

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Peter Bruch

Die partielle Pankreatikoduodenektomie

Eine retrospektive Auswertung am Krankengut der Klinik für Chirurgie des
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck von 1995 bis 2010.

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
–Aus der Sektion Medizin–

vorgelegt von
Jonas Stephen Eberhard Herdieckerhoff
aus Hannover

Lübeck 2012

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Kleemann

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Bohlmann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 11.07.2013.

Promotionskommission der Sektion Medizin

Meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Die Geschichte der partiellen Pankreatikoduodenektomie	1
1.2	Das Pankreaskarzinom	2
1.2.1	Epidemiologie des Pankreaskarzinoms	2
1.2.2	Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms	7
1.2.3	Klinische Symptomatik	7
1.2.4	Histologie des Pankreaskarzinoms	8
1.2.5	Prognose des Pankreaskarzinoms	9
1.2.6	Die TNM Klassifikation	10
1.2.7	Klassifikation der "Union Internationale contre le Cancer" (UICC)	11
1.3	Die Diagnostik des Pankreaskarzinoms	12
1.3.1	Biochemische Marker des Pankreaskarzinoms	12
1.3.1.1	Cancer Antigen 19.9 (CA 19.9)	12
1.3.1.2	Carcino-Embryonales Antigen (CEA)	12
1.3.1.3	Routineparameter	12
1.3.2	Radiologische Diagnostik für das Pankreaskarzinom	13
1.3.2.1	Transabdominelle Sonographie	13
1.3.2.2	Endoskopische Sonographie (EUS) und Feinnadelaspirationszytologie (FNAC)	13
1.3.2.3	Computertomographie (CT)	13
1.3.2.4	Magnetresonanztomographie (MRT)	14
1.3.2.5	Fluordesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie (FDG-PET)	15
1.3.2.6	Fluordesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie mit Computertomographie (FDG-PET-CT)	15
1.3.2.7	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)	15
1.3.2.7.1	Stenting	16
1.3.2.7.2	Endoskopische transpapilläre Choledochus-Drainage (TPCD)	17
1.3.2.7.3	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD)	18
1.3.2.8	Staginglaparoskopie	18
1.4.	Die Indikation zur partiellen Pankreatikoduodenektomie	19
1.4.1	ASA-Score	19
1.5	Operative Technik	20
1.5.1	Das operative Verfahren	20
1.5.2	Anastomosentechnik	22
1.5.3	Pankreatojejunostomie und Pankreatikojejunostomie (PJ)	22
1.5.3.1	Invaginations-Pankreato-Jejunostomie (InV-PJ)	22
1.5.3.2	Duct-to-Mucosa-Pankreatiko-Jejunostomie (DtM-PJ)	24
1.5.3.3	Anastomosentechnik nach Professor L.H. Blumgart	24
1.5.4	Pankreatogastrostomie (PG)	25
1.5.5	PJ oder PG	26

1.6	Komplikationen nach operiertem Pankreaskarzinom	26
1.6.1	Pankreasfistel	27
1.6.2	Anastomosensuffizienz	27
1.6.3	Abszess	27
1.6.4	Blutung	28
1.6.5	Magenentleerungsstörung (ME)	28
1.7	Stellenwert von Chemo- und Strahlentherapie	29
1.7.1	Adjuvante Therapie	29
1.7.2	Neoadjuvante Therapie	30
1.7.3	Palliative Therapie	30
2	FRAGESTELLUNG	31
3	MATERIAL UND METHODIK	32
3.1	Patientenkollektiv	32
3.1.1	Einzelfallbeschreibung	32
3.2	Datenerfassung	33
3.3	Daten	34
3.3.1	Allgemeine Patientendaten	34
3.3.2	Laborparameter	35
3.3.3	TNM und UICC	35
3.3.4	Radikalität der Operation	35
3.4	Die statistische Auswertung	35
4	ERGEBNISSE	36
4.1	Allgemeine Ergebnisse	38
4.1.1	Alter, Geschlecht und Erkrankung	38
4.1.2	Operationstechnik	40
4.1.3	ASA - Score	41
4.1.4	Stenting	42
4.1.6	Operationsdauer	43
4.1.6.1	Einzelfallbeschreibung	43
4.1.7	Perioperative Zeitanalyse – Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, sowie Dauer bis zum vollständigen Kostenaufbau	44
4.1.8	Perioperative Mortalität und Krankenhausletalität – Benigne, Maligne, Notfall	44
4.1.9	Komplikationen und Stenting	45
4.2	Perioperative Komplikationen und Letalität - Stenting	50
4.3	Langzeitüberleben nach partieller Pankreatikoduodenektomie	53
4.3.1	Langzeitüberleben und die zu Grunde liegende Erkrankung	54
4.3.2	Langzeitüberleben nach operiertem Pankreaskarzinom und Stadien der UICC	56

4.3.3	Langzeitüberleben nach operiertem Pankreaskarzinom und das Resektionsausmaß	57
4.3.4.	Langzeitüberleben nach operiertem Pankreaskarzinom und Stenting.....	58
4.3.4.1	Langzeitüberleben und Stenting bei maligner Erkrankung	59
4.3.4.2	Langzeitüberleben und Stenting bei nicht maligner Erkrankung.....	60
5	DISKUSSION	62
6	ZUSAMMENFASSUNG	79
7	ANHANG.....	81
7.1	Tabellenverzeichnis	81
7.2	Abbildungsverzeichnis	85
7.3	Anschreiben an die Einwohnermeldeämter.....	89
7.4	Veröffentlichungen.....	90
8	DANKSAGUNG	93
9	LEBENS LAUF UND AUSBILDUNGSGANG	94
10	REFERENZEN	96

Abkürzungsverzeichnis

ASA-SCORE	American Society of Anesthesiologists - Score
Abb.	Abbildung
BN	benigne Neoplasie
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CA 19.9	Carbohydrate Antigen 19.9
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
CT	Computer Tomographie
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DtM-PJ	Duct-to-Mucosa-Pankreatiko-Jejunostomi
e.g.	Exemplum gratum
EK	Erythrozytenkonzentrat
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endoskopische Sonographie
FAMMM-Syndrom	familiäres Pankreaskarzinom-Melanom-Syndrom
FNAC	Feinnadelaspirationscytologie
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis coli
FDG	Fluordesoxyglukose
FDG-PET	Fluordesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie
FDG-PET-CT	Fluordesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie mit Computer Tomographie
5-FU	5-Fluorouracil
GY	Gray – Einheit für die Energiedosis oder auch absorbierte Energie / Masse, benannt nach Louis Harold Gray
HNPCC	hereditäres non-polypöse kolorektales Karzinom
HPF	High-Power-fields
H0	Nullhypothese
H1	Alternativhypothese
IMPN	Intraduktal muzinös papilläre Neoplasie
InV-PJ	Invaginations-Pankreato-Jejunostomie
ITS	Intensivstation
JÜR	Jahresüberlebensrate (im Zusammenhang mit einer Zahl)
KW	Kausch-Whipple (Operation nach)
LT	Longmire-Traverso (Operation nach)
ME	Magenentleerungsstörung
Med.ÜLZ	Mediane Überlebenszeit

MRCP	Magnet Resonanz Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl im Zusammenhang mit einer Zahl
NET	Neuroendokriner Tumor
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p	p-Wert
PanIN-Lesion	pancreatic intraepithelial neoplasias
PCA	Patient Controlled Analgesia
PET	Positronen Emissions Tomographie
PG	Pankreatikogastrostomie
PJ	Pankreatikojejunostomie
PPD	Partielle Pankreatikoduodenektomie
PPPD	Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
SD	Standard deviation
SEMS	Self expanding metal stent
SH	Schleswig-Holstein
S.I.R.S.	Systemic inflammatory response syndrom
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastase
TPCD	Transpapilläre Cholangiodrainage
UICC	Union Internationale contre le Cancer
UKSH-Campus HL	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Die Geschichte der partiellen Pankreatikoduodenektomie

Mit Hilfe der partiellen Pankreatikoduodenektomie kann ein Pankreaskarzinom entfernt werden. Der Grundgedanke bei der Operation ist, wie bei anderen soliden malignen Tumoren, den Patienten durch ein ausreichend radikales Vorgehen zu heilen. Die Operationstechnik war lange Zeit, bedingt durch die Lokalisation und durch den Anspruch eben diese Radikalität zu erreichen, mit einer sehr hohen perioperativen Mortalität vergesellschaftet [196]. Die ersten Chirurgen versuchten sich schon um 1900 mit diesem Eingriff. Bereits die Narkose stellte in dieser Zeit ein erhebliches Risiko für den Patienten dar. Es gab keine antibiotische Therapie, keine Blutkonserven und keine Computertomographie. Was heute eine Bedingung für die Indikation zu dieser Operation ist, war den Pionieren dieser Prozedur nicht im Entferntesten bekannt. William Steward Halsted führte am 14. Februar 1898 eine erfolgreiche Resektion der Ampulla duodeni Vateri an einer sechzigjährigen Frau mit schmerzlosen Ikterus und Hepatomegalie durch [144]. Alessandro Codivilla nahm am 9. Februar 1898 in Imola, Italien, eine Pankreatikoduodenektomie an einem 46 Jahre alten Patienten vor, der seit 20 Tagen über epigastrische Beschwerden und Übelkeit klagte. Doch konnten beide lediglich einen kurzfristigen, einen operativen Erfolg erzielen [146]. Halsteds Patientin verstarb einige Monate später an Metastasen. Der Tumor von Codivillas Patient zeigte ein invasives Wachstum im Bereich des Magen und Pankreaskopfes. Nach der erfolgreichen Resektion hielt das noch unausgereifte Nahtmaterial scheinbar nicht, denn der Patient präsentierte Anzeichen einer Anastomoseninsuffizienz. Weiterhin litt er unter einer Kachexie, bedingt durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit Steathorhoe, und verstarb 18 Tage nach der Operation [144,146]. 1912 beschrieb Walter Kausch eine erfolgreiche Pankreatikoduodenektomie in einer zweizeitigen Operation. Der Chirurg aus Königsberg, der zu der Zeit als Leiter und ärztlicher Direktor am Auguste-Viktoria-Krankenhaus in Berlin arbeitete, führte die Operation bereits 1909 durch, beschrieb sie jedoch erst ein paar Jahre später. Er blieb jedoch bis heute mit seiner Arbeit fast unbekannt [162]. Die Bluttypisierung und die Antikoagulation mit Natriumcitrat, welche die Einrichtung von Blutbanken ermöglichte und gegen der Ende 1920er entwickelt wurden, sowie die Entdeckung des Vitamin K und dessen Aufgabe für die Blutgerinnung, verbesserten die perioperativen Bedingungen erheblich [35,92,190]. Heute spricht man klinisch meist synonym von der Whipple Operation oder korrekter Weise von der Operation nach Kausch-Whipple. Der zweite Teil des Namens geht auf Alan Oldfather Whipple, einen Chirurgen und Wissenschaftler aus Amerika zurück, welcher am Columbia-Presbyterian Medical Center in New York praktizierte [144,197]. 35 Jahre nach Beginn der Pionierarbeiten konnte er auf oben beschriebene medizinische Errungenschaften und

besseres Nahtmaterial aus Seide zurückgreifen [195], jedoch gab es allgemein noch immer wenig Erfahrung mit der Operation. So besteht die große Leistung A.O. Whipples darin, drei Fälle zu dokumentieren und zu publizieren, in denen er erfolgreich eine Pankreatikoduodenektomie in zwei Operationsschritten durchführte. Einer dieser Patienten verstarb acht Monate postoperativ an einer Cholangitis und ein weiterer 28 Monate postoperativ an Lebermetastasen [196]. Schließlich konnte er, mit wachsender operativer Erfahrung, am 6. März 1940 eine Pankreatikoduodenektomie einzeitig durchführen [144,196]. Er schreibt 1941 die folgenden Zeilen: *“I performed the first successful one-stage radical pancreaticoduodenectomy in March, 1940, removing the distal third of the stomach, the entire duodenum, and the head of the pancreas with an antecolic gastrojejunostomy and a choledochojejunostomy. This 47-year-old woman has regained 20 pounds, and is now living and free from any signs of jaundice or recurrence, 14 months after operation.”* [196]. Diese Operation kann man als die erste einzeitige, anatomische, Pankreatikoduodenektomie mit kompletter Entfernung des Duodenum bezeichnen und damit als einen Meilenstein der modernen Pankreaschirurgie betrachten. Nach 1940 wurde die chirurgische Therapie zusehends anerkannt. Zwischen 1940 und 1944 wurden mindestens 60 Pankreatikoduodenektomien durchgeführt. Die perioperative Mortalitätsrate lag zu dieser Zeit bei 22% [144]. Ein Patient dem ein Pankreaskarzinom vollständig entfernt werden kann ist geheilt. Dennoch bleibt das Stellen der Indikation für die Operation nach Whipple und deren Durchführung, auch im Jahr 2012, eine der großen chirurgischen Herausforderungen.

1.2 Das Pankreaskarzinom

1.2.1 Epidemiologie des Pankreaskarzinoms

Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms liegt, aktuellen Daten zur Folge, um die 10/100.000 pro Jahr [40,61,77,78,91]. Seit Ende der 1980er Jahre bleibt die Neuerkrankungsrate bei Männern konstant, während sie bei Frauen weiter gering ansteigt [13,100]. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) liegt das Lebenszeitrisiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken bei ca. 1%. Die Mortalität entspricht etwa der Anzahl der Neuerkrankungen und es ist die 4. häufigste krebsassoziierte Todesursache (Abb. 1). Während es dort 2004 noch 31.270 Todesopfer forderte, sind im Jahr 2010 etwa 42.000 Menschen neu erkrankt und rund 36.800 an den Folgen der Krebserkrankung gestorben. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen (Abb. 1-3) [77,78]. Vergleichbare Daten finden sich laut den Zahlen des statistischen Bundesamtes in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) (Abb. 4) [73]. In Schleswig-Holstein (SH) wurden für das Pankreaskarzinom ebenfalls vergleichbare Daten erhoben (Abb. 5-8) [74].

