nach, im Median, sechs Jahren tumorfrei waren. Kohler et al. und Löser et al fanden eine fünf-Jahres-Überlebensrate von 68%. Warshaw et al. beschreibt eine Tumorfreiheit der 17 behandelten Zystadenokarzinom-Patienten nach maximal zwölf Jahren. Bei Rückert et al. und Le Borgne et al. wird ebenso beschrieben, dass die Überlebenszeit bei einer palliativen Operation sehr gering ausfällt. Die fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt dann nur 14% (47, 61). Bei einer zu späten Erkennung eines Zystadenokarzinoms liegt die Metastasierungsrate bei 90% (35). Eine späte Metastasierung wird dagegen bei Löser et al. bestätigt. Die Prognose nach einer kurativen Operation ist besser als bei anderen Karzinomen des duktales Zelltyps (56). Die Spätletalität der in Ulm behandelten Patienten liegt bei 21% (drei Patienten). Bei zwei Patienten kam es zur Rezidivbildung nach jeweils einer PP-Whipple, weshalb diese beiden reoperiert wurden. Ein Patient hatte bereits präoperativ Metastasen gebildet. Bei der Nachbefragung von 14 Zystadenokarzinom-Patienten hatten fünf Tochtergeschwülbildung angegeben und drei Patienten waren verstorben. Insgesamt sind noch 57% arbeitsfähig.

4.2 Muzinöses Zystadenom

73% der behandelten Patienten in Ulm mit einem muzinösen Zystadenom waren Frauen. Dies entspricht allen Untersuchungen, die sich mit diesem Gebiet beschäftigten (40, 84, 36, 5). Zu den häufigsten Symptomen gehören auch hier Schmerzen im Oberbauch (61, 9, 8, 5, 83). Unsere Patienten gaben zu 80% Schmerzen an. Danach folgten Übelkeit und Ikterus (61, 9). In seltenen Fällen kann es zu gastrointestinalen Blutungen kommen, was bei einem unserer Patienten mit einem muzinösen Zystadenom eingetreten war (8). Muzinöse Zystadenome können zu Zystadenokarzinomen entarten (1%) (84, 66, 54, 8). Bei dem Patientengut in Ulm konnte ein solcher Fall nicht festgestellt werden. Bei Mörtel wird beschrieben, dass bei Zystadenomen ein Diabetes bei 10% bis 20% der Fälle vorliegt. Drei von elf Untersuchten (27%) in der Universitätsklinik litten an Diabetes mellitus.

Bei der Unterscheidung von serösen und muzinösen Tumoren und Pankreaspseudozysten sind nach Lewandrowski et al. und Rubin et al. die Tumormarker von entscheidender Bedeutung. Lewandrowski beschreibt in seinen Untersuchungen, dass der CEA-Wert beim muzinösen Zystadenom hoch ist und bei Pseudozysten und beim serösen Zystadenom niedrig (44). Ein CEA-Wert über 24,7 ng/mL unterscheidet muzinöse Tumoren von anderen pankreatischen Zysten. In einer Studie von Le Borgne 1999 war bei 92% der Patienten mit einem muzinösen Zystadenom der Marker CEA erhöht. In unserer Studie war der CEA-Tumormarker bei 33% und der CA 19-9-Wert bei 67% der Untersuchten zu hoch. Demzufolge eignen sich die Tumormarker zur Diagnose eher begrenzt.

Die genaue Diagnose der Pankreastumoren durch die Ultraschalluntersuchung ist allerdings sehr schwierig. Torresan et al. beschreibt in seiner Studie von 1997, dass bei 50% der serösen Tumoren und bei 88,2% der muzinösen Entartungen eine korrekte Diagnose gestellt werden konnte. Die Unterscheidung von serösen bzw. muzinösen zystischen Tumoren von anderen seltenen zystischen Entartungen des Pankreas ist ebenfalls schwierig (76, 48). Bei multilokularen Zysten erscheinen die Septa dünner im Vergleich zu serösen, besonders aber muzinösen Pankreastumoren (7, 48). Nach Zanow et al sind die Sonografie und das CT als obligat bei der Diagnostik der Pankreastumoren anzusehen (47, 78). Bei der sonografischen Untersuchung ergab sich ein Tumorverdacht bei elf von fünfzehn Untersuchten, was die hohe Sensitivität bestätigt. Für eine präzise präoperative Diagnostik ist auch hier das Mittel der Wahl die kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung (5, 27). In Ulm bestätigte sich bei 93% der Tumorverdacht.

Die Entfernung des Tumors ist bei serösen und auch bei muzinösen Tumoren wichtig, da eine maligne Entartung nicht auszuschliessen ist (5). Die operative Behandlung der muzinösen Zystadenome reicht von der Linksresektion (73%) über die PP-Whipple (20%) zur DEPKR (7%). In einer Untersuchung von Schneider et al. waren alle fünf Patienten mit einem muzinösen Zystadenom nach 48 Monaten (Median) alle tumorfrei (66). Nach Le Borgne et al. ist die Prognose dieser Tumoren nach Resektion ausgezeichnet. Dies können wir bestätigen: Von den 14 befragten Patienten mit einem muzinösen Zystadenom konnten weder Rezidiv- noch Metastasenbildung festgestellt werden. 43% der Patienten sind wieder arbeitsfähig.

4.3 Seröses Zystadenom

In unserer Studie erkrankten an einem serösen Zystadenom 74% Frauen und 26% Männer. Dies zeigen ebenso andere Veröffentlichungen (40, 84, 36, 47). Als „Hauptsymptom“ gaben die Patienten Oberbauchbeschwerden an, was ebenso weiteren Untersuchungen entspricht (61, 9, 8, 5, 83). Weiterhin werden in der Literatur Stuhlunregelmässigkeiten und Appetitlosigkeit angegeben (61, 8). 11% der bei uns untersuchten Patienten litten an Diarrhoe und 5% an Übelkeit. In 10% bis 20% der Fälle liegt nach Untersuchungen von Mörtel ein Diabetes mellitus vor. Dieser Wert wird in unseren Untersuchungen überschritten. Vier von fünfzehn Untersuchten (27%) waren an Diabetes erkrankt.

Nach Le Borgne ist es typisch für seröse Zystadenome, dass es zu keiner Erhöhung des CEA-Tumormarkers kommt, was wir in unserer Arbeit bestätigen können. Er beschreibt weiter in einer Studie von 1999, dass erhöhte CA 19-9-Werte (über 37 U/ml) bei zehn von 81 Untersuchten mit einem serösen Zystadenom auftraten. Bei den serösen Zystadenomen in Ulm waren die Werte bei zwei Patienten erhöht (bis 3018 U/ml).