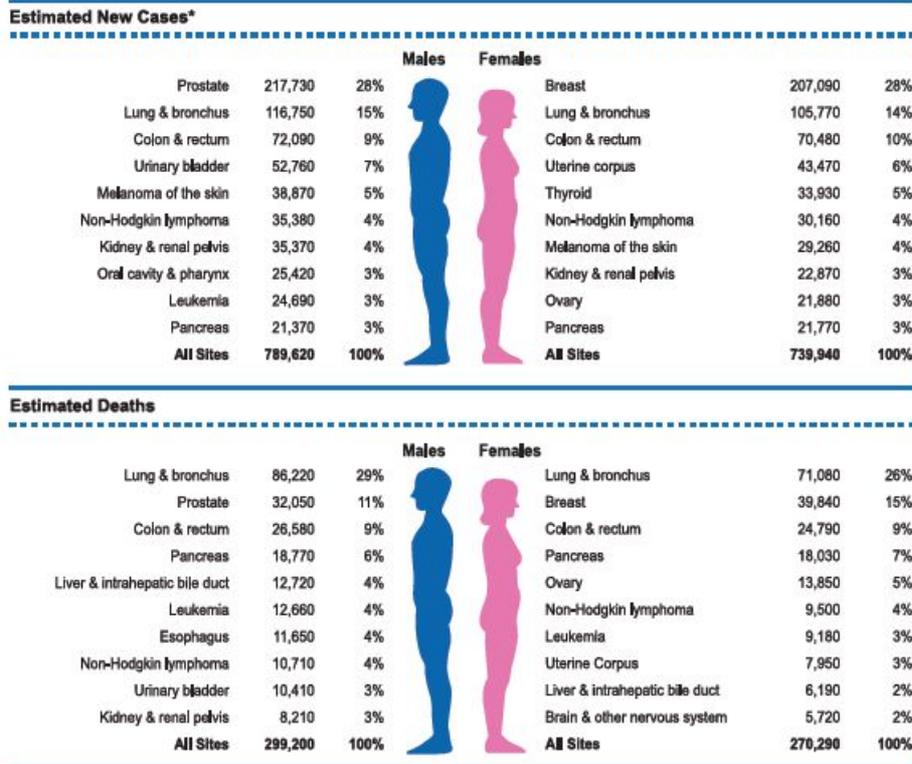


Abbildung 1: Aktuelle Daten (2010) aus den USA bezüglich Neuerkrankungen und Mortalitätsraten von malignen Tumorerkrankungen, geordnet nach Häufigkeit und unter Differenzierung der Geschlechter aus: [77].

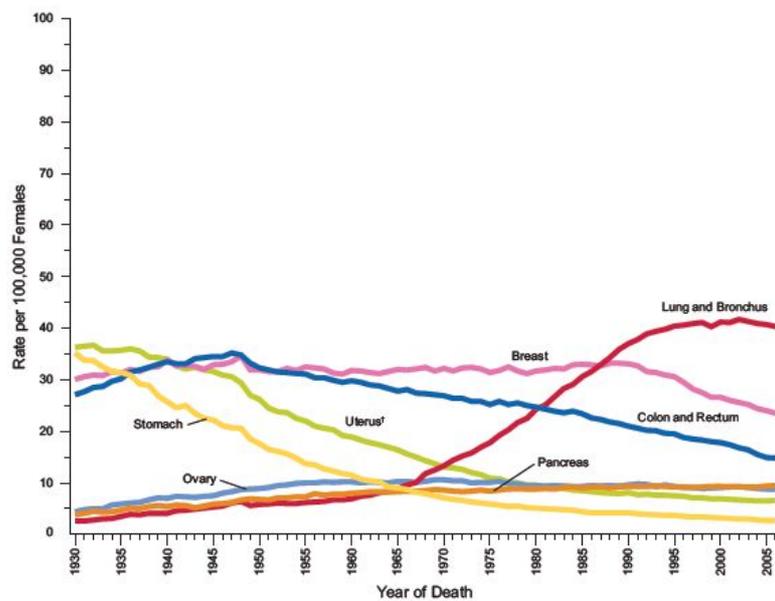


Abbildung 2: Graphische Darstellung der Mortalitätsraten für maligne Krebserkrankungen in den USA von 1930 – 2005 **für Frauen** aus: [77].

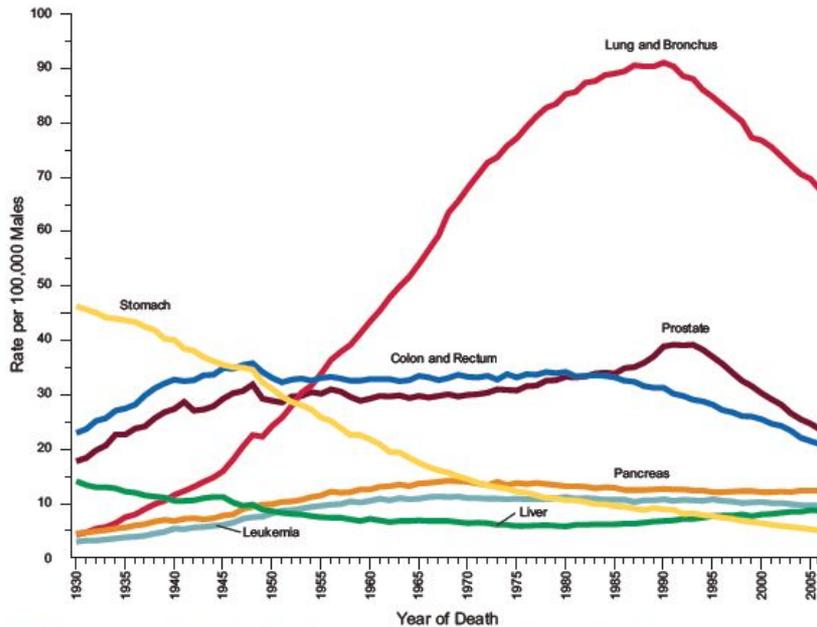


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Mortalitätsraten für maligne Krebserkrankungen in den USA von 1930 – 2005 **für Männer** aus: [77].

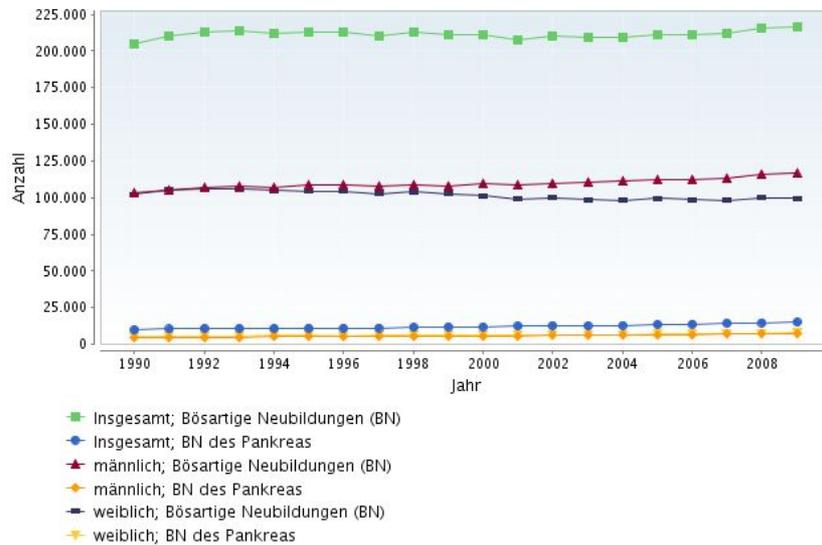


Abbildung 4: Aktuelle Daten des statistischen Bundesamtes (1990 - 2008) zu den jährlichen Mortalitätsraten durch bösartige Neubildung, verglichen mit denen des Pankreaskarzinom in der Bevölkerung der BRD, unter Differenzierung der Geschlechter. Die Graphen bösartiger Neubildungen (BN) des Pankreas in der männlichen und weiblichen Bevölkerung sind etwa Deckungsgleich aus: [73].

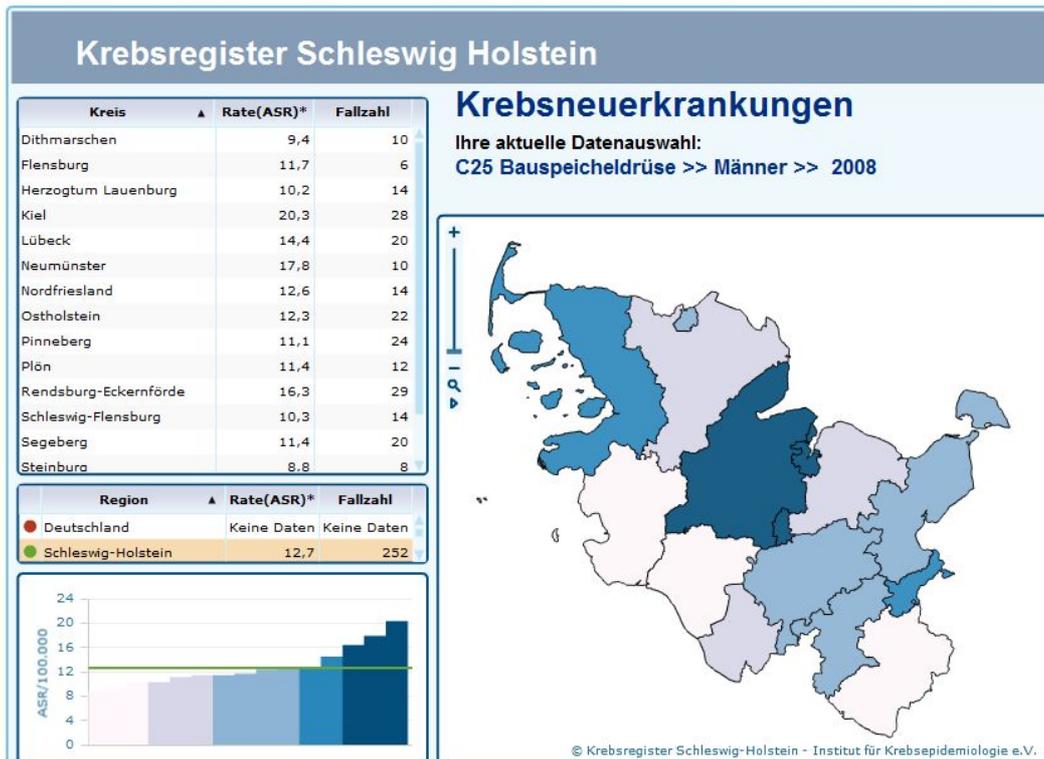


Abbildung 5: Darstellung der Neuerkrankungen pro 100,000 Einwohner / Jahr (2008) in SH **bei Männern** aus: [74].

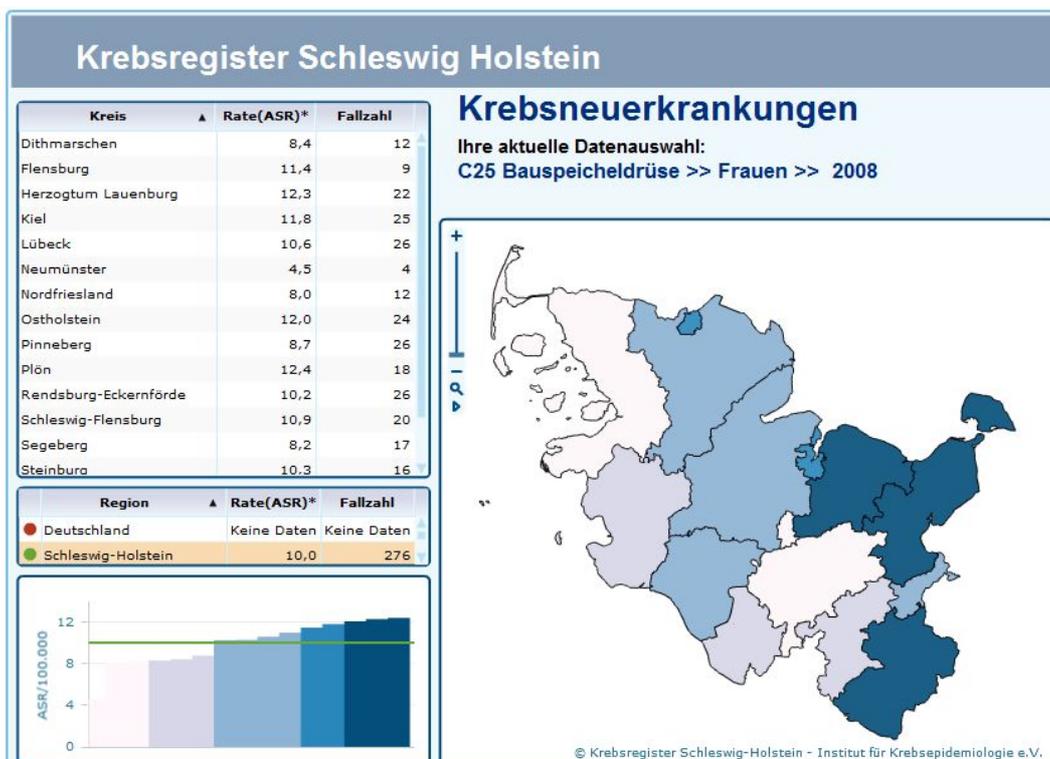


Abbildung 6: Darstellung der Neuerkrankungen pro 100,000 Einwohner / Jahr (2008) in SH **bei Frauen** aus: [74].

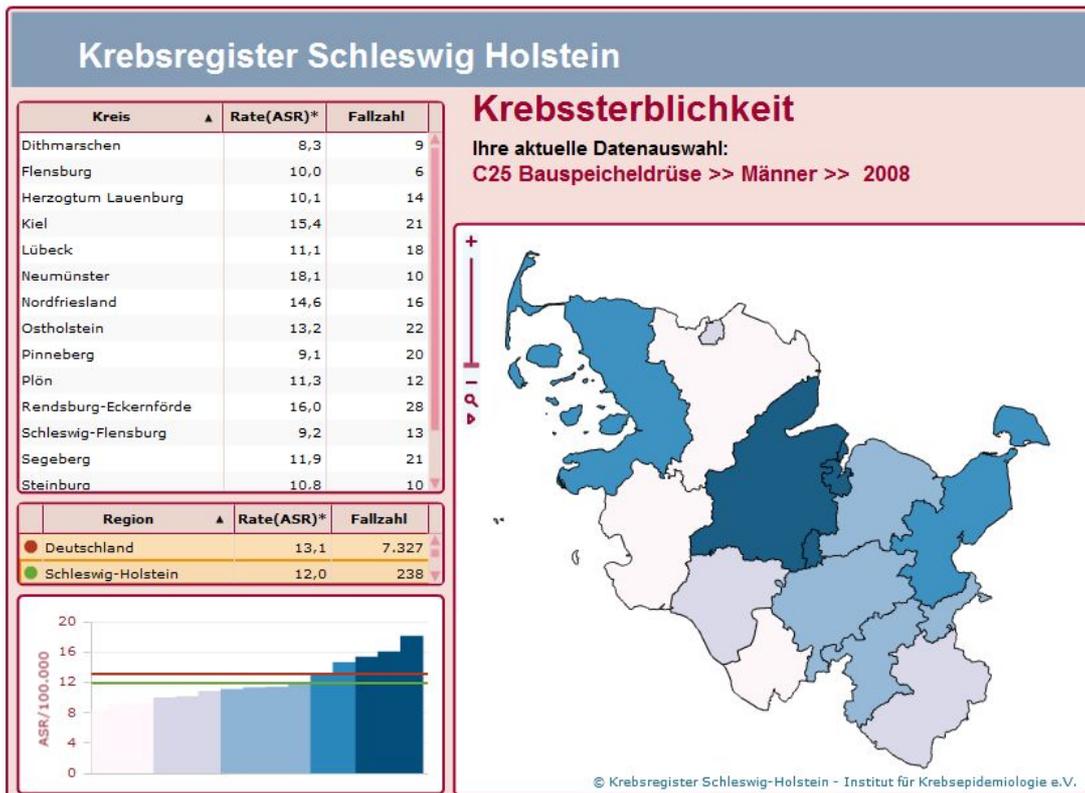


Abbildung 7: Darstellung der Mortalitätsraten für das Pankreaskarzinom pro 100,000 Einwohner / Jahr (2008) in SH bei Männern aus: [74].

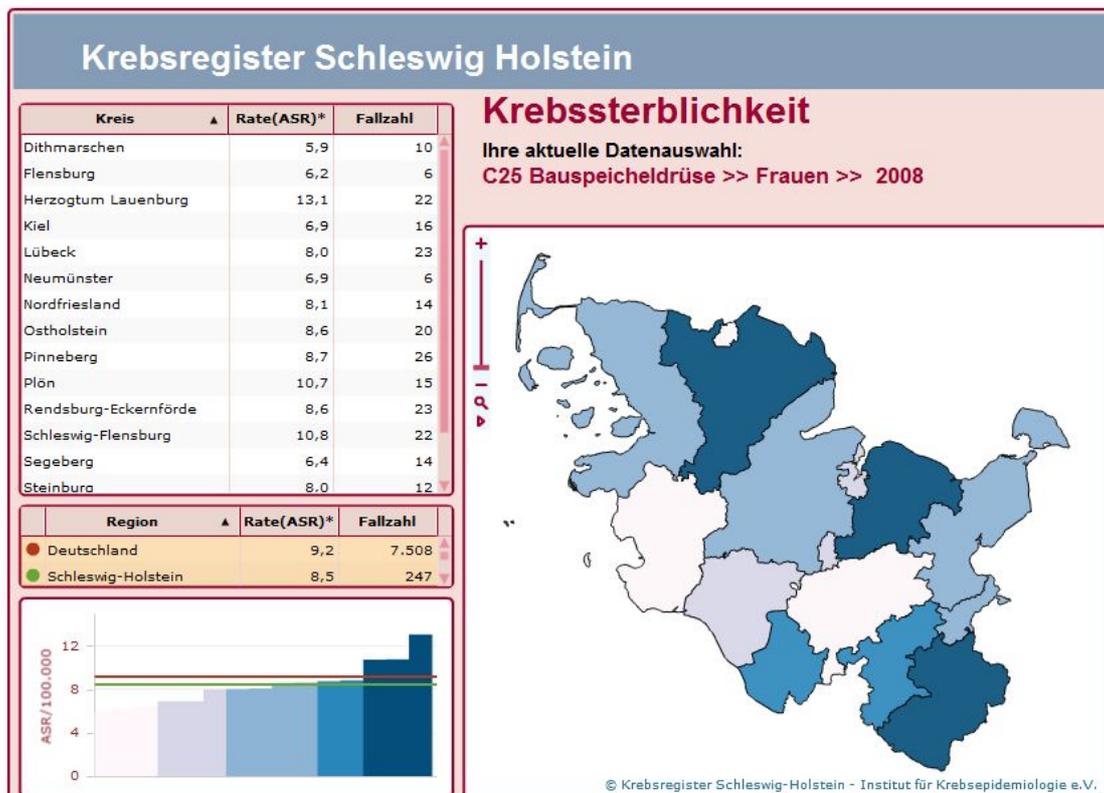


Abbildung 8: Darstellung der Mortalitätsraten für das Pankreaskarzinom pro 100,000 Einwohner / Jahr (2008) in SH für Frauen aus: [74].

1.2.2 Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms

Man nimmt an, dass das Rauchen [41,96,98], die chronische Pankreatitis mit einer relativen Risikoerhöhung um den Faktor 15 [96,98] sowie der Alkoholkonsum [42,76,98] und stark fetthaltige Ernährung, neben genetischen Prädispositionen, die beeinflussbaren Risikofaktoren für die Erkrankung darstellen [48,98,157]. Der Konsum von Tabak verdoppelt das Risiko für ein Pankreaskarzinom. Dieser Zusammenhang ist konsistent in Kohortenstudien belegt. Patienten mit einem Diabetes Typ 2 unter 50 Jahren entwickeln in 1% der Fälle in den folgenden 3 Jahren ein Pankreaskarzinom. Sie haben damit ein etwa 8-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Das Pankreaskarzinom ist mit hohem Lebensalter assoziiert. Ein Maximum findet sich in der 8. Lebensdekade, das Erkrankungsrisiko ist dann 40-fach höher als in der 4. Lebensdekade. Es gibt erbliche Faktoren für das Pankreaskarzinom. Zum Einen die hereditäre Pankreatitis, zum Anderen findet sich ein gehäuftes Vorkommen in Verbindung mit hereditären Tumorsyndromen. Hierzu gehören das hereditäre Mamma - und Ovarialkarzinom, sowie das familiäre Pankreaskarzinom-Melanom-Syndrom (FAMMM-Syndrom), das hereditäre non-polypöse kolorektales Karzinom (HNPCC), das Peutz-Jegher-Syndrom, die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP), das Li-Fraumeni-Syndrom, die Fanconi-Anämie und das von Hippel-Lindau-Syndrom. Erstgradig Verwandte eines Patienten mit einem Pankreaskarzinom haben ein doppeltes und bei einem Erkrankungsalter dieses Patienten unter 60, ein dreifaches Risiko ebenfalls zu erkranken [2]. Patienten die ein Risikoprofil aufweisen, sollten frühzeitig erkannt werden [8].

1.2.3 Klinische Symptomatik

Der Tumor komprimiert mit zunehmender Größe den Ductus choledochus, sofern er im Bereich des Pankreaskopfes auftritt. So imponiert in 90% der Fälle bei Diagnose die Symptomatik eines schmerzlosen Ikterus [23,34]. Karzinome von Korpus und Kauda rufen diese Symptome lagebedingt nicht hervor und werden daher in einem weiter fortgeschrittenen Tumorstadium durch Schmerzen symptomatisch. Schmerzen können Ausdruck einer bereits stattgehabten Infiltration des Truncus Zöliakus sein, dieser Zustand stellt bereits eine Kontraindikation für eine kurative Therapie dar. In 15-20% der Fälle findet sich ein neu aufgetretener Diabetes mellitus. Eine frühe Diagnose erfordert in diesem Kontext entsprechend großen Argwohn gegenüber den zunächst sehr unspezifischen klinischen Anzeichen und den schnellen Einsatz apparativer Diagnostik, wobei man sich dabei in erster Linie des transabdominalen Ultraschalles und der Computertomographie bedient [93].

1.2.4 Histologie des Pankreaskarzinoms

Der häufigste bösartige Tumor des Pankreas ist das Adenokarzinom des exokrinen Pankreas (90-95%) [2,40,61,93]. Weitere, seltenere Tumorentitäten sind das muzinös, nichtzystische Karzinom (1-3%), das Siegelringkarzinom (1%), adenosquamöse Karzinome (4-3%), undifferenzierte anaplastische Karzinome (2-7%) und osteoklastenartige Riesenzelltumoren (<1%) [36]. Außerdem trifft man auf neuroendokrine Karzinome des gastroenteropankreatischen Systems. Bei diesen Tumoren werden gastrointestinale Tumore unterschieden, welche Serotonin produzieren, sogenannte neuroendokrine Tumore (NET), und die pankreatischen Inselzelltumore. Diese Entität findet sich bei 2% aller gastrointestinalen Tumoren [103,188]. Das Adenokarzinom des Pankreas entwickelt sich analog zur Adenom-Karzinom Sequenz über Vorläuferläsionen [5,70]. Als Vorstufen des Karzinoms entstehen „pancreatic intraepithelial neoplasias“, sogenannte „PanINs lesions“ [5,182,199]. Eine Reihe von Mutationen der Onkogene und in der Zellreparatur können den Veränderungen am Gewebe zugeordnet werden. Man geht davon aus, dass für die Ausbildung des Karzinoms die Reihenfolge der Mutationen nicht so entscheidend ist, wie die Kombination der genetischen Alterationen. Eine Verkürzung der Telomere und die Mutation von K-ras entstehen am Anfang, während die Mutation von p16 in einem Zwischenstadium stattfindet und gegen Ende P53, Smad4 und BRCA2 verändert sind (Abb. 9) [199].

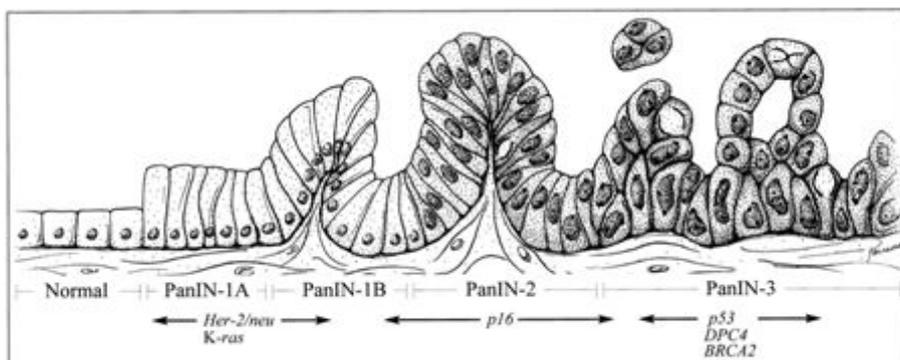


Abbildung 9: Darstellung der genetischen Alterationen im duktalem Pankreasepithel im Sinne von PanIN-Läsionen aus: [199].

Etwa 75% der Tumore entstehen, wie oben beschrieben, im proximalen Pankreas und werden in die Gruppe der periampullären Tumoren eingeordnet [93]. Häufig kann bei einem Pankreaskarzinom hochinvasives Wachstum und eine, bereits in frühen Stadien einsetzende, tiefe Infiltration des umgebenden Gewebes beobachtet werden [23,34].

1.2.5 Prognose des Pankreaskarzinoms

Bedingt durch ihre Lokalisation bleiben Karzinome des Pankreas lange unentdeckt. Sie befinden sich auf Grund ihrer Morphologie und des schnellen und invasiven Wachstum zum Zeitpunkt der Diagnose überwiegend in einem fortgeschrittenen Stadium. Letztlich sind daher nur 20% der diagnostizierten Pankreaskarzinome operabel [151]. Die Faktoren mit dem höchsten Einfluss auf die Prognose sind die Resektabilität des Tumors [2] und das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose. Ein weiterer prognostisch relevanter Faktor ist das Grading (Tab. 1) [99].

Tumour grade (score range)	Glandular differentiation (score)	Mucin production (score)	Mitosis (per 10 HPFs) (score)	Nuclear features (score)
Grade 1 (1-1.6)	Well-differentiated (1)	Intensive (1)	≤5 (1)	Little polymorphism, polar arrangement (1)
Grade 2 (1.7-2.3)	Moderately differentiated duct-like structures and tubular glands (2)	Irregular (2)	6-10 (2)	Moderate polymorphism (2)
Grade 3 (2.3-3.0)	Poorly differentiated glands, mucoepidermoid and pleomorphic structures (3)	Abortive (3)	> 10 (3)	Marked polymorphism and increased size (3)

Tabelle 1: Darstellung des histopathologische Grading des Pankreaskarzinoms, nach Einteilung der World Health Organisation (WHO), in drei Stufen. Das Grading ist abhängig von der Mitosezahl pro 10 „High Power fields“ (HPF) aus: [99].

In früheren Stadien ist die Prognose deutlich besser. Die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) ohne Lymphknotenmetastasen liegt bei 40% [22]. Diesen Zusammenhang konnte derselbe Autor bereits 1991 belegen (Abb. 10) [21]. Eine R0-Resektion ist Voraussetzung für ein Langzeitüberleben [186].

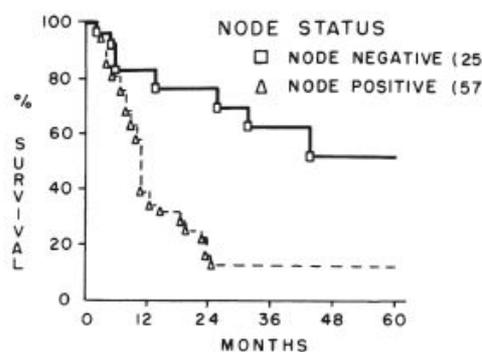


Abbildung 10: 5-JÜR nach operiertem Pankreaskarzinom bei nachgewiesenem positivem und negativem Lymphknotenbefall (Camoren 1991) aus: [21].

Die 5-JÜR des Pankreaskarzinoms insgesamt lag 1995, laut einer Metaanalyse von 340 Veröffentlichungen, bei 1%. Die dokumentierten Ergebnisse waren überaus uneinheitlich. Manche Autoren konnten hier eine 5-JÜR nicht dokumentieren und andere gaben eine 5-JÜR bei bis zu 55% an [66]. Patienten bei denen heutzutage ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wird haben, laut Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der

epidemiologischen Krebsregister, eine 5-JÜR von 6,4% bei Männern und 7,6% bei Frauen [13,100]. Patienten, die der operativen Therapie zugeführt wurden, hatten in repräsentativen Studien 1999 eine 5-JÜR von 21% [206], 2004 von 19,8% [186] und 2006 von 18% [22] und haben die besten Chancen auf ein Langzeitüberleben [3]. Zentren mit hohen Fallzahlen weisen eine niedrigere perioperative Mortalität und bessere Langzeitüberlebensraten auf. Sowohl das operative Management als auch die Behandlung im Fall von Komplikationen sind bei erfahrenen Zentren besser [51].

1.2.6 Die TNM Klassifikation

Es folgt die aktuelle TNM-Klassifikation, nach Wittekind und Meyer von 2010 [202]. Sie gilt für Karzinome des exokrinen Pankreas und dort lokalisierte neuroendokrine Tumore. Lagebezogen werden Tumore des Pankreaskopfes, rechts vom linken Rand der V. mesenterica superior unter Einbeziehung des Prozesses Uncinatus, des Pankreaskörpers, zwischen linkem Rand der V. mesenterica superior und dem linken Rand der Aorta, sowie Tumore des Pankreasschwanzes, welche sich zwischen dem linken Rand der Aorta und Milzhilus befinden, unterschieden (Abb. 11).