Bei 18 von 19 Patienten mit einem serösen Zystadenom wurde eine Sonografie durchgeführt. Hierbei bestätigte sich zu 100% der Tumorverdacht und die Genauigkeit dieser Untersuchungsart wird bestätigt. Die CT-Untersuchung ergab zu 84% die Bestätigung des Tumorverdachtes (vgl. Le Borgne und Itoh). Eine ERCP wurde bei sechzehn von neunzehn Patienten durchgeführt. Ein positiver Befund wurde bei 19% festgestellt. Die in mehreren Studien (26, 47, 68) unternommenen Versuche mit

bildgebenden Verfahren zwischen serösen und muzinösen Pankreastumoren zu unterscheiden, können wir nicht bestätigen.

Die Lokalisation des serösen Zystadenoms befindet sich in 50% der Fälle im Pankreaskopf (5). In unserer Studie war zu 63% der Tumor im Kopf des Pankreas, zu 32% im Schwanz und zu 5% im Korpus anzutreffen.

Die alleinige Beobachtung von serösen Zystadenomen oder die Exstirpation, wie dies von mehreren Autoren (9, 26, 29, 47) dargelegt wurde, genügt nicht mehr, da in unserem Patientengut aus Ulm zwei seröse Zystadenokarzinome enthalten sind. Es ist auch hier die Entfernung des Tumors anzustreben. In unserer Studie konnten 79% der Patienten kurativ behandelt werden. In einer Untersuchung von Schneider et al. waren von zehn operierten serösen Zystadenomen nach, im Median, 51 Monaten tumorfrei. Bei keinem Patienten ist es zur Metastasenbildung gekommen. Ein Patient ist nach einem halben Jahr postoperativ an einem Rezidiv erkrankt, nachdem er eine PP-Whipple erhalten hatte. Von 16 befragten Patienten in Ulm mit einem serösen Zystadenom ist einer verstorben. Alle anderen 15 befragten Personen lebten zum Zeitpunkt der Späterhebung noch.

4.4 Neuroendokrine Tumoren

4.4.1 Insulinom

Nach Delcore und Friesen erkrankten Frauen an Insulinomen häufiger (60%) als Männer. 73% der Insulinom-Patienten in Ulm waren weiblich. Insulinome machen ca. 50% der Inselzelltumoren aus (57, 16, 22). Von allen 37 neuroendokrinen Tumoren waren alleine 16 Insulinome. Diese Tumoren sind zu 90% benigne (77, 85, 16, 81). Dies wurde in dieser Arbeit bestätigt. Vierzehn der sechzehn Patienten hatten gutartige Insulinome. Zwei Patienten erkrankten an einem malignen Insulinom. Die Prognose dieser Karzinome wird als sehr ungünstig beschrieben und die mittlere Überlebensrate beträgt drei Jahre (58, 81). Ein Insulinom-Patient hatte bereits Metastasen gebildet und ein weiterer entwickelte postoperativ Tochtergeschwüre; beide Patienten verstarben. Das Alter der Patienten wird in der Literatur zwischen dreissig und sechzig Jahren beschrieben (77, 16, 79). Die Patienten in dieser Arbeit waren zwischen 49 und 74 Jahren alt. Zu den typischen

Symptomen der Insulinome zählen Hypoglykämien, Bewusstseinsstörungen, Bewusstlosigkeit, Depressionen und psychotische Zustände (57, 17, 29, 81). Bei den Patienten in der Universität Ulm wurde bei einem Patienten rezidivierende Hypoglykämien beobachtet.

In der Diagnostik neuroendokriner Tumoren hat sich der endoskopische Ultraschall als hochsensitive Methode mit Darstellungsraten von 82-88% gezeigt (85, 2, 55, 58, 75). Neben der Lokalisation der Primärtumoren ist auch eine Abschätzung der lokalen Tumorausbreitung möglich (85). Die Erfolgsraten in der Diagnostik von Insulinomen liegen zwischen 77-90% (85). Der transabdominelle Ultraschall zeigt bei der Insulinomdiagnostik eine Sensitivität von ca. 30% (85). Hierbei spielen Tumorgröße und -lokalisierung eine entscheidende Rolle: In direkt vergleichenden Untersuchungen lagen die Nachweisraten nur zwischen 10 und 20% (85). Die sonografische Untersuchung der neuroendokrinen Tumoren in Ulm ergab ein positives Ergebnis bei allen Gastrinomen, Paranglinomen, Somatostatinomen und non-funktionellen Tumoren. Neuroendokrine Tumoren sind meist gut vaskularisiert und lassen sich angiografisch besser darstellen als mit der Sonografie oder dem CT (85). Die Darstellbarkeit für Insulinome liegt bei 50-60% (85). In unserer Studie konnte bei keinem Insulinom-Patienten eine Veränderung des Gefäßsystems festgestellt werden.

Bei Patienten mit einem Insulinom ist eine chirurgische Therapie ebenso das Mittel der Wahl (58, 51, 16, 80). Die Operationsart reicht von der einfachen Enukleation bis zur distalen Pankreatektomie (58, 29, 16, 80). Selten muss eine totale Pankreatektomie vorgenommen werden (51). Bei malignen Insulinomen ist eine kurative Resektion oftmals nicht mehr möglich (51); sollte aber dennoch versucht werden, da eine Reduktion des Tumors, die Beschwerden lindern kann (29, 16). Die Operation der Wahl ist dann eine Duodenopankreatektomie (16). Es muss das gesamte Pankreas intraoperativ (mit Hilfe der Sonografie) genau untersucht werden, um multiple Läsionen auszuschliessen (29, 80). Bei den Insulinom-Patienten in Ulm wurden acht Mal die Enukleation und sieben Mal die Linksresektion durchgeführt und eine PP-Whipple.

Nach Untersuchungen von Kaplan und Michelassi haben 10% der Insulinom-Patienten postoperativ Diabetes (29). Die fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei 63% und die zehnjährige Überlebensrate bei malignen Insulinomen beträgt 29% (58, 16). Bei fünf nachbefragten Personen gaben zwei an, postoperativ an Diabetes mellitus erkrankt zu sein.

Zwei Patienten sind postoperativ nach einer PP-Whipple, innerhalb eines Jahres, und nach einer Enukleation (nach zwei Jahren) verstorben.