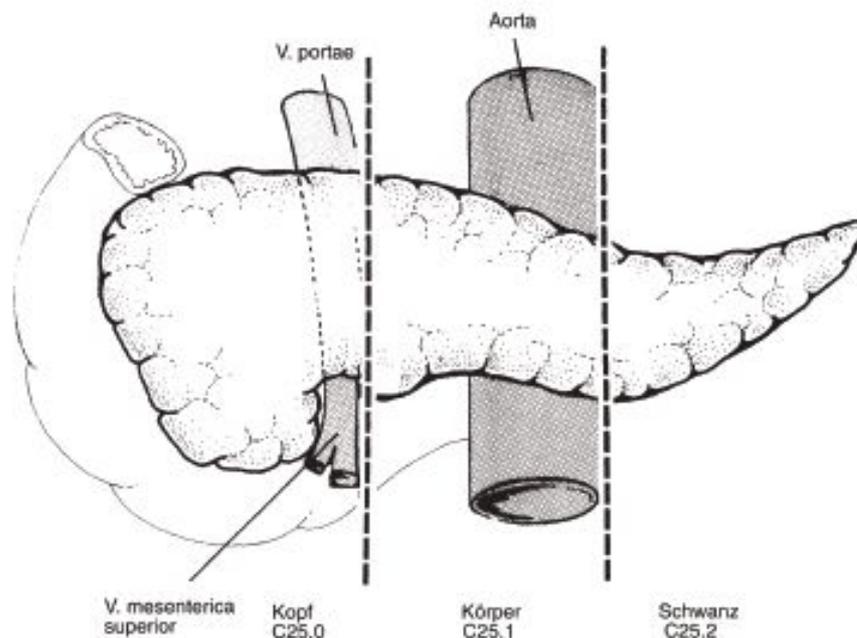


Abbildung 11: Darstellung der Einteilung des Pankreas in Caput, Corpus und Cauda aus: [203].

Es ist eine histologische Diagnosesicherung und Unterteilung erforderlich. Die Verfahren zur Einteilung in die T-, N- und M-Kategorie sind die klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren und die chirurgische Exploration mit pathologischer Diagnostik (Tab. 2).

<u>T - Primärtumor</u>	
T _x	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T ₀	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T _{is}	Karzinoma in situ, alle „PanIN-III“ Läsionen eingeschlossen
T ₁	Tumor begrenzt auf das Pankreas, 2cm oder weniger in größter Ausdehnung
T ₂	Tumor begrenzt auf das Pankreas, mehr als 2cm in größter Ausdehnung
T ₃	Ausbreitung des Tumors jenseits des Pankreas, keine Infiltration des Truncus Coeliacus oder der Arteria Mesenterica superior
T ₄	Infiltration des Truncus Coeliacus oder der Arteria Mesenterica superior
<u>N - Regionäre Lymphknoten</u>	
N _x	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N ₀	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N ₁	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<u>M - Fernmetastasen</u>	
M ₀	Keine Metastasen
M ₁	Metastasen

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der TNM-Klassifikation aus: [202].

1.2.7 Klassifikation der "Union Internationale contre le Cancer" (UICC)

Basierend auf der Einteilung in TNM wird weiter in den Stadien 0-4 nach der UICC Klassifikation eingeteilt (Tab. 3)

Stadium 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Stadium IA	T ₁	N ₀	M ₀
Stadium IB	T ₂	N ₀	M ₀
Stadium IIA	T ₃	N ₀	M ₀
Stadium IIB	T ₁ ,T ₂ ,T ₃	N ₁	M ₀
Stadium III	T ₄	Jedes N	M ₀
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M ₁

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Klassifikation der UICC für das Pankreaskarzinom aus: [202].

1.3 Die Diagnostik des Pankreaskarzinoms

1.3.1 Biochemische Marker des Pankreaskarzinoms

1.3.1.1 Cancer Antigen 19.9 (CA 19.9)

Die Literatur ist sich bezüglich des Stellenwertes des CA 19.9 uneinig. Bei Duraker et al. ist nachzulesen, dass sich das Glykopeptid CA 19.9 sich durch eine sehr hohe Sensitivität bei der Diagnostik des Pankreaskarzinoms auszeichnet. Für Tumoren mit einer Größe ab 3 cm läge die Sensitivität bei 85 bis 90%, bei Tumoren kleiner als 3 cm bei circa 50% [43]. Für das Gallengangskarzinom soll die Sensitivität wiederum bei circa 70% liegen [113]. Stintzing et al. stellt fest, dass ein erhöhtes CA 19.9 mit zahlreichen Tumorerkrankungen korreliert und empfiehlt diesen Parameter lediglich zur Verlaufskontrolle [165]. Eine dritte Literaturstelle aus dem Jahr 2002 stellt heraus, dass erhöhte Werte des CA 19.9 ebenso bei Pankreatitis und Gallengangsverlegung zu finden sind. Dies limitiert den differentialdiagnostischen Nutzen für das Pankreaskarzinom. Einige Studien haben belegt, dass Werte für das CA 19.9 ≥ 300 U/ml bei einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium festgestellt werden können. Forsmark et al. konnten in einer kleinen Studie, mit präoperativer Bildgebung, regelhaft einen erhöhten CA 19.9 Spiegel bei Patienten in noch operablen Stadien messen, doch ist diese Studie, bedingt durch eine geringe Fallzahl, nicht repräsentativ. Eine weitere Einschränkung der Wertigkeit des CA 19.9 ist in der Tatsache begründet, dass Patienten welche das „Lewis a-b“ Antigen nicht produzieren (4-15% der Bevölkerung) das CA 19.9 nicht bilden können. Diese Patienten fallen folglich zu keinem Zeitpunkt der Erkrankung durch erhöhte Werte auf [141]. Ein Screening asymptomatischer Patienten mit Hilfe des CA 19.9 sollte nicht durchgeführt werden, da der positive prädiktive Wert sehr niedrig ist [2].

1.3.1.2 Carcino-Embryonales Antigen (CEA)

Das CEA ist ein saures Glykoprotein und wird zur Überwachung des kolorektalen und hepatozellulären Karzinoms verwendet [141,210]. Bei Neoplasien von Kolon, Brust, Ovar, Lunge und Pankreas, bei letztgenanntem in 50% der Fälle, ist der Wert ebenfalls erhöht [141]. Das CEA ist weder zum Screening noch als differentialdiagnostisches Instrument geeignet und sollte eher zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

1.3.1.3 Routineparameter

Bestimmte Laborparameter sind häufig beim Pankreaskarzinom erhöht. Es handelt sich hierbei um die Lipase, das direkte Bilirubin und die γ -Glutamyltransferase. Die Erhöhungen sind als äußerst unspezifischer Anhalt für einen pathologischen Prozess im hepatischen und pankreatischen Bereich zu betrachten. Zum Einen gehen 90% der Pankreaskarzinome lage- und morphologiebedingt mit einer Kompression des Ductus choledochus und Cholestase

einher, zum Anderen sind Alkohol, Nikotin und chronische Pankreatitis Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom. Die Pankreatitis, welche durch die gleichen Risikofaktoren begünstigt wird und überwiegend bereits zum Zeitpunkt einer Tumordiagnose vorliegt, ist eine Differenzialdiagnose. Sie bedingt ebenso eine Erhöhung dieser Laborparameter. Bei einer Erhöhung dieser Parameter sollte nichtsdestoweniger ein Pankreaskarzinom zeitnah ausgeschlossen werden [96,97].

1.3.2 Radiologische Diagnostik für das Pankreaskarzinom

1.3.2.1 Transabdominelle Sonographie

Die Sonographie ist ein extrem untersucherabhängiges Diagnostikum. Sie kann Hinweise auf Raumforderungen, Metastasen, Cholestase geben und eine grobe Einschätzung über die Ausdehnung eines etwaigen raumfordernden Prozesses vermitteln. Erschwert oder unmöglich ist das Verfahren bei ausgeprägter Adipositas. Grundsätzlich hat ein erfahrener Untersucher, unter geeigneten Bedingungen, in der Sonographie ein sehr sensitives Nachweisverfahren für einen Tumor im Epigastrium. Auf Grund der guten Verfügbarkeit und dem nichtinvasiven Charakter der Untersuchung, sollte es bereits im Falle eines geringen Verdachtes diagnostisch eingesetzt werden [2,93].

1.3.2.2 Endoskopische Sonographie (EUS) und Feinnadelaspirationszytologie (FNAC)

Die EUS, mit hochauflösenden Sonden, bietet eine sehr sensitive Evaluation des Pankreasparenchyms. Die Sensitivität für den Nachweis eines Pankreaskarzinoms beträgt mehr als 90% selbst bei Tumoren mit einer Größe von weniger als 2cm [172], wobei die Spezifität insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer chronischen Pankreatitis deutlich geringer ist. Zusätzlich besteht die Möglichkeit eine Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) durchzuführen und dies ohne Risiko der Aussaat von Tumorzellen [64]. Die Diagnose von Raumforderungen des Pankreas kann in mehr als 90% der Fälle durch eine endosonographisch gesteuerte Punktion erzielt werden [198]. Da bei Operabilität auch Raumforderungen unklarer Dignität operiert werden, ist die FNAC in vielen Fällen trotzdem entbehrlich, zumal mit ihrer Hilfe kein sicherer Ausschluss einer malignen Erkrankung gewährleistet werden kann [2].

1.3.2.3 Computertomographie (CT)

Die Dünnschichtcomputertomographie ist sehr effizient für Erstdiagnose und Staging von Pankreaskarzinomen [31,53,62]. Dreidimensionale Rekonstruktionen geben Informationen über die Lagebeziehung des Tumors zu Organen, Gefäßen und über die Weite der Gallengänge [80,86,117]. Positivkontrastmittel sind zum Beispiel das nicht ionische

Iopamiron 370 (Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) [171]. Die Darstellung der duodenalen Passage und besonders der Darmwand ist mit Hilfe von oral appliziertem Wasser möglich. Es werden 1-1,5 Liter als Negativkontrastmittel vor der Untersuchung oral appliziert [53,62,201]. Freeny et al. befinden die Darstellung des Magen, des Duodenum und der Papille mit Negativkontrastierung durch oral appliziertes Wasser besser als mit Hilfe von Positivkontrastmittel [53,80]. Die Nachweisraten für ein Pankreaskarzinom variieren insgesamt in der Literatur zwischen 70 und 100%. In der neueren Literatur werden Sensitivitäten von 89% und Spezifitäten bis 99% angegeben. Die Resektabilität kann mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 89% richtig erfasst werden [53,62,63]. CT und Magnetresonanztomographie (MRT) erzielen vergleichbare Ergebnisse bei der Erstdiagnose und Einschätzung der Resektabilität. Tumorähnliche Läsionen im Kontext einer chronischen Pankreatitis stellen einen Hauptgrund für Fehldiagnosen in beiden Verfahren dar [63].

1.3.2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Das MRT wird für Diagnostik und Staging des Pankreaskarzinoms erfolgreich verwendet. Es wurde in der Literatur wiederholt mit dem CT verglichen und die Aussagekraft beider Verfahren sind vergleichbar [28,63]. Das CT ist besser verfügbar und klärt wesentliche Fragen des Klinikers und so wird diesem Verfahren häufig der Vorzug gegeben. Mit der MRT können zusätzliche Informationen gewonnen werden, welche die Entscheidung für das optimale Therapiekonzept ermöglichen [55]. Die MRT kann durch Gabe von Kontrastmittel unterstützt werden. Als solches verbessert die Benutzung von Mangafodipir Trisodium (Teslascan[®], Ge Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, Braunschweig, Germany) die Darstellung von Pankreastumoren, die dieses nicht aufnehmen und sich daher in der T1-gewichteten Darstellung gut gegen das nicht infiltrierte Pankreas abheben [80,137,139]. Mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) können die Gallenwege von Leber und Pankreas nichtinvasiv dargestellt werden. Daraus ergibt sich die Möglichkeit Aussagen über Raumforderungen und pankreatischen Rückstau zu treffen. Das sogenannte „Double duct sign“ weist eine Spezifität von 80-85% für bösartige Veränderungen auf [50,105]. Unter Applikation von Sekretin kann eine bessere Darstellung der Pankreasgänge und deren Seitenäste erzielt werden, wobei Gangabbrüche Hinweis auf die Ausdehnung des Tumors sein können [80]. Ein weiteres Anwendungsgebiet der MRT liegt bei Patienten mit CT-Kontrastmittelallergie oder unklaren Ergebnissen in der computertomographischen Untersuchung [53].

1.3.2.5 Fluordesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie (FDG-PET)

Die Positronen Emissionstomographie (PET) ist ein Verfahren welches mit Hilfe radiologischer Marker metabolische Aktivität in vivo nachweist [79]. Der verwendete Marker ist Fluordesoxyglukose (FDG). Die radioaktiv markierte Glukose wird vermehrt in stoffwechselaktiven Zellen angereichert, was zur Darstellung von Tumorzellclustern führt. [6,53,79]. Die PET ist ein anerkanntes Verfahren zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Prozessen [135]. Sie kann die chronische Pankreatitis von tumorösen Prozessen abgrenzen, da der Stoffwechsel bei den chronischen Prozessen geringer ist. Schwierig wird es bei der Abgrenzung einer akuten Pankreatitis, welche tumorähnlich hohe Stoffwechselaktivität zeigt. Sie ist weiterhin besonders nützlich bei der Suche nach Metastasen und Rezidiven [10,110]. Laut Pakzad et al. liegt die Sensitivität bei der Diagnose eines Tumors zwischen 90% und 95% und die Spezifität zwischen 82% und 100%. Für das Staging liegt die Sensitivität zwischen 61% und 100% und die Spezifität zwischen 67% und 100% [121]. Ähnliche Daten wurden schon von Orlando et al. in einer Metaanalyse erhoben [120]. In Tabelle 4 werden Daten verschiedener Studien zu Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität der PET aus den Jahren 1994 bis 1999 dargestellt.

Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität für FDG-PET bei der Detektion des Pankreaskarzinoms				
	Patientenanzahl	Genauigkeit(%)	Sensitivität(%)	Spezifität(%)
Delbeke et al. (1999)	65	91	92	85
Zimmy et al. (1997)	106	85	85	84
Ho et al. (1996)	14	86	100	67
Kato et al. (1995)	24	87	93	88
Bares et al. (1994)	40	90	92	84

Tabelle 4: Darstellung der Genauigkeit, Sensitivität, und Spezifität der PET bei der Detektion von Pankreaskarzinomen in Studien von 1994 bis 1999 modifiziert nach: [79].

1.3.2.6 Fluordesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie mit Computertomographie (FDG-PET-CT)

Von der Kombination der FDG-PET und des CT wird eine Verbesserung der Aussagekraft über maligne Raumforderungen des Pankreas erwartet. Hier wird die beim PET beschriebene FDG-Glukose als positiver Marker im CT abgebildet. Eine Stärke dieses Verfahren liegt in der Evaluierung von Lebermetastasen, der Bewertung der Dignität einer Raumforderung und Einschätzung der Resektabilität [134]. Aktuelle Daten diesbezüglich finden sich bei Strobel et al. [168].

1.3.2.7 Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) verliert an Bedeutung bei der Diagnostik maligner Raumforderungen des Pankreas, was in der Verbesserung

nichtinvasiver radiologischer Verfahren begründet ist. Die ERCP bietet den Vorteil während der Prozedur Biopsien gewinnen und Stents applizieren zu können. Auf der anderen Seite sind vergleichsweise hohe Komplikationsraten postinterventionell zu erwarten [27]. 75% der Patienten zeigen nach ERCP erhöhte Amylasewerte [126]. Die häufigste schwerwiegende Komplikation ist die akute Pankreatitis [33]. In großen Fallstudien war die akute Pankreatitis in mehr als 50% der Komplikationsfälle aufgetreten [52,128]. Bei Schadensersatzklagen nach einer ERCP mit Komplikationen, unter anderem auch mit Todesfolge, war in Studien häufig eine akute Pankreatitis diagnostiziert worden [32,175]. In einer Studie wurde bei 35 Patienten nach einer ERCP eine Autopsie durchgeführt (diese Studie lief über einen Zeitraum von 13 Jahren). 14 dieser Patienten verstarben postinterventionell an Komplikationen bedingt durch die ERCP. Bei diesen Patienten konnte in 7 von 14 Fällen (50%) eine akute Pankreatitis nachgewiesen werden [82]. Die häufigste Komplikation nach einer ERCP ist die Cholangitis welche durch das Einbringen von Keimen in das Gangsystem bedingt ist. Nach erfolgreicher ERCP stellt ein Normalbefund im Pankreatikogramm keinen Ausschluss einer Raumforderung des Pankreas dar, denn 20% der Karzinome bleiben bei der ERCP unentdeckt, weil in der ERCP nicht das Parenchym dargestellt werden kann (Abb. 12) [185]. Die ERCP ist folglich nicht zur alleinigen Diagnostik eines Pankreaskarzinoms geeignet [2].

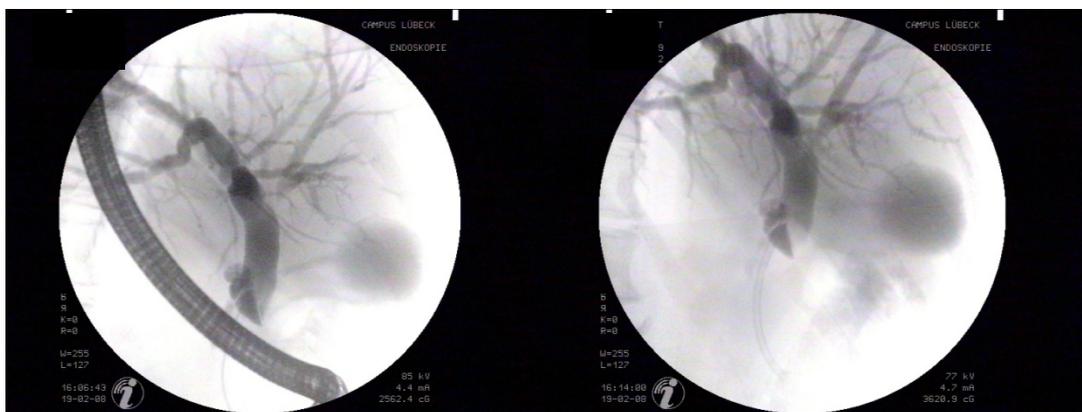


Abbildung 12: Darstellung der Gallenwege mittels ERCP, mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie, Dr. med. Martin Kraus.

1.3.2.7.1 Stenting

Durch präoperative biliäre Drainage soll sowohl der aktuelle Zustand des Patienten verbessert werden, als auch positiver Einfluss auf das postoperative Outcome genommen werden. Es ist Gegenstand zahlreicher Studien betrefflich einer möglichen Erhöhung der postoperativen Komplikationsraten [112]. Zwei Beispiele: Eine große Metaanalyse aus dem Jahr 2002 zeigte, dass präoperativ durchgeführtes Stenting im Vergleich mit direkter chirurgischer Versorgung keinen Unterschied bezüglich der Mortalität aufweist. Darüber

hinaus stellte man fest, dass das Stenting mit erhöhten Komplikationsraten und verlängerten Krankenhausaufenthalten korrelierte [152]. Eine randomisierte Multicenterstudie, die von van der Gaag et al. im New England Journal of Medicine 2010 publiziert wurde, kommt zu dem Schluss, dass präoperative Gallendrainage die Komplikationsrate signifikant erhöht (Abb. 13) [181].

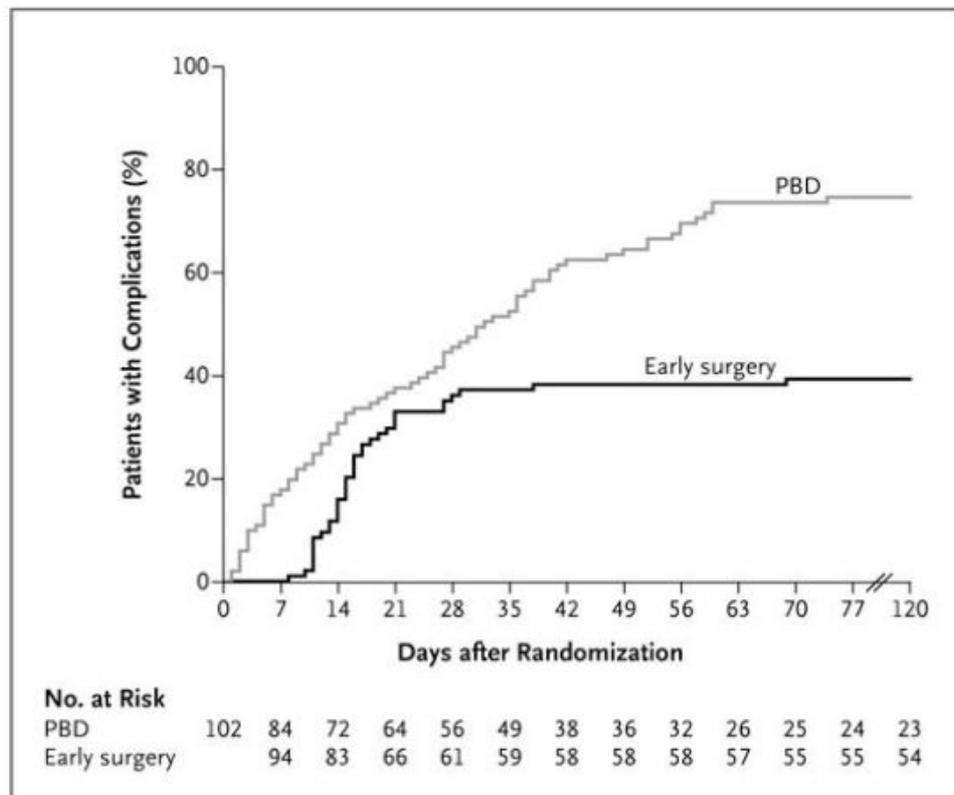


Abbildung 13: Graphische Darstellung von Komplikationsraten innerhalb der ersten 120 Tage postoperativ bei Patienten mit präoperativer biliärer Drainage (PBD) im Gegensatz zu Patienten die direkt operativ behandelt wurden aus: [181].

1.3.2.7.2 Endoskopische transpapilläre Choledochus-Drainage (TPCD)

Ein Stent wird bei diesem Verfahren mittels ERCP transpapillär in den Ductus choledochus platziert (Abb. 14a und 14b). Als Stentmaterial stehen Kunststoffröhren mit Ankern (Flaps) und Metallgitterstents zur Verfügung. Letztere gibt es in gecoverter und ungecoverter Bauart. Bei längerer Einlage des Stents sollte der Einsatz von kostengünstigeren Kunststoffstents vermieden werden, da diese häufig durch Sludge verlegt und bakteriell besiedelt werden. Die teureren „selve-expanding-metal-stents“ (SEMS) aus Metall haben einen größeren Innendurchmesser und sind signifikant länger durchgängig. Sie können nach Einlage nicht mehr entfernt werden. Diese Stents haben als offene Meshstents eine Schwäche gegenüber erneuter Tumorprogression, da Tumore hindurch wachsen können. In der geschlossenen, gecoverten, Variante treten eher Dislokation oder Migration eines Stentes ein. Ein Überlebensvorteil bei der Anwendung eines Types ist nicht bekannt. SEMS sind

kosteneffektiv gegenüber Kunststoff, wenn die Lebenserwartung des Patienten unter palliativer Therapie grösser als 3 Monate ist [211]. In der Literatur finden sich Hinweise auf Bruchereignisse bei selbstexpandierenden Metallstents. Diese Komplikation ist selten, muss jedoch in Erwägung gezogen werden [130].

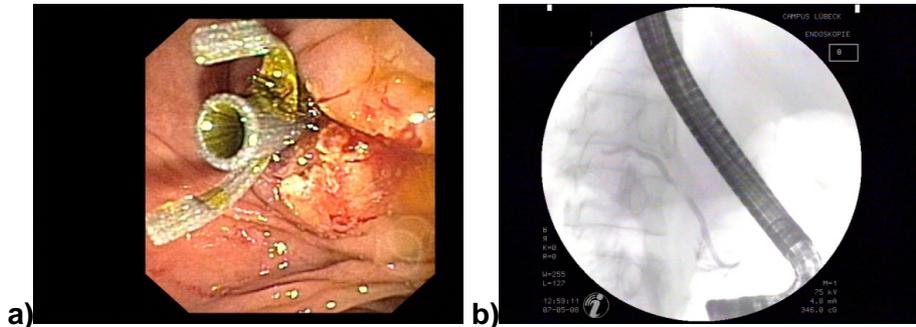


Abbildung 14 a) und b): Stent in situ - endoskopisch a) und radiologisch b), mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Martin Kraus, Universitätsklinik Schleswig-Holstein Campus Lübeck.

1.3.2.7.3 Perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD)

Bei der perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage kann ein Stent in Seldingertechnik in gestaute Gallenwege eingebracht werden. Dies ermöglicht eine Stenteinlage, wenn dies, zum Beispiel im Zustand nach Rekonstruktion nach Billroth II, über eine TPCD nicht möglich ist. Die Wegrichtung bei der Implantation des Stentes bedingt ein geringeres Risiko, gegenüber dem transpapillären Vorgehen, eine Cholangitis zu provozieren. Im Falle unpassierbarer Gallenwege, beispielsweise bedingt durch tumoröses Wachstum, kann eine extrakorporale Drainage erfolgen. Dies ist über längere Zeit möglich, geht dann jedoch mit erheblichen Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten einher, sowie mit einer Störung der Fettverdauung. Eine typische Komplikation bei Interventionen im Rahmen eines malignen Verschlussikterus ist die Blutung in das Gallengangsystem. Diese Blutungen entspringen meist aus einem venösen oder portalvenösen Gefäß und können durch Einlage und Belassen einer großvolumigen Drainage behandelt werden. Die wichtigste Komplikation, ist die biliovaskuläre Fistel. Fisteln mit dem Niederdrucksystem verursachen eher eine Hämato-bilie und sind daher eher ungefährlich. Arteriobiliäre oder arterioportale Fisteln haben hingegen lebensbedrohlichen Charakter. Abszesse und superinfizierte Hämatome im Bereich der Einstichstellen können für die meist schwerkranken Patienten lebensbedrohlich werden [129].

1.3.2.8 Staginglaparoskopie

Die Staginglaparoskopie ist hilfreich, wenn sich auf Grund exzessiv erhöhter CA 19.9 Werte oder Aszites der Verdacht auf eine peritoneale Aussaat ergibt und die Bildgebung keinen

Aufschluss diesbezüglich geben kann. In bis zu einem Drittel der Fälle werden Befunde erhoben die eine kurative Operation ausschließen [2].

1.4. Die Indikation zur partiellen Pankreatikoduodenektomie

Die Indikation zur Operation wird gestellt, wenn es möglich scheint, unter Ausschluss aller Kontraindikationen und unter vertretbaren Veränderungen der Lebensqualität, eine Heilung des Patienten herbeizuführen. Folglich hat das präoperative Staging und insbesondere die radiologische Einschätzung der Erkrankung große Bedeutung für die weitere Entscheidungsfindung. Dem CT kommt die größte Bedeutung zu. Alle weiteren diagnostischen Schritte werden vom CT-Befund abhängig gemacht [53]. Radiologisch relevante Parameter sind Tumorgöße, der Befall von Lymphknoten und das Vorhandensein von Metastasen. Eine Infiltration der Vena mesenterica superior und der Vena porta werden heutzutage nicht mehr als Kontraindikation für eine partielle Pankreatikoduodenektomie betrachtet [2,109]. Adler et al. stellen die Kriterien für Inoperabilität wie in Tabelle 5 zu sehen ist. Wenn Metastasen intraoperativ gefunden werden und lokal abgegrenzt sind, können diese ohne Erhöhung des operativen Risikos reseziert werden [156]. Kommt es zum Eingriff am Pankreas haben ältere und jüngere Patienten ein vergleichbares Outcome [94,186]. Chronische Grunderkrankungen, die zu erwartende postoperative Lebensdauer und Lebensqualität sind entscheidende Faktoren und werden individuell in der Zusammenschau der Befunde bei der Indikation mitberücksichtigt [161].

Kriterium	Inoperabilität
Alter des Patienten >75 Jahre	Nein
Komorbidität (v. a. kardiale und pulmonale Funktionseinbuße, Leberzirrhose)	Individuell
Infiltration von Truncus coeliacus und/oder A. mesenterica superior	Individuell
Infiltration von Vena portae	Nein
Infiltration von Vena mesenterica superior	Individuell
Infiltration von Nachbarorganen	Nein
Metastasen	Ja (Ausnahme Lebermetastasen) ^a

^aMultizentrisch randomisiert kontrollierte Studie in Deutschland: palliative PPPD bei Vorliegen von Lebermetastasen (ISRCTN 20060588).

Tabelle 5: Kriterien für Inoperabilität nach Adler et al. aus einem Beitrag von Glanemann et al. aus: [57].

1.4.1 ASA-Score

Die ASA-Klassifikation, der American Society of Anesthesiologists, wurde für die Darstellung des physischen Zustand eines Patienten und die Darstellung eines individuellen präoperativen Risikos für perioperative Komplikationen, einschließlich der Mortalität, entwickelt. Der Score wird von dem zuständigen Anästhesisten nach entsprechender

Untersuchung präoperativ erhoben. Der ASA-Score wurde nicht primär dafür entwickelt Aussagen über das Langzeitüberleben zu treffen, ist jedoch dafür geeignet. In Tabelle 6 ist der ASA-Score beschrieben [133].