4.4.2 Gastrinom

An einem Gastrinom erkranken laut Literatur häufiger Männer als Frauen (82). Dies können wir in unserer Studie bestätigen: von insgesamt sechs Erkrankten handelt es sich bei vier Patienten um Männer. Das Gastrinom kommt im Pankreas zu 33% vor (3, 58). Von allen 37 in der Universität in Ulm behandelten neuroendokrinen Tumoren waren sechs Gastrinome enthalten; davon ein Patient mit MEN-I, einer mit ZES und einer mit beiden Syndromen. Das ZES manifestiert sich laut Woodtli u. Heidinger zwischen dem dreissigsten und fünfzigsten Lebensjahr. Die Patienten, die in Ulm behandelt wurden, erkrankten im Alter von 35 bis 60 Jahren. Beinahe alle Patienten mit einem Gastrinom zeigen das ZES (25, 24, 29), was sich bei uns nur teilweise bestätigt hat. Die Patienten mit Gastrinomen klagen über Durchfall, Erbrechen und Oberbauchschmerzen (82), so auch die in Ulm behandelten Patienten: alle litten unter Schmerzen, und jeweils ein Patient klagte über Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe und Ikterus.

Der endoskopische Ultraschall zeigt bei Gastrinomen eine Sensitivität zwischen 82-100% (85). In unserer Studie konnte durch den transabdominellen Ultraschall der Tumorverdacht zu 100% bestätigt werden. Für die präoperative Diagnostik eignet sich nach Zimmer et al. auch besonders die Angiografie. Die Darstellbarkeit für Gastrinome mit Hilfe dieser Methode liegt bei 50-60% (85). In unserer Studie konnte bei einem Patienten mit einem Gastrinom eine Verlagerung des Gefässsystems festgestellt werden.

In einer Studie von Woodtli u. Heidinger sind zwölf Patienten mit ZES behandelt worden. Die durchgeführten Operationen waren die Antrektomie und die Gastrektomie. Sechs der behandelten Patienten sind postoperativ verstorben (82). Bei einem Gastrinom ist eine kurative Resektion (Enukleation und Lymphknoten-Dissektion) gefordert, da diese Tumoren meist maligne sind (16, 57, 77, 85, 16, 24, 29, 10, 58). Dies kann aber nur geschehen, wenn der Tumor auf das Pankreas begrenzt ist (51). Eine kurative Entfernung von Gastrinomen ist in 42% der Fälle möglich (16). Zwei der Patienten in Ulm konnten kurativ behandelt werden und vier fraglich kurativ. Nach Wiedenmann et al. ist die chirurgische Therapie von Gastrinomen mit MEN-I kontrovers zu betrachten: Die Gastrin-

Überproduktion kann, im Gegensatz zu anderen funktionellen Tumoren, medikamentös kontrolliert werden. Als Operationsart kommen die Enukleation oder die Resektion des Tumors in Frage, was nach Wiedenmann et al. zu einer distalen Panktreatektomie führt. Allerdings existiert keine einheitliche Lehrmeinung darüber. Das Gastrinom befällt zu 90% den Pankreaskopf: die sog. „Gastrinoma-Triangel“ (siehe Kapitel 1.3.4.3) (58, 57, 77, 85, 24, 29, 10). Bei den Gastrinomen, die in Ulm behandelt wurden, war zu 50% der Pankreaskopf befallen war. Obwohl in der Literatur beschrieben wird, dass das Gastrinom früh metastasiert (77, 29), waren bei nur zwei Patienten Metastasen entstanden.

Bei einem vollständig entfernten Gastrinom liegt die zehn-Jahres-Überlebensrate bei 90-100%. Die fünf-Jahres-Überlebensrate bei Gastrinomen liegt bei 42% und die zehn-Jahres-Überlebensrate bei 30% (21). Bei Delcore wird beschrieben, dass bei einer unvollständigen Resektion die fünf-Jahres-Überlebensrate bei 43% und die zehn-Jahres-Überlebensrate bei 25% liegt (16). Zollinger legt dagegen eine fünf-Jahres-Überlebensrate bei unvollständiger Resektion auf 21% und bei kompletter Entfernung auf 76% fest (29). In einer Studie von Wiedenmann et al. wurde festgestellt, dass ohne Whipple-Operation, weniger als 1% der Patienten mit MEN-I geheilt werden konnten. Dagegen zeigte sich bei an ZES-Erkrankten, die ebenso nicht mit einer Whipple-Operation behandelt wurden, eine Genesungsrate von 60% und eine fünf-Jahres-Überlebensrate von 30%. Wiedenmann schliesst daraus, dass mehr Patienten mit ZES als mit MEN-I-Syndrom heilbar sind. Bei den Patienten in Ulm wurde postoperativ keine Metastasenbildung festgestellt. Ein Patient, der eine Korpusresektion erhalten hatte, erkrankte an einem Rezidiv und verstarb innerhalb von ca. zwei Jahren. Die drei Patienten mit jeweils ZES, MEN-I und mit beiden Syndromen lebten zum Zeitpunkt der Nachbefragung ohne Metastasen- oder Rezidivbildung.

4.4.3 Glukagonom

Beide Geschlechter erkrankten an einem Glukagonom gleichermassen (23, 16). Wir hatten in unserer Studie nur einen solchen Patientenfall. Hierbei handelt es sich um eine weibliche Patientin. Das Glukagonom macht 1% der endokrinen Tumoren aus, ist einer der seltensten der endokrinen Pankreastumoren (82, 79). Die Patienten sind zwischen vierzig und sechzig Jahren alt (23, 16), was sich bei uns bestätigte. Zu dem sog. Glukagonom-Syndrom zählen Diabetes mellitus (94% der Patienten), Diarrhoe, Depression, venöse und arterielle

Gefäßstromeisen und das nekrolytische migratorische Erythem (57, 23, 24, 29, 10, 21). Die Patientin, die in Ulm behandelt wurde, klagte über Schmerzen und Erbrechen.

In der Diagnostik neuroendokriner Tumoren spielt wie bereits erwähnt der endoskopische Ultraschall eine entscheidende Rolle (85). Bei dem Glukagonom führte die sonografische Untersuchung des Pankreas zu keinem Tumorverdacht, was an der Lage (Pankreasschwanz) und der Grösse (unter 2cm) des Tumors liegen könnte.