ASA	Description
P1	A normal healthy Patient
P2	A Patient with mild systemic disease
P3	A Patient with severe systemic disease
P4	A Patient with severe systemic disease in constant threat to life
P5	A moribund patient who is not expected to survive without the operation
P6	A declared brain-dead patient whose organs will be removed for donor purposes
E	Modifier for any class above for patients undergoing emergency procedures

Tabelle 6: Einteilungen des ASA Score modifiziert nach:[133]

1.5 Operative Technik

1.5.1 Das operative Verfahren

Das Ziel einer partiellen Pankreatikoduodenektomie ist meist die vollständige Entfernung eines Pankreastumor, eine sogenannte R0-Resektion [191]. Es liegen keine gesicherten Daten zum notwendigen Sicherheitsabstand bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms vor. Aus praktischer Tätigkeit und Expertenkonsens empfehlen die S3-Leitlinien Resektionsgrenzen für eine sichere R0-Resektion an Pankreas, Gallengängen und Magen von jeweils 10mm [2]. Weitere Operationsindikationen finden sich bei der Therapie der chronischen Pankreatitis mit chronischem Schmerzsyndrom als selten gewählte Alternative zu den heutzutage häufiger angewandten duodenumerhaltenden Verfahren nach Frey oder Beger, sowie in Notfallsituationen oder bei Tumoren gänzlich anderen Ursprungs, welche jedoch im Bereich des Pankreaskopfes situiert sind. Bei selektierten Patienten ist auch für die Therapie des chronischen Schmerzsyndrom bei chronischer Pankreatitis ist die partielle Pankreatikoduodenektomie ein sicheres und geeignetes Verfahren, auch mit Blick auf die Lebensqualität, wie unter anderem Rückert et al. festgestellt haben [140]. Auch generell bei nicht malignen Erkrankungen ist das Outcome vorteilhaft für die Patienten [119]. Bei der partiellen Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple werden der Pankreaskopf, die Gallenblase und der Ductus choledochus, das Duodenum, sowie die erste Schlinge des Jejunum, 2/3 des Magens und alle auffindbaren, umgebenden Lymphknoten reseziert. Im Anschluss werden die Kontinuität der Darmpassage und die exokrine Funktion der betroffenen Organe durch Anastomosen mit dem Dünndarm wiederhergestellt (Abb.15) [191]. Die Rekonstruktion wird mit einer Pankreatikojejunostomie oder selten mit einer

Pankreatikogastrostomie, sowie mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose durchgeführt. Des Weiteren wird das Jejunum im Verlauf mobilisiert und mit dessen Hilfe das Magenvolumen nach Billroth II rekonstruiert [54].

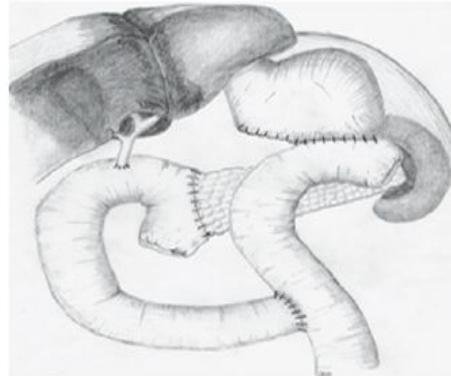


Abbildung 15: Rekonstruktion nach Kausch-Whipple aus: [57].

Das alternative Verfahren welches Longmire und Traverso 1978 etablierten [176] und erstmalig 1942 von Watson beschrieben wurde [54], unterscheidet sich von der klassischen Operation nach Whipple durch den Erhalt des Magens. Hier wird die Resektionslinie ca. 2cm aboral des Pylorus gewählt. Man bezeichnet diese Variante der klassischen Operation nach Whipple auch als „pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy“ (PPPD) (Abb. 16) [191].

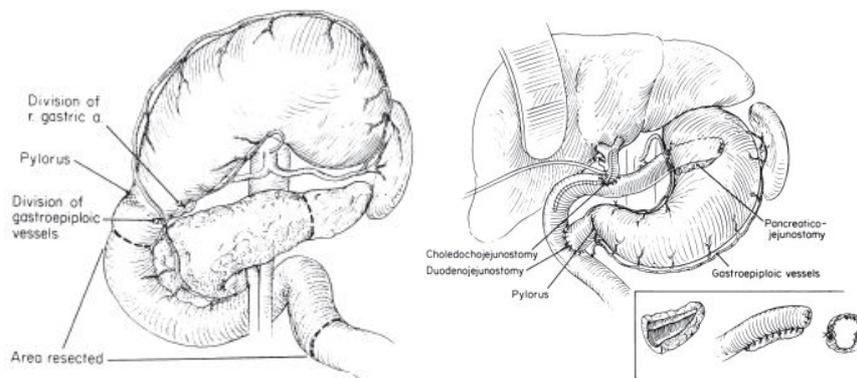


Abbildung 16: Rekonstruktion nach Longmire-Traverso aus: [176].

Die biliodigestive Anastomose und die Pankreatikoduodenostomie werden weiter oral plaziert. Es besteht ebenso die Möglichkeit eine Pankreatikogastrostomie anzulegen [54]. Unter Betrachtung des Überleben, der postoperativen Komplikationsrate und der Lebensqualität sind beide Anastomosen gleichwertig [193]. Im Unterschied zur klassischen Whipple-Operation wird dem Patienten bei der PPPD eine aufwendige Rekonstruktion nach Billroth II und der Verlust von 2/3 des Magens erspart. Die Verfahren wurden in der Literatur vielfach miteinander verglichen. Chirurgen ziehen die Variante nach Longmire und Traverso

häufig vor. Die Ergebnisse dieser Operation sind mit der nach Kausch-Whipple aus onkologischer Sicht gleichwertig [2]. Die Mortalität und Morbidität sind bei beiden Operationen vergleichbar. Die PPPD ist kostengünstiger, hat eine kürzere OP Dauer und ist durch den Funktionserhalt des Magens schonender für den Patienten [38,39,54,57,95,111,150,192].

1.5.2 Anastomosentechnik

Die pankreatikoenterische Anastomose stellt eine Art „Achilles-Ferse“ der Whipple-Operation dar. So liegen die Letalitätsraten in entsprechenden Zentren häufig unter 3–5%. Dennoch ist die Morbidität nach diesen Eingriffen, bedingt durch Komplikationen an eben dieser Schnittstelle, mit 30–50% immer noch sehr hoch. Viele Zentren haben eine eigene Philosophie bezüglich der dort durchgeführten Anastomosentechnik [26]. Fallserien mit unterschiedlichen methodischen Veränderungen werden durchgeführt, in der Hoffnung eine ideale Anastomosentechnik definieren zu können [170]. Grundsätzlich kann eine Anastomose mit dem Magen als Pankreatogastrostomie (PG) oder mit dem Jejunum als Pankreatojejunostomie (PJ) angelegt werden. Wird das Jejunum direkt mit dem Pankreasgang verbunden, spricht man genauer von einer Pankreatikojejunostomie. Die beiden Begriffe Pankreatojejunostomie und Pankreatikojejunostomie werden in der Literatur häufig synonym verwendet. Die Abkürzung „PJ“ bezieht sich im Folgenden auf beide Anastomosentechniken. Früher wurde eine einfache Okklusion des Pankreasganges mit Hilfe von nichtresorbierbaren Fäden oder Fibrinkleber versucht, das Verfahren hat sich allerdings nicht bewährt [26].

1.5.3 Pankreatojejunostomie und Pankreatikojejunostomie (PJ)

Bei der PJ wird der linksseitige Pankreasrest mit einer Jejunalschlinge als Roux-Y vernäht. Die Nahrungspassage wird hier von den Anastomosen der Gallenwege und des Pankreas getrennt. Eine Jejunalschlinge kann leicht in der erforderlichen Weise mobilisiert und spannungsfrei vernäht werden. Die Anastomose kann als „Invaginationsanastomose“ und als „duct-to-mucosa-Anastomose“ durchgeführt werden [26].

1.5.3.1 Invaginations-Pankreato-Jejunostomie (InV-PJ)

Bei der InV-PJ wird die gesamte linksseitige Resektionsfläche des Pankreas in die Jejunalschlinge drainiert. Hier wird meistens eine 2-reihige End-zu-End-Anastomose angelegt, und die jejunale Mukosa deckt die Pankreaskapsel im Schnittbereich ab. Das Pankreas muss zwischen 1,5 und 2cm mobilisiert werden um diese Technik anzuwenden (Abb. 17) [26].

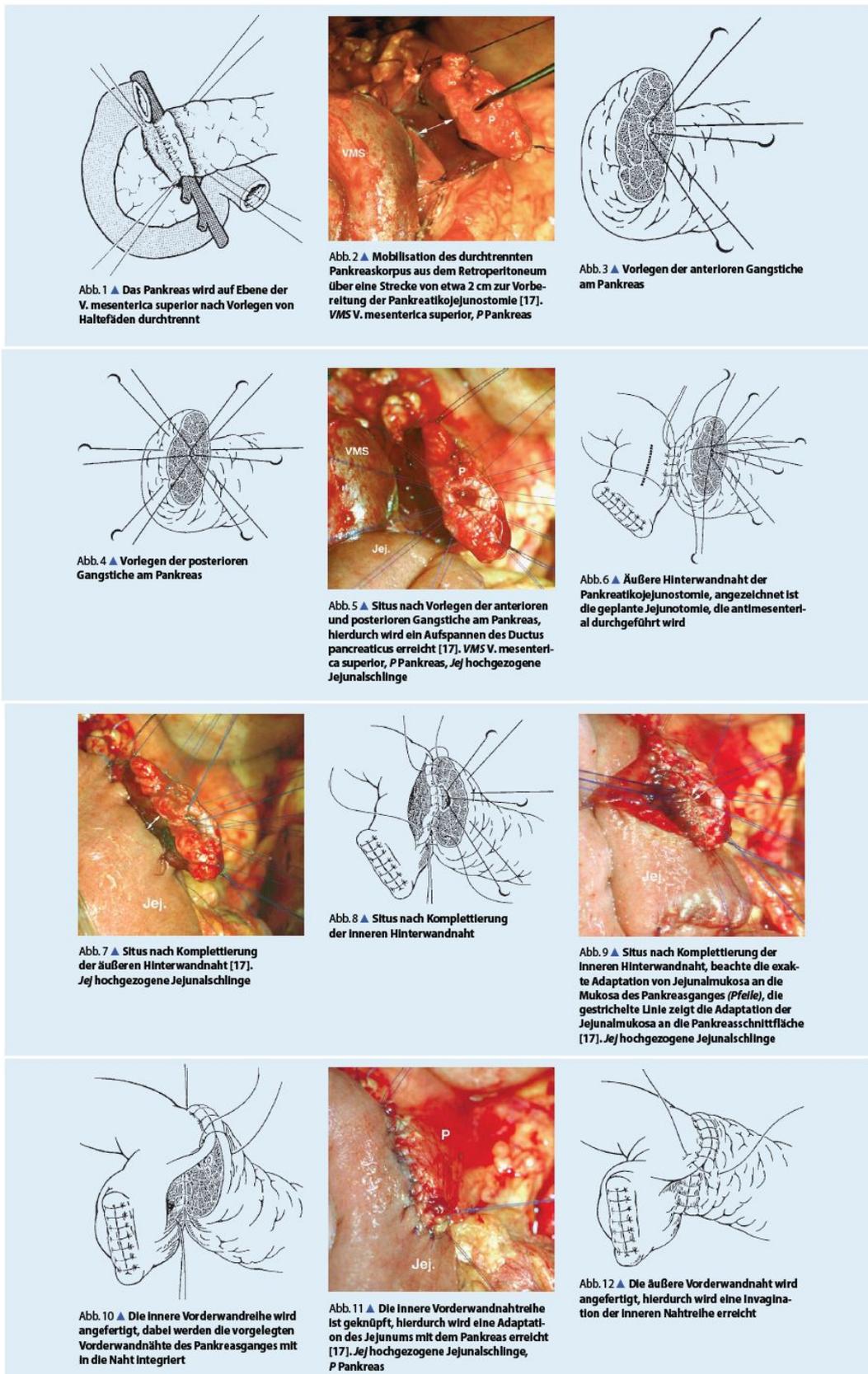


Abbildung 17: Durchführung einer Invaginations-Pancreato-jejunostomie (InV-PJ), beschrieben von Weitz J et al. aus: [191].

1.5.3.2 Duct-to-Mucosa-Pankreatiko-Jejunostomie (DtM-PJ)

Bei der Duct-to-Mucosa-Pankreatikojejunostomie (DtM-PJ) wird der Pankreasgang als End-zu-Seit-Anastomose direkt mit der Mukosa des Jejunums anastomosiert. In einer zweiten Nahtreihe wird das umgebende Parenchym der linksseitigen Resektionsfläche an die Serosa der Jejunalwand approximiert. Die Prozedur wurde erstmalig durch Warren und Cattell beschrieben. In der Folgezeit wurden zahlreiche Modifikationen der DtM-PJ eingeführt [26]. Auch hier versuchen Zentren die operativen Ergebnisse durch Modifikation Ihrer Technik zu verbessern (Abb. 18) [170].

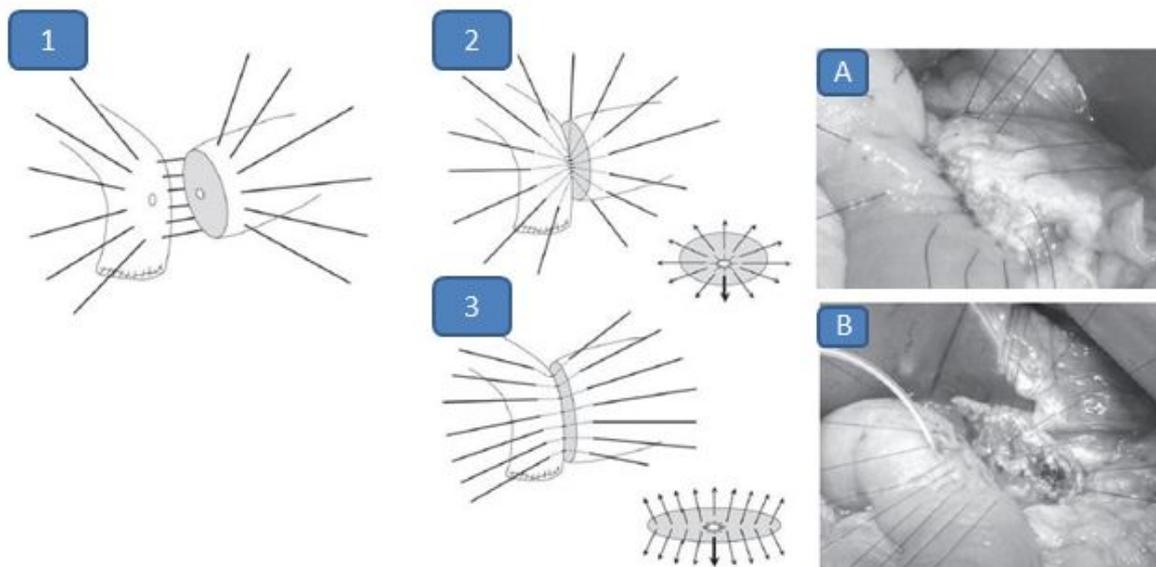


Abbildung 18: Schematische Darstellung einer Duct-to-Mucosa-Pankreatiko-Jejunostomy (DtM-PJ) in zwei Nahtvarianten aus einer Studie von Yoshitsugu Tajima et al. (2009) über anatomisch angepasste Anastomosentechniken. Dargestellt sind die äußere Fadenführung (1), Nahttechnik bei rundem oder ovalem Pankreasstumpf (2) und diese in natura (A), Nahttechnik bei Patienten mit flachem Pankreasstumpf (3) und in natura (B) aus: [170].