Bei einem Glukagonom ist eine chirurgische Entfernung unbedingt anzustreben (16, 29, 79). Dabei muss meist eine Pankreatektomie oder eine Duodenopankreatektomie vorgenommen werden (16, 80). Eine Enukleation reicht nur bei kleinen Tumoren aus. Eine kurative Entfernung ist in nur 30% der Fälle möglich (16). Bei der Patientin in Ulm wurde eine Pankreaslinksresektion kurativ durchgeführt. Der Tumor befällt zu 90% den Pankreaskorpus und -schwanz (21, 80), was wir bei unserer Patientin bestätigen können. Glukagonome sind zu 80% maligne und bei 60% der Patienten sind bereits Metastasen entstanden (57, 23, 29). In unserem Fall hatten sich keine Metastasen gebildet. Obwohl Glukagonome eine hohe Entartungsrate haben, ist die Prognose bei einer chirurgischen Entfernung relativ gut und die fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei 50% (16, 21). Die Patientin in Ulm lebte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung beschwerdefrei.

4.4.4 Somatostatinom

Nach Untersuchungen von Wiedenmann et al. müssen Somatostatinome inklusiv ihrer Metastasen chirurgisch entfernt werden. Da sich diese Tumoren meist in der periampullären Region des Pankreas befinden, muss eine Duodenopankreatektomie durchgeführt werden. Bei den meisten Patienten ist es zum Zeitpunkt der Diagnose bereits zur Metastasenbildung gekommen (16, 57, 58, 80). Die beiden Somatostatinom-Patienten in Ulm erhielten eine Linksresektion und eine totale Pankreatektomie. Die Tumoren waren 4,5cm und 6cm gross, was nach Wiedenmann et al. typisch ist. Präoperativ hatte ein Patient bereits Tochtergeschwüre in Lymphknoten gebildet. Beide Patienten konnten kurativ behandelt werden und es wurde keine postoperative Metastasenbildung festgestellt.

4.4.5 Karzinoid

Karzinomide des Pankreas sind sehr selten und treten zwischen 0,5 bis 5% aller Karzinomide auf (28). In unserer Studie ist ein Karzinoid-Patient enthalten. Da sich Karzinomide meist unsymptomatisch verhalten, ist die Diagnosenstellung sehr schwierig (39). In unserer Studie gab der Patient Schmerzen an.

Bei den seltenen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas sollte ebenso eine vollständige Resektion angestrebt werden. Hier muss allerdings auch wieder unterschieden werden, um welchen Tumor es sich handelt, ob er sich maligne oder benigne verhält und wie weit die Ausbreitung fortgeschritten ist. Patienten mit einem Karzinoid müssen chirurgisch behandelt werden. Dabei ist, wegen der Malignität dieser Tumoren, eine radikale Pankreatektomie durchzuführen (29, 16, 79, 39). Die Metastasenbildung hängt von der Grösse des Tumors ab (16, 39). Bei einem Durchmesser von über 2cm sind zwischen 80% und 90% der Fälle Metastasen vorhanden (16, 39). Bei Delcore et al. und Köckerling et al. wird angegeben, dass 75% der Karzinomide kleiner als 1cm seien. Das Karzinoid des Patienten in dieser Studie hatte das gesamte Pankreas befallen und einen Durchmesser von 3cm. Der Patient hatte postoperativ keine Metastasen gebildet.

Die Prognose von Patienten mit einem Karzinoid variiert (16). Wenn der Tumor kleiner als zwei cm ist, liegt die fünf-Jahres-Überlebensrate bei ca. 100%, bei einem grösseren Durchmesser bei nur noch 40%. Wenn bereits Lebermetastasen vorhanden sind, fällt die fünf-Jahres-Überlebensrate auf 20% (16). Unser Patient konnte zur Nachbefragung nicht mehr erreicht werden.

4.4.6 Non-funktionelle Tumoren

Bei non-funktionellen Tumoren sollte eine operative Therapie immer in Betracht gezogen werden (80, 58). Ausserdem kann es ohne Therapie zur malignen Entartung kommen (80). Bei Patienten mit nicht resektablen Tumoren sollten medikamentös behandelt werden: Chemotherapie, Interferon-Behandlung und/oder Bestrahlung (80). Drei von fünf Patienten in Ulm konnten kurativ behandelt werden und zwei fraglich kurativ. Zwei Patienten hatten postoperativ nach einer Pankreaslinksresektion Metastasen gebildet. Die Prognose von non-funktionellen Tumoren des Pankreas wird als schlechter angesehen als die der funktionellen (16, 31). Neuere Studien zeigen, so Wiedemann et al., dass man mit der

Kombinationsbehandlung mit Cisplatinum und Etoposiden gute Langzeitergebnisse erzielen kann. Proye schreibt, dass die fünf-Jahres-Überlebensrate bei gutartigen Tumoren 72% und bei Karzinomen 40% erreicht. In unserer Ulmer Studie ist ein Patient postoperativ nach eineinhalb Jahren verstorben.

5 Zusammenfassung

Mit dieser Studie ist es gelungen, ein – für seltene Pankreastumoren mit 102 Erkrankten sehr umfangreiches – Patientengut mit zu dokumentieren, zu analysieren und die noch lebenden Patienten persönlich und bei den verstorbenen Patienten deren Angehörige nachzubefragen. Aufgrund der geringen Inzidenz dieser seltenen Tumoren ist die Kollektivgrösse im Vergleich zu anderen Tumorarten sehr klein. Andere Studien zu diesem Themenbereich, sind ebenfalls auf einen ähnlichen oftmals sogar geringeren Umfang beschränkt.

In dieser Arbeit wurden die Grundlagen der seltenen exokrinen und endokrinen Pankreastumoren, sowie deren klinische Erscheinungsbilder und Syndrome erläutert. Im Einzelnen wurde auf die Diagnostik, Therapie und Prognose dieser seltenen Karzinome eingegangen. Das analysierte Kollektiv umfaßt 41 Patienten und 61 Patientinnen, mit einem Gesamt-Altersmedian von 58 Jahren, die im Zeitraum von 1983 bis 1998 in der chirurgischen Abteilung der Universität in Ulm therapiert wurden.

In dieser Untersuchung konnte bei 79% aller Patienten als Leitsymptom der Oberbauchschmerz festgestellt werden. Eine Assoziation seltener Pankreastumoren mit Risikofaktoren, wie z.B. Alkohol und Rauchen konnte aus dem vorhandenen Datenmaterial nicht abgeleitet werden. Bei IPMT (Intraduktaler papillär-muzinöser Tumor) und Zystadenokarzinom ist zu 75% und zu 77% der Tumormarker CA 19-9 positiv, wobei bei Patienten mit IPMT auch eine deutliche Erhöhung des Tumormarkers CEA (Carcinoembryonales Antigen) festzustellen ist. Die exo- und endokrine Pankreasfunktion sind bei diesen Tumoren nicht signifikant eingeschränkt. Die sensitivste diagnostische Massnahme für diese Tumoren ist das CT (Computertomografie). Die CT-Diagnose bestätigte bei 88% der Untersuchten den Tumorverdacht, wobei mehr als die Hälfte (60%) der Patienten einen Tumor mit einem Durchmesser kleiner als 4cm hatten.