1.5.3.3 Anastomosentechnik nach Professor L.H. Blumgart

Hier wird eine PJ in minimaltraumatisierender Weise hergestellt. Diese Technik wurde von Herrn Professor Blumgart aus New York entwickelt. Dadurch ergeben sich theoretisch Vorteile, welche bereits klinisch breite Anerkennung gefunden haben. Die U-Naht reduziert die Anzahl der Stiche und die Scherkräfte im Bereich der Anastomose. Die ventrale und dorsale Wand des Jejunum bilden einen Wall und reduzieren damit die Gefahr, dass das Nahtmaterial beim Anziehen der Nähte durch das möglicherweise weiche und entzündlich veränderte Pankreas schneidet [65,88,106]. Dies wird in Abbildung 19 kurz illustriert.

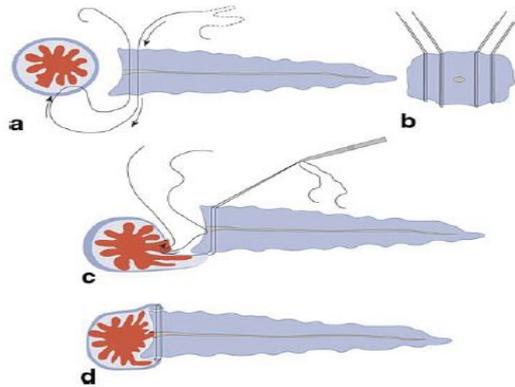


Abbildung 19: Anastomosentechnik nach Blumgart (a-d) aus: [87].

1.5.4 Pankreatogastrostomie (PG)

Die Anastomosierung des rechtsseitigen Pankreasrestes in den Magen wurde bereits 1946 von Waugh und Clagett beschrieben und dann in den 80er Jahren weiterentwickelt. Es erweist sich bei dieser Rekonstruktion von Vorteil, dass sich Magenhinterwand und Pankreas in anatomischer Nähe zueinander befinden. Die ausgezeichnete Blutversorgung des Magens bedingt eine gute Wundheilungstendenz und ein nur geringes Ischämierisiko. Eine Gastroskopie kann leicht Aufschluss über den Zustand der Anastomose geben und eine Druckentlastung ist über eine Magensonde möglich. Auch bei großflächigen Pankreasschnittflächen findet sich ausreichend Platz an der Magentrückwand um die Anastomose zu formen. Pankreasfistelraten können bei dieser Methode, gering gehalten werden. In der Vergangenheit wurden Fistelraten bei 2,5-4% beschrieben. Blutungen sind bei dieser Technik gehäuft anzutreffen, aber bei entsprechender Vorbereitung sind diese jedoch beherrschbar. Langzeitergebnisse sind zum Zeitpunkt der hier zitierten Veröffentlichung (2010) noch nicht bekannt. Ähnlich wie für die PJ existieren zahlreiche Variationen für die PG, welche sich auf Details der Anastomosentechnik, der Nahttechnik oder des Zugangs zur Magenhinterwand beziehen (Abb. 20) [26].

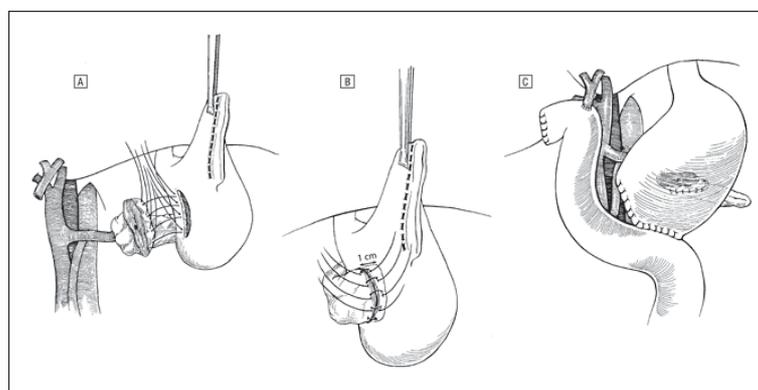


Abbildung 20: Pankreatikogastrostomie im Zuge einer Rekonstruktion nach Kausch-Whipple aus: [7].

1.5.5 PJ oder PG

PJ und PG wurden in der Vergangenheit verglichen und es bestehen keine Unterschiede bezüglich Mortalität und Letalität [26,189]. Der postoperative Kostenaufbau bei PJ und PG sind vergleichbar [101]. Die Empfehlung von Watanabe et al. (2004), nach Analyse von 3109 Patienten, ist die Anastomose individuell zu wählen [189].

1.6 Komplikationen nach operiertem Pankreaskarzinom

Komplikationen des operierten Pankreaskarzinoms treten hauptsächlich bei einer Anastomoseninsuffizienz ein. Dieser Begriff ist allerdings nicht einheitlich definiert und umfasst eine Reihe von Folgeerscheinungen (Tab. 7) [87].

Anastomoseninsuffizienzassoziierte Komplikationen:

- *Dehiszenz der Anastomose*
- *Pankreasfistel Grad A-C*
- *Blutung*
- *Abszess*

Tabelle 7: Hauptkomplikationen nach operiertem Pankreaskarzinom als Ausdruck einer Anastomoseninsuffizienz [87].

Beim Vergleich der Komplikationsraten der Operation nach Kausch-Whipple und der pyloruserhaltenden partiellen Pankreatikoduodenektomie nach Longmire-Traverso zeigten sich nur marginale Unterschiede (Tab. 8).

Parameter	PPPD	KW
Mortalität	2,4%	5,2%
Reoperation	9,9%	11,4%
Nachblutung	4,8%	6,5%
Pankreasfistel	7,2%	8,4%
Gallefistel	1,2%	0,5%
Wundinfektion	8,4%	9,8%
Pulmonale Komplikationen	9,5%	13,3%
Magenentleerungsstörung	29%	24,4%

PPPD pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion, KW Kausch-Whipple.

Tabelle 8: Komplikationsraten der PPPD im Vergleich mit der Operation nach Kausch-Whipple nach Diener et al. aus einem Beitrag von Glanemann et al. aus: [57].

1.6.1 Pankreasfistel

Die Bezeichnungen Pankreasfistel, Pankreasleckage und Anastomosendehiszenz sind in der Literatur nicht klar definiert und ein Vergleich ist deswegen nicht möglich. Gewöhnlich ist eine Pankreasfistel nicht gefährlich und tritt in 20% der Fälle nach der Versorgung mit einer PJ auf [87]. Ich definierte im Weiteren Pankreasfisteln entsprechend Buchler et al. unter den folgenden Voraussetzungen: Eine Pankreasfistel besteht, wenn eine abnorme Kommunikation zwischen dem Pankreasgang und einer anderen epithelialen Oberfläche besteht [12,19]. Eine Pankreasfistel kann unterschiedlich ausgeprägt und klinisch relevant sein. Es folgt eine Einteilung nach Schweregrad entsprechend der Klassifikation der Pankreasfisteln nach der „International Study Group for pancreatic Fistula“ (Tab. 9) [26].

	Schweregradeinteilung einer Pankreasfistel		
	A	B	C
Klinischer Zustand	Gut	Meist gut	Schlecht
Spezielle Therapie	Nein	Ja/nein	Ja
Ultraschall/CT	Negativ	Negativ/positiv	Positiv
Verbleibende Drainage (nach 3 Wochen)	Nein	Normal ja	Ja
Reoperation	Nein	Nein	Ja
Tod durch Pankreasfistel	Nein	Nein	Möglich ja
Infektionszeichen	Nein	Ja	Ja
Sepsis	Nein	Nein	Ja
Erneute Aufnahme	Nein	Ja/nein	Ja/nein
Allgemeine Definition einer Pankreasfistel	Jede Menge von Sekretförderung aus einer intraoperativ oder postoperativ eingebrachten Drainage, die ab dem 3. postoperativen Tag eine Amylasekonzentration enthält, die mindestens 3fach höher ist als der obere Serumnormwert		

Tabelle 9: Klassifikation der Pankreasfisteln nach der „International Study Group for Pancreatic Fistula“ aus: [26].

1.6.2 Anastomoseninsuffizienz

Eine Dehiszenz besteht bei einer auseinanderklaffenden Anastomose. Sie ist vergesellschaftet mit Zeichen der Sepsis (Schmerz, Peritonismus, Fieber $>38,5^{\circ}$, Leukozytenzahlen $>12 \times \frac{10^9}{l\text{tsa}}$) und Abfluss von infizierter Flüssigkeit oder Darminhalt über lokale Drainagen. Diese Komplikation ist extrem selten. Die Mortalität steigt unter dieser Komplikation auf 40% [87].

1.6.3 Abszess

Intraabdominelle Abszedierung tritt bei etwa 10% der Patienten im Anschluss an eine partielle Pankreatikoduodenektomie auf. Hauptsächlich wird dies durch Fistelbildung beziehungsweise Dehiszenz der Anastomose begünstigt. Im CT kann ein Abszess mit frühen, reaktiv entstandenen, Flüssigkeitsansammlungen verwechselt werden. Diese bilden sich in

der Regel spontan zurück. Die Therapie besteht in CT oder ultraschallgesteuerter Punktion und Drainage und seltenen Fällen in einer chirurgischen Intervention. Jeder diagnostizierte Abszess muss saniert werden [87].

1.6.4 Blutung

Das Auftreten postoperativer Blutungen ist schwer zu analysieren, weil kein internationaler Konsens bezüglich einer Klassifikation besteht. Von der „International Study Group for Pancreatic Surgery“ wurde eine Definition vorgeschlagen. Diese berücksichtigt drei Parameter: Beginn, Lokalisation und Schweregrad. Ein Auftreten ≤ 24 Stunden nach Operationsende wird als früh betrachtet, nach 24 Stunden spricht man von einem späten Auftreten. Die Lokalisation befindet sich entweder intraluminal oder extraluminal. Der Schweregrad kann mild oder schwer sein. Daraus ergeben sich Grad A,B und C [194].

1.6.5 Magenentleerungsstörung (ME)

Die Magenentleerungsstörung ist die häufigste postoperative Komplikation. Sie tritt bei 25%-70% der operierten Patienten auf, zeigt jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität. Bei ihrem Eintreten führt sie statistisch zu einem reduzierten Allgemeinzustand des Patienten und verlängert die Krankenhausaufenthalte [14]. Eine ME tritt häufiger nach pyloruserhaltender Operation durch eine Verschwellung der Anastomose auf [122], als therapeutische Maßnahme kann in diesem Fall eine endoskopische Injektion von Botulinustoxin erfolgen. Bedingt wird die ME vor allem durch eine postoperative Gastroparese. Diese tritt häufig durch Nervenschädigungen im Rahmen einer ausgedehnten retroperitonealen Lymphadenektomie oder durch entzündliche Prozesse mit gleichartiger Wirkung im Bereich der Darmwand auf [206]. Weiterhin reduziert die gastroduodenale Denervation die Bildung von Motilin. Dies kann durch Gabe von Prokinetika (Metoclopramid, Neostigmin, Erythromycin) behandelt werden [87]. Bedingt durch eine Schädigung der Fasern des Nervus Vagus kann ein Pylorospasmus eintreten. Dies kann durch eine Pyloromyotomie behoben oder, wenn bereits intraoperativ prophylaktisch geschehen, vermieden werden (Abb. 21) [84].

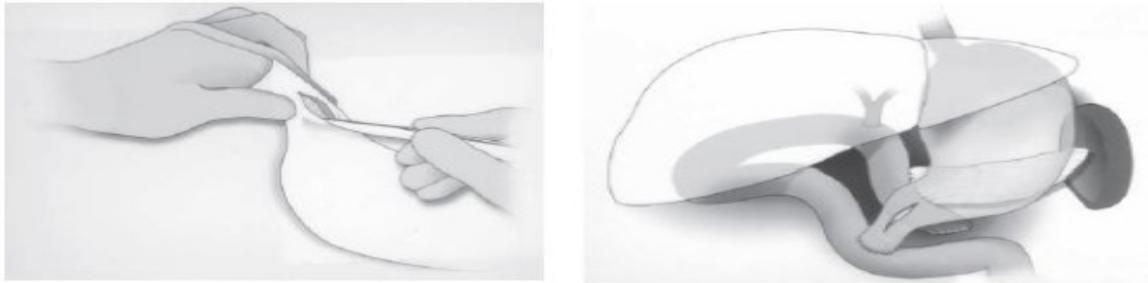


Abbildung 21: Schematische Darstellung der Durchführung einer Pyloromyotomie und der Aspekt im Kontext einer Rekonstruktion nach stattgehabter partieller Pankreatikoduodenektomie aus: [84].

1.7 Stellenwert von Chemo- und Strahlentherapie

Auch wenn die chirurgische Therapie die einzige kurative Therapieoption für das Pankreaskarzinom darstellt, liegt das Langzeitüberleben nach einer Resektion unter 20%. Voraussetzung für eine adjuvante Therapie ist die stattgehabte R0/R1-Resektion nach kurative motivierter Operation. Postoperativ sollte eine histopathologische Stadieneinteilung mit Angabe der Resektionsränder durchgeführt werden [2].