Bei allen seltenen Pankreastumoren ist die kurative Tumoresektion samt den vorhandenen Tochtergeschwülsten angezeigt. Eine reine medikamentöse Behandlung erscheint obsolet und sollte, wenn nötig, nur noch postoperativ eingesetzt werden. Auch bei scheinbar benignen Tumoren ist eine lokale Exstirpation anzustreben. Die häufigste Lokalisation dieser Tumoren sind der Pankreaskopf (45%) gefolgt vom Pankreasschwanz (33%). 54% der Patienten konnten kurativ behandelt werden. Präoperative Metastasen lagen bei 9% der

Zusammenfassung

Patienten vor. Bei 7% der behandelten Fälle ist ein Rezidiv aufgetreten. Ein Patient hat dauerhaft Beschwerden. 43% der Patienten sind arbeitsfähig und 9% sind wegen der Pankreaserkrankung berentet. Die Langzeitprognose der seltenen Pankrastumoren ist bei kurativer Entfernung aller Geschwülste gut.

Die seltenen Tumoren des Pankreas stellen eine Erkrankung dar, die oftmals nicht erkannt oder falsch therapiert wird. Trotz der geringen Inzidenz ist diesen Krankheitsbildern angesichts der in den letzten Jahren zu beobachtenden Entwicklungen in Diagnostik und Therapie in Zukunft mehr Aufmerksamkeit zu widmen, um die Patienten zügig und vor allem zielgerichtet zu behandeln.

Literaturverzeichnis

- 1 Akerström G., Johansson H., Grama D.:
Surgical treatment of endocrine pancreatic lesions in MEN-I.
Acta Oncologica; 30: 541-545 (1991)
- 2 Amouyal P., Gerosa Y.:
Apport de l'échoendoscopie dans le diagnostic topographique des insulinomes.
Résultats définitifs d'une étude prospective et multicentrique.
Gastroenterologie clinique et biologique; 17: A2-51 (1993)
- 3 Arnold W.S., Fraker D.L., Alexander R.H., Weber H.C., Norton J.A., Jensen R.T.:
Apparent lymph node primary gastrinoma.
Surgery; 116: 1123-11230 (1994)
- 4 Blume B.:
Bösartige Tumoren des exokrinen Pankreas, eine Literaturstudie zur Pathologie,
Pathogenese, Epidemiologie, Ätiologie und neuen Verfahren zur Diagnostik dieser
Malignome.
Universität Saarbrücken, Dissertation 1987, Hochschulschrift
- 5 Le Borgne J., de Calan L., Partensky C., and the French Surgical Association:
Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas. A multiinstitutional
retrospective study of 398 cases.
Annals of Surgery.; 230: 2:152-61 (1999)
- 6 Bühler M., Friess H., Klempa I., Hermanek P., Sulkowski U., Becker H. Schafmayer
A., Baca I., Lorenz D., Meister R.:
Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following
pancreatic resection.
American Journal of Surgery 163: 125-131 (1992)
- 7 De Calan L., Levard H., Hennes H., Fingerhut A.:
Pancreatic cystadenoma and cystadenocarcinoma: Diagnostic value of preoperative
morphological investigations.
European Journal of Surgery; 161: 35-40 (1995)

- 8 Chen Y., Lorenz E., Harnoss B.-M., Häring R.:
Cystadenoma and cystadenocarcinoma of pancreas: Symptoms, diagnosis and operative consequence.
Zentralblatt für Chirurgie; 117: 87-90 (1992)
- 9 Compagno J., Oertel J.E.:
Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases.
American Journal of Clinical Pathology; 69: 573-580 (1978)
- 10 Creutzfeldt W.:
Endocrine tumors of the pancreas
In: Volk BW. The diabetic pancreas. Plenum Publishing Corporation; 543-586 (1985)
- 11 Cubilla A.L., Hajdu S.J.:
Islet cell carcinoma of the pancreas.
Archives of Pathology; 99: 204-207 (1975)
- 12 Cubilla A.L., Fitzgerald P.J.:
Classification of pancreatic cancer.
Mayo Clinic Proceedings; 54: 449-458 (1979)
- 13 Cubilla A.L., Fitzgerald P.J.:
Tumors of the exocrine pancreas.
Atlas of tumor pathology, 2nd series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.1984
- 14 Dabezies M.A., Campana T., Friedman A.C.:
ERCP in the diagnosis of ductectatic mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas.
Gastrointestinal Endoscopy; 36: 410-411 (1990)
- 15 Delcore R., Thomas J.H., Forster J., Hermreck A.S.:
Characteristics of cystic neoplasms of the pancreas and results of aggressive surgical treatment.
American Journal of Surgery; 164: 437-441 (1992)
- 16 Delcore R., Friesen S.R.:
Gastrointestinal neuroendocrine tumors.
Journal of the American College of Surgeons; 178: 187-211 (1994)

-
- 17 Di Dio F., Morel P., Rohner A.:
Insulinomes: expériencé dans notre clinique.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift; 124: 1248-1252 (1994)
- 18 Eckhauser F.E., Cheung P.S., Vinik A.J., Strodel W.E., Lloyd R.V., Thompson N.W.:
Nonfunctioning malignant neuroendocrine tumors of the pancreas.
Surgery; 100: 978-987 (1986)
- 19 Farley D.R., van Heerden J.A., Grant S., Miller L.T., Ilstrup D.M.:
The Zollinger-Ellison syndrome: A collective sugical experience.
Annals of Surgery; 215: 561-570 (1992)
- 20 Grama D., Eriksson B., Martensson H., Cedermark B., Ahren B., Kristoffersson A.,
Rastad J., Oberg K., Akerstrom G.:
Clinical characteristics, treatment and survival in patients with pancreatic tumors
causing hormonal syndromes.
World Journal of Surgery; 16: 632-639 (1992)
- 21 Grant C.S.:
Surgical management of malignant islet cell tumors.
World Journal of Surgery; 17: 498-503 (1993)
- 22 Günther F.:
Seltene exokrine Pankreastumoren: Eine klinische und histologische Studie.
Universität Münster, Dissertation 1989, Hochschulschrift
- 23 Haerty W., Schraudolph M., Nerlich A.:
Metastasiertes malignes Glukagonom.
Der Pathologe; 13: 224-227 (1992)
- 24 Heberer G., Teichmann R.K.:
Endokrine Pankreastumoren. Fortschritte in Diagnostik und chirurgischer Therapie.
Münchener Medizinische Wochenschrift; 124: 945-947 (1982)
- 25 Heitz P.U., Kaspar M., Polak J.M., Klöppel G.:
Pancreatic endocrine tumors: Immunocytochemical analysis of 125 tumors.
Human Pathology; 13: 263-271 (1982)

- 26 Iselin C.E., Meyer P., Hauser H., Kurt A.M., Vermeulen J.M., Rohner A.:
Computed tomography and fine-needle aspiration cytology for preoperative evaluation
of cystic tumors of the pancreas.
The British Journal of Surgery.; 80: 1166-1169 (1993)
- 27 Itoh S., Ishiguchi T., Ishigaki T., Sakuma S., Maruyama K., Senda K.:
Mucin-producing pancreatic tumour: CT findings and histopathologic correlation.
Radiology; 183: 81-86 (1992)
- 28 Jüngling G.:
Endokrine Pankreastumoren: Darstellung ihrer Pathophysiologie, Diagnostik und
Therapie unter besonderer Berücksichtigung der MEN.
Universität Erlangen-Nürnberg, Dissertation 1992, Hochschulschrift
- 29 Kaplan E.L., Michelassi F.:
Endocrine tumors of the pancreas and their clinical syndromes.
Annals of Surgery.; 18: 181-223 (1986)
- 30 Kautz, G.
Endoskopische Diagnostik und Therapie bei akuter Pankreatitis.
Hans Marseille, München; 7-8 (1987)
- 31 Kent R.B., van Heerden J.A., Weiland L.H.:
Nonfunctioning islet cell tumors.
Annals of Surgery; 185-190 (1981)
- 32 Kivisaari, L., Somer, K., Standertskjöld-Nordenstam, C.G., Schröder, T., Kivilaakso,
E., Lempinen, M.
Early detection of acute fulminant pancreatitis by contrast-enhanced computed
tomography.
Scandinavian Journal of Gastroenterology; 18: 39-41 (1983)
- 33 Kivisaari, L., Somer, K., Standertskjöld-Nordenstam, C.G., Schröder, T., Kivilaakso,
E., Lempinen, M.
A new method for the diagnosis of acute hemorrhagic-necrotizing pancreatitis using
contrast-enhanced CT.
Gastrointestinal Radiology; 9: 27-30 (1984)

-
- 34 Klöppel G., Sosnowski J., Eichfuss H.-P., Rückert K., Klapdor R.:
Aktuelle Aspekte des Pankreaskarzinomes. Klinische und morphologische Analysen zur Diagnostik und Therapie.
Deutsche Medizinische Wochenschrift; 104: 1801-1805 (1979)
- 35 Klöppel G.:
Klassifikation exokriner Pankreastumoren.
Der Pathologe; 3: 319-328 (1982)
- 36 Klöppel G., Willemer S., Stamm B., Häckl W.H., Heitz P.U.:
Pancreatic lesions and hormonal profile of pancreatic tumors in MEN-I. An immunocytochemical study of nine patients.
Cancer; 57: 1824-1832 (1986)
- 37 Klöppel G., Heitz P.U.:
Pancreatic endocrine tumors.
Pathology, Research and Practice; 183: 155-168 (1988)
- 38 Klöppel G., Solcia E., Longnecker D.S., Capella C., Sobin L.H.:
Histological typing of tumors of the exocrine pancreas.
World Health Organization.
International Histological Classification of Tumours.
Second Edition. Springer-Verlag 1996; 11-27
- 39 Köckerling F., Scheele J., Altendorf A., Giedl J.:
Karzinoidtumoren - Therapie und Ergebnisse.
Fortschritte der Medizin; 104: 171-175 (1986)
- 40 Kohler B., Köhler G., Riemann J.F.:
Das muzinöse Zystadenom des Pankreas-die exakte endoskopische Sicherung mit der Pankreoskopie.
Leber, Magen, Darm; 4: 196-199 (1990)
- 41 Komminoth P.:
Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2. Diagnostische Leitlinien und molekulare Pathologie 1997.
Pathologe; 18:286-300 (1997)

- 42 Lees, W.R.
Pancreatic ultrasonography.
Clinics in Gastroenterology; 13: 763-789 (1984)
- 43 Lewandrowski K.B.:
Cyst fluid CA 125 and relative viscosity in the diagnosis of mucinous cystic neoplasms of the pancreas.
Clinical Chemistry; 37: 1052 (1991)
- 44 Lewandrowski K.B., Warshaw A.L., Compton C.C., Pins M.R., Southern J.F.:
Variability in cyst fluid carcinoembryonic antigen level, fluid viscosity, amylase content and cytologic findings among multiple loculi of a pancreatic mucinous cystic neoplasm.
American Journal of Clinical Pathology; 100: 425-427 (1993)
- 45 Lohr M.:
Neuroendokrine Tumoren des Pankreas: Eine Patientenanalyse zwischen 1965 und 1986.
Universität Erlangen-Nürnberg, Dissertation 1991, Hochschulschrift
- 46 London, N.J.M., Leese, T., Lavelle, J.M.
Rapid-bolus contrast-enhanced dynamic computed tomography in acute pancreatitis: a prospective study.
The British Journal of Surgery; 78: 1452-1456 (1991)
- 47 Löser C., Fölsch U.R., Creutzfeld W.:
Seröse Zystadenome und muzinöse Zystadenome/Zystadenocarcinome des Pankreas. Klinische Manifestation, diagnostisches Procedere und therapeutisches Konzept.
Leber, Magen, Darm; 4: 173-179 (1990)
- 48 Lunsden A., Bradley E.L.:
Pseudocyst or cystic neoplasm? Differential diagnosis and initial management of cystic pancreatic lesions.
Hepatogastroenterology; 36: 462-66 (1989)
- 49 Mangold G.:
Zystadenom und Zystadenokarzinom des Pankreas.
Chirurgische Praxis; 22: 59-68 (1977)