1.7.1 Adjuvante Therapie

Eine Studie von Burris et al. (1997), in der Gemcitabin mit 5-Fluoruracil verglichen wurde, ist Grundlage für die Annahme, dass Gemcitabin im Rahmen einer adjuvanten Therapie nutzbringend und mit einem geringfügigen Überlebensvorteil eingesetzt werden kann [20]. Eine Studie der „European Study Group for pancreatic cancer“ stellte 2001 nur einen möglichen Vorteil bei einer postoperativen Langzeitchemotherapie fest [114]. In den Guidelines für die Therapie des Pankreaskarzinoms von 2005 und 2007 ist zu lesen, dass vielfach untersucht wurde, ob eine multimodale Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und einem Strahlenschema Applikation von 6x40 Gy eine Verbesserung gegenüber einer rein chirurgischen Therapie ergibt. Dies konnte zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Guidelines noch nicht eindeutig belegt werden [1,2]. Eine große Metaanalyse von Stocken et al. gibt an, dass adjuvante Therapieschemata signifikant bessere Überlebensraten aufweisen und empfiehlt grundsätzlich eine standardisierte adjuvante Chemotherapie durchzuführen [166]. Gemcitabin wurde in einer Studie von Oettle et al. als Chemotherapeutikum in einem adjuvanten Therapiekonzept mit Erfolg angewandt [118]. Eine Studie von Neoptolemos et al. mit 550 Patienten verglich eine adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinat mit alleiniger chirurgischer Therapie. Sie ergab eine um 30% verringerte Letalität in der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie [116]. Eine Studie von Regine et al. ergab, dass die Anwendung von Gemcitabin, zusätzlich zu einem fluorouracilbasierten Strahlenchemotherapieschema, einen deutlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben der untersuchten Population hatte [132]. Aktuell besteht nach R0-Resektion eines

Pankreaskarzinoms in den UICC-Stadien I-III, ohne Altersbeschränkung, die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Der Vorteil dieser Therapie zeigt sich nicht in einer Verringerung der Mortalität, sondern in der Verzögerung eines, in aller Regel tödlichen, Rezidives. Eine Therapie sollte postoperativ innerhalb von 6 Wochen begonnen werden und 6 Monate betragen. Radiochemotherapie wird als kombinierte Therapie außerhalb von Studien noch nicht empfohlen. Bei einer R1-Resektion besteht grundsätzlich eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie [2].

1.7.2 Neoadjuvante Therapie

Eine Maßnahme bei fortgeschrittenen, inoperablen Tumorstadien ist der Versuch eines präoperativen Downstaging mit Hilfe einer Radiochemotherapie. Diese Therapieform hat für das Pankreaskarzinom keine praktische Bedeutung [1].

1.7.3 Palliative Therapie

Die palliative Therapie umfasst neben allgemeinen supportiven Maßnahmen z.B. zur Schmerzbekämpfung die Therapie einer etwaigen Cholestase durch Implantation eines geeigneten Stents oder, wenn nicht möglich, durch eine extrakorporale biliäre Drainage mittels PTCD und eine Chemotherapie. Die Indikation zur palliativen Chemotherapie besteht bei Diagnose eines inoperablen Pankreaskarzinoms. Sie führt zu klinischer Besserung, und zeigt sich gegenüber der besten Supportivtherapie überlegen. Auch hier wurde Gemcitabin als Standardtherapeutikum etabliert [20,68]. Bei stark reduziertem Allgemeinzustand des Patienten ist von einer Chemotherapie möglicher Weise kein Nutzen zu erwarten und davon abzusehen. Gewichtsverlauf, Serumalbuminspiegel, Ca 19.9 Wert und der Tumordifferenzierungsgrad haben keinen Einfluss auf die Indikation [2]. Bei fortgeschrittener Erkrankung und insbesondere im metastasierten Stadium wurde in der Vergangenheit versucht mit kombinierter Radio-Chemotherapie Erfolge zu erzielen. Die Ergebnisse sind nicht überzeugend besser als diejenigen für eine alleinige Chemotherapie. Im metastasierten Stadium liegt die mediane Überlebensdauer bei 3-6 Monaten. Die Einführung von Gemcitabin, einem Desoxycidineanalogon führte zu einer geringen Verbesserung in der Ansprechrates und im Gesamtüberleben. Zusätzlich ist unter Anwendung von Gemcitabin eine Verbesserung der Lebensqualität durch einen Rückgang der führenden klinischen Symptome zu verzeichnen. Schmerzreduktion und schnellere Gewichtszunahme gehören zu den betrachteten Parametern [1].

2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung aller klinischen Verläufe bei Patienten, welche am Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck, im Zeitraum von 1995 - 2010 einer partiellen Pankreatikoduodenektomie unterzogen wurden. Es handelt sich um eine retrospektive Single-Center-Studie. Im Focus der Arbeit stehen, neben den zu Grunde liegenden Operationsindikationen, die Auswertung der perioperativen Daten, unter besonderer Berücksichtigung onkologischer Gesichtspunkte, Art der Operation und Komplikationshäufigkeiten.

Spezielles Augenmerk wurde gelegt auf:

- Stenting der Gallenwege und die Korrelation zu perioperativen Komplikationen, 30-Tages-Letalität und dem Langzeitüberleben.
- Gesamtüberleben mit Rücksicht auf die Entität der zur Operation führenden Erkrankung.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In der Datenbank des UKSH Campus Lübeck wurde über OrDIS/OpDIS eine Anfrage nach OPS kodierten Prozeduren mit dem Schlüssel 5-524 gestartet, welcher Eingriffe am Pankreas abbildet. Die genaue Formulierung lautet: „Partielle Resektion des Pankreas“. Dieser Prozedurencode umfasst alle Eingriffe am Pankreas und schließt, mit der Untergruppe 5-524.02 die partielle Pankreatikoduodenektomie in der Variante nach Longmire-Traverso und 5-524.01 nach Kausch-Whipple ein [71]. Ich stellte dadurch sicher alle, auch möglicher Weise falsch kodierte, partielle Pankreatikoduodenektomien zu erfassen. Es fanden sich im untersuchten Zeitraum der Jahre von 1995 bis 2010 303 Fälle. Das chirurgische Archiv des UKSH Campus Lübeck stellte die Akten der betreffenden Fälle zur Verfügung. Von diesen wurden im Anschluss 123 Fälle von der Studie ausgeschlossen, was sich wie folgt begründet: 115 wurden ausgeschlossen, weil hier keine partielle Pankreatikoduodenektomie durchgeführt worden war. In Tabelle 10 findet sich eine Auflistung dieser Eingriff ohne Mehrfachnennungen. Man erkennt, dass Eingriffe ohne Pankreasbeteiligung dabei sind, welche möglicher Weise falsch kodiert worden waren. Einen schloss ich aus, da hier lediglich Komplikationen nach einer Pankreatikoduodenektomie behandelt wurden, welche selbst nicht im eigenen Haus vollzogen wurde. In zwei Fällen handelte es sich um eine Falschzuordnung seitens des verwendeten Computerprogrammes. Die Patienten waren nie in der Klinik für Chirurgie in Behandlung, sondern in anderen Kliniken. Fünf Patientenakten konnten nicht zur Ansicht gebracht werden. Es verblieben 180 Fälle, bei denen eine partielle Pankreatikoduodenektomie durchgeführt worden war. Von diesen Fällen habe ich einen, weil ich nahezu keine validen Unterlagen zur Ansicht bringen konnte, einzeln beschrieben (siehe 3.1.1) und diesen, analog zu den Fällen welche vollständig unauffindbar waren, nicht bei der statistischen Auswertung berücksichtigt.

3.1.1 Einzelfallbeschreibung

Es handelte sich um eine Patientin im Alter von 15 Jahren bei der ein „Karzinoid“ pT3 pN1 pMx G3, Stadium 2b nach UICC, diagnostiziert wurde. Die Patientin wurde postoperativ 3 Tage auf der Intensivstation überwacht. Sie war 12 Monate nach der partiellen Pankreatikoduodenektomie (kein OP Bericht) in der Poliklinik vorstellig. Die durchgeführte Diagnostik zeigte eine fortgeschrittene Peritonealkarzinose an der die Patientin 3 Monate später verstarb.

- Erweiterte Pankreaslinksresektion mit Splenektomie
- Laparoskopische Pankreaslinksresektion
- Nekrosektomie bei hämorrhagischer nekrotisierender Pankreatitis
- Pankreaslinksresektion
- Pankreaslinksresektion und Gastrektomie
- Atypische Pankreasteilresektion bei Querkolonkarzinom
- Duodenaldivertikelresektion
- Erweiterte Pankreaslinksresektion mit subtotaler Gastrektomie, sowie Splenektomie
- Gastrektomie
- Gastrektomie und Splenektomie
- Hemikolektomie
- Hemiexenteratio links
- Enukektion des Pankreaskopfes
- Lymphadenektomie rechte Leiste
- Magenteilresektion und Splenektomie
- Magenteilresektion, Pankreaskapselresektion, Hemikolektomie, Bauchdeckenresektion
- Multiviszerale Exenteration
- Operation nach Frey
- Pankreasteilresektion bei kurativ inoperablem Pankreaskarzinom
- Pankreaskopfresektion im Z.n. Messerattacke
- Pankreaslinksresektion und im Verlauf Operation nach Frey
- Pankreaslinksresektion und Splenektomie
- Pankreasschwanzresektion, obere Gastrektomie, Ösophagusresektion
- Pankreasteilresektion bei palliativer Operation eines Pankreaskarzinoms am Übergang Corpus/Schwanz
- Pankreasteilresektion (links), Splenektomie, Gastrektomie,
- Pankreaszystenresektion
- Pankreaslinksresektion, Splenektomie, Resektion des linken Kolon transversum und Kolon deszendens, mit Transversigmoidostomie bei pleomorphem Sarkom
- Subtotale Pankreatektomie bei Enukektion eines Gastrinom

Tabelle 10: Aufzählung ausgeschlossener Operationen ohne Mehrfachnennungen.

3.2 Datenerfassung

Alle Daten wurden aus den Akten des chirurgischen Archives des UKSH Campus HL gewonnen, indem Arztbriefe, OP-Berichte und Anästhesieprotokolle, sowie die Befunde der klinischen Chemie, Radiologie und Pathologie gesichtet wurden. Eine Ausnahme bildete das Patientenüberleben. Wenn die Patienten zum Zeitpunkt ihres Todes nicht im UKSH in Behandlung waren, lagen initial keine Informationen bezüglich des Todeszeitpunktes vor. Das Langzeitüberleben ermittelte ich auf folgende Art und Weise: Das Datum des Todes oder der letzten Beobachtung, beziehungsweise der letzten Meldung gegenüber einem Einwohnermeldeamt, wurde bei den Einwohnermeldeämtern online und in 59 Fällen über Anfragen auf dem Postwege erhoben. Den Postweg musste ich nutzen, da Daten seitens der Ämter vor dem Jahr 2000 in der Regel noch nicht digitalisiert sind. Bei den Ämtern liegen keine Daten bezüglich der Todesursachen vor. Folglich habe ich keine ausreichenden Daten

bezüglich der Todesursachen, mit Ausnahme der im UKSH Campus Lübeck Verstorbenen, erheben können. Das Erfassungsdatum aller Anfragen ist 2011.

3.3 Daten

Ich erhob die genannten Parameter aus den oben beschriebenen Quellen, wie detailliert aufgeführt in Tabelle 11. Die Gesamtzahl möglicher valider Daten ergibt sich in der Regel aus der Gesamtzahl der Fälle (n = 180).

Allgemein	<u>n</u>valide Daten / <u>n</u>gesamt	%
Geschlecht	180/180	100
Patientenalter bei Operation	180/180	100
ASA Score zum Zeitpunkt der OP	49/180	27,22
<u>Präoperativ</u>		
Lipase	141/180	78,33
Bilirubin gesamt	150/180	83,33
Gamma Glutamyltransferase	153/180	85
CEA	86/180	47,68
CA 19.9	109/180	60,56
Präoperatives Stenting	180/180	100
<u>Intraoperativ</u>		
Operationstechnik	180/180	100
Operationsdauer**	179/180	99,44
Erythrozytenkonzentrate intraoperativ	180/180	100
<u>Postoperativ</u>		
Resektionausmaß (R0,R1,R2)***	137/137	100
TNM *	107/109	98,17
UICC *	107/109	98,17
Histologie	180/180	100
<u>Krankenhausaufenthalt</u>		
Komplikationen	180/180	100
Dauer des Gesamtaufenthaltes	180/180	100
Dauer des Intensivaufenthaltes	180/180	100
Dauer bis zum Kostaufbau	157/180	87,22
30-Tage-Letalität	180/180	100
Krankenhausletalität	180/180	100
Gesamtüberleben	180/180	100
* nur für das operierte Pankreaskarzinom		
** in einem Fall zweizeitige Operation		
*** nur bei malignen Erkrankungen		

Tabelle 11: Daten aus der Datenbank des UKSH Campus HL und den Registern der Einwohnermeldeämter, betreffend der partiellen Pankreatikoduodenektomie von 1995 bis 2010, welche zur statistischen Auswertung gebracht wurden.

3.3.1 Allgemeine Patientendaten

Ich hielt die Geschlechterverteilung, das Geburtsdatum und das Datum der Operation fest. Aus dem Zusammenhang von Geburtsdatum, Operationsdatum und Todesdatum beziehungsweise dem Datum der letzten Beobachtung, wurden sowohl das Alter zum Zeitpunkt der Operation, als auch die postoperative Überlebenszeit in Monaten ermittelt.

3.3.2 Laborparameter

Die aufgeführten Labordaten sollten den perioperativen Zustand abbilden, daher wurden nur Abnahmezeitpunkte berücksichtigt welche einen zeitlichen Abständen ≤ 2 Tage präoperativ hatten.

3.3.3 TNM und UICC

Diese Einteilungen wurden in dieser Arbeit ausschließlich zur Klassifikation des Pankreaskarzinoms genutzt. Zwischen 1995 und 2010 gab es Veränderungen in der Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms. Alle Daten aus den Akten habe ich nach der aktuellen Klassifikation für TNM und Stadieneinteilung der UICC vereinheitlicht. Wenn das TNM Stadium nicht dokumentiert worden war, jedoch die nötigen Informationen aus den Befunden hervorgingen, habe ich das TNM gemäß der aktuellen Klassifikation gebildet. Aus den TNM Stadien und den histopathologischen Befunden habe ich dann das Tumorstadium nach den aktuellen Kriterien der UICC ermittelt, wenn es nicht bereits dokumentiert war. Wenn es bereits dokumentiert war prüfte ich die Richtigkeit im Sinne der aktuellen Klassifikation. Im Falle, dass es keine eindeutige Festlegung auf einen Zahlenwert betrefflich der Ausdehnung eines Tumors (e.g. T₁₋₂) gab, wurde der jeweils höhere Wert, (hier im Beispiel T₂) verwendet. Dies handhabte ich in vier Fällen in dieser Art und Weise.

3.3.4 Radikalität der Operation

Nach den Leitlinien zur Behandlung des Pankreaskarzinoms von 2005 wird eine Interpretation befürwortet, bei der lediglich ein Resektionsrand >10 mm als R₀ verstanden wird. Anatomisch ist dies im dorsalen Bereich des Pankreas nicht möglich. Ich definierte eine R₀ Resektion bei einem histopathologisch gesicherten Resektionsrand von > 1 mm zum Tumor.

3.4 Die statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe eines handelsüblichen Datenerfassungsprogramm (Microsoft Excel™, Version 10.0, Microsoft Corp., Redmond, Washington, U.S.) und des kommerziellen statistischen Programmes SPSS für Windows, Version 11.5.1 (Firma SPSS inc., Chicago, Illinois, U.S.). Bei der Berechnung von Signifikanzen der unabhängigen Stichproben konnte, auf Grund der Bernouille-Verteilung, und bei geringer Fallzahl