- 50 Maton P.N.:
The management of Zollinger-Ellison syndrome.
Alimentary Pharmacology and Therapeutics; 7: 467-475 (1993)
- 51 Mörtel C.G.:
Exocrine pancreas.
In: Cancer Medicine, Holland J.F., Frei E. III Lea und Febiger, Philadelphia; 1559-1570 (1973)
- 52 Norton J.A., Doppman J.L., Jensen R.T.:
Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome.
Annals of Surgery; 215: 8-18 (1992)
- 53 Nuutinen, P., Kivisaari, L., Schröder, T.
Contrast-enhanced computed tomography and microangiography of the pancreas in acute human hemorrhagic/necrotizing pancreatitis.
Pancreas; 3: 53-60 (1988)
- 54 Ohta T., Miyazaki I., Suzuki M., Matsui O., Terada T., Nagakawa T., Akiyama T., Fukushima W., Ueno K., Nakanumay Y.:
The 'duct-ectatic' variant of mucinous cystic neoplasm of the pancreas: Clinical and radiologic studies of seven cases.
American Journal of Gastroenterology; 87: 300-304 (1992)
- 55 Palazzo L., Borotto E., Napoleon B.:
Valeur de l'echoendoscopie dans le diagnostic de localisation des tumeurs endocrines pancréatiques et duodénales chez les malades atteints de néoplasie endocrinienne multiple.
Gastroenterology Clinique et Biologique; 18: A2-70 (1994)
- 56 Parithivel V.S., Parikh V.A., Kshetry V.R., Gerst P.M., Joseph S.:
Mucinous cystic neoplasm of the pancreas.
New York State Journal of Medicine; 92: 503-504 (1992)
- 57 Perry R.R., Vinik A.I.:
Diagnosis and management of functioning islet cell tumors.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 80: 2273-2278 (1995)

- 58 Proye C.A.G.: Endocrine tumours of the pancreas: an update.
The Australian and New Zealand Journal of Surgery; 68: 90-100 (1998)
- 59 Reske S.N., Guhlmann A., Schirrmaster. H.:
Positronen-Emissions-Tomografie in der Diagnostik abdomineller Tumoren.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift; 128: 96-108 (1998)
- 60 Rothmund M., Angelini L., Brunt L.M., Farndon J.R., Geelhoed G., Grama D.,
Herfarth C., Kaplan E.L., Largiader F., Morino F.:
Surgery for benign insulinoma: an international review.
World Journal of Surgery; 14: 393-398 (1990)
- 61 Rückert K., Tomi D., Kümmerle F.:
Zystadenome und Zystadenokarzinome des Pankreas.
Deutsche Medizinische Wochenschrift; 110: 1769-1774 (1985)
- 62 Safi F., Buchter M., Schenkluhn B., Beger H.G.:
Diagnostische Bedeutung des Tumormarkers CA 19-9 beim Pankreaskarzinom.
Deutsche Medizinische Wochenschrift; 109: 1869-1873 (1984)
- 63 Samaan N.A., Ouais S., Ordonez N.G., Choksi U.A., Sellin R.V., Hickey R.C.:
Multiple endocrine syndrome type 1. Clinical, laboratory findings and management in
five families.
Cancer; 64: 741-752 (1989)
- 64 Santini D., Bazzocchi F., Ricci M., Mazzoleni G., Campione O., Marrano D.:
Mucinous cystic tumour of the pancreas. A histological and histochemical study.
Pathology, Research and Practice; 183: 767-770 (1988)
- 65 Santini D., Campione D., Salerno A.:
Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. A clinicopathological entity:
Archives of Pathology and Laboratory Medicine; 119: 209-13 (1995)
- 66 Schneider C., Reck T., Greskötter K.R., Köckerling F., Gall F.P.:
Zystische Pankreastumoren.
Langenbecks Archiv für Chirurgie.; 378: 281-287 (1993)

-
- 67 Solcia E., Capella C., Klöppel G.:
Tumors of the pancreas. Atlas of tumor pathology.
Published by the armed forces institute of pathology,
Washington, D.C. American registry of pathology; 3rd series faciles; 20; 1997
- 68 Soyer P., Rabenandrasana A., Van Beers B., Barge J., Sibert A., Laissy J.P., Achour E.,
Levesque M.:
Cystic tumors of the pancreas: dynamic CT studies.
Journal of Computer Assisted Tomography; 18: 420-426 (1994)
- 69 Statistisches Bundesamt (Herausgeber):
Statistisches Jahrbuch 1994; Metzler/Pöschel; 452
- 70 Statistisches Bundesamt (Herausgeber):
Statistisches Jahrbuch 1998; Metzler/Pöschel; 424
- 71 Strodel W.E.:
Cystic neoplasms of the pancreas.
(1996 unveröffentlichter Bericht aus den pers. Aufzeichnung von PD Dr. M. Siech)
- 72 Suzuki Y., Kuroda Y., Saitoh Y., Sollinger H.W.:
Cystic insulinoma and nonfunctioning islet cell tumor in multiple endocrine neoplasia
type I.
Pancreas; 9: 393-395 (1995)
- 73 Theissig F., Kunze K.D., Schuh D.:
Metastasierte maligne Vipome des Pankreas.
Der Pathologe; 14: 381-385 (1993)
- 74 Thompson N.W., Lloyd R.V., Nishiyama R.H., Vinik A.I., Strodel W.E., Allo M.D.,
Eckhauser F.E., Talpos G., Mervak T.:
MEN-I pancreas: A histological and immunohistochemical study.
World Journal of Surgery.; 8: 561-574 (1984)
- 75 Thompson N.W., Czako P.F., Fritts L.L.:
Role of endoscopic ultrasonography in the localization of insulinomas and gastrinomas.
Surgery; 116: 1131-1138 (1994)

- 76 Torresan F., Casadei R., Solmi L., Merrano D., Gandolfi L.:
The role of ultrasound in the differential diagnosis of serous and mucinous cystic tumours of the pancreas.
European Journal of Gastroenterology and Hepatology; 9: 169-72 (1997)
- 77 Vassilopoulou-Sellin R., Ajani J.:
Islet cell tumors of the pancreas. Endocrinology and Metabolism.
Clinics of North America; 23: 53-65 (1994)
- 78 Warshaw A.L., Compton C.C., Lewandrowski K.B., Cardensosa G., Mueller P.R.:
Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients.
Annals of Surgery; 212: 432-443 (1990)
- 79 Weil C.:
Gastroenteropancreatic endocrine tumors.
Klinische Wochenschrift; 63: 433-459 (1985)
- 80 Wiedenmann B., Jensen R.T., Mignon M., Modlin C.I., Skogseid B., Doherty G., Öberg K.:
Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: General recommendations by a consensus workshop.
World Journal of Surgery; 22: 309-318 (1998)
- 81 Woodtli W., Heidinger C.:
Inselzelltumoren des Pankreas und ihre Syndrome. I. Insulinome, organischer Hyperinsulinismus.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift; 107: 685-693 (1977)
- 82 Woodtli W., Heidinger C.:
Inselzelltumoren des Pankreas und ihre Syndrome. II. Zollinger-Ellison-Syndrom, Glukagonsyndrom, multiple endokrine Adenomatose und Inselzelltumoren ohne nachweisbare endokrine Aktivität.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift; 108: 1997-2007 (1978)
- 83 Zanow J., Gellert K., Benhidjeb T., Müller J.M.:
Cystische Tumoren des Pankreas.
Chirurg; 67: 719-724 (1996)

- 84 Zimmer B., Brune J., Kohler B., Wegener K., Schönleben K., Riemann J.F.:
Muzinöse Zystadenome und Zystadenokarzinome des Pankreas - die Pankreatikoskopie
als neues Instrument der endoskopischen und feingeweblichen Diagnosesicherung.
Zeitschrift für Gastroenterologie; 32: 165-169 (1994)
- 85 Zimmer T., Faiss S., Buhr H.J., Hamm B., Wiedenmann B.:
Bildgebende Verfahren in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren des
Gastrointestinaltraktes.
Bildgebung; 62: 5-13 (1995)



Danksagung

Ich spreche Herrn Prof. Dr. med. H.G. Beger für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit in der Abteilung für Allgemeine Chirurgie (Chirurgie I) der Universitätsklinik Ulm durchzuführen, meinen Dank aus.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. M. Siech, der als Ideengeber und Mentor dieser Dissertation die Voraussetzungen für die Durchführung der Arbeit geboten hat. Seinem Engagement ist es zu verdanken, dass die wissenschaftliche Umsetzung dieses Themas auf breite Resonanz auch ausserhalb Ulms gestossen ist.

Desweiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen der Archive des Safranberges sowie des Archives in Söflingen, die zur Vollständigkeit der Datenerhebung beigetragen haben.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meinem Mann Gernot, der mir mit hohem zeitlichen Aufwand bei der Datenverarbeitung und bei allen Problemen mit der Textverarbeitung zur Seite stand. Ausserdem bedanke ich mich für sein geduldiges Korrekturlesen.



Index

A

Acinuszell-Karzinome 7
ACTH 11, 20
Adenokarzinom 7, 15
Adenom
 makrozystisches 14
 mikrozystisches 14
adrenerges System 20
Altersverteilung 34
Angiografie 27, 31, 36, 45, 63, 69
APUDom 15
APUD-System 11
APUD-Zellen 19
A-Zell-Tumor 21

B

Beta-Zellen 19
Beta-Zell-Tumor 10

C

CA 19-9 26, 31, 36, 37, 61, 65, 66
CEA 26, 31, 36, 37, 61, 65, 66
Computertomografie 62
Computertomografie 65, 66
Computertomogramm 27, 36, 41, 43
C-Zellen 10

D

Delta-Zellen 21
Diabetes mellitus 13, 15, 21, 22
 latenter 26, 40
 manifest 26, 39

drei-Jahres-Überlebensrate 22
Duodenopankreatektomie 71
duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion
 (DEPKR) 28

E

EC-Zellen 19
Enukleation 28, 68, 71
ERCP 27, 31, 36, 41, 44, 62, 66

F

FNP 27, 36, 42, 63
fünf-Jahres-Überlebensrate 15, 21, 22, 23, 64, 68,
 70, 71, 72, 73

G

Gastrinom 20, 69, 70
Gastrinoma-Triangel 20, 70
Geschlechterverteilung 33
Glukagonom 21, 70, 71
Glukagonom-Syndrom 21
Gorlin-Syndrom 11
G-Zellen 20

H

Hippel-Lindau-Syndrom *siehe MEN-IIIb-Syndrom*
histologische Klassifizierung 8
histologischer Differenzierungsgrad 50
Hypercalciämie 15
Hypoglykämie 15, 20, 35, 68
Hypokaliämie 16
hypotone Duodenografie 27, 36, 42

I

Inselzelltumoren 15, 19
 Insulinom 67
 karzinoide 15
 non-funktionelle 22, 23

Index

Insulinom 19, 67, 68
Inzidenzrate 12
IPMT 9, 29, 37

K

Karzinoid 19, 72
Karzinoid-Syndrom 19
Klassifikation
 histologische 28

M

manifeste Diabetes mellitus 39
MEA-Syndrom 10
melanocyte-stimulating hormone (MSH) 11
MEN-II-Syndrom 10
MEN-I-Syndrom 10
MEN-Syndrom 10
 MEN-I 10, 20, 21, 22, 35, 69, 70
 MEN-IIa 10
 MEN-IIb 10
 MEN-III 11
 MEN-IIIa 11
 MEN-IIIb 11
Metastasenbildung 51
Metastasierungsrate 23, 64
Mucosal-neuroma-Syndrom 11

N

nekrolytisches migratorisches Erythem 21
Nesidioblastom 15
Neurofibromatose 22
Non-beta-Zell-Tumor 10, 16

O

Operationsarten 48, 55
operative Radikalität 50

P

Pankreasfunktion 36
 endokrine 26, 31, 39, 40
 exokrine 26, 38

Pankreaslinksresektion 28
Pankreaspseudozyste 14, 63
Pankreatitis 13, 15, 46, 61
partielle Duodenopankreatektomie 28
PLT-Serumtest 26, 38
postoperative Erhebung 55
postoperative Komplikation 52
PP-Whipple 28
Protonenemissionstomografie 27, 36, 42

S

Serotonin 19
Sipple-Syndrom 10
Somatostatinom 21, 71
Sonografie 27, 31, 36, 41, 62, 65, 66, 68, 69, 71
Späterhebung 54

T

totale Pankreatektomie 28
Tumor
 endokriner 7, 10
 exokriner 7
 funktioneller 10
 hormonell inaktiver 22
 inaktiver 22
 neuroendokriner 15, 24, 29, 67, 72
 non-funktioneller 10, 72
Tumordurchmesser 43
Tumorlokalisation 49
Tumormarker 26

Ü

Überlebensdiagramm 59
Ulzeration
 peptische 15, 16, 19

V

Verner-Morrison-Syndrom 16, 22

Verschluckikterus 35

W

Wagenmann-Froboese-Syndrom 11

WDHA-Syndrom 16

WDHH-Syndrom 16

Wermer-Syndrom *siehe MEN-I-Syndrom*

Z

zehn-Jahres-Überlebensrate 68, 70

Zollinger-Ellison-Syndrom 16, 21, 22, 35, 69, 70

Zystadenokarzinom 7, 15, 61, 63

 muzinöses 9, 14, 28

 seröses 9, 15, 28

Zystadenom 7, 14

 glykogenreiches 14

 muzinöses 9, 14, 28, 65, 66

 seröses 9, 14, 28, 66, 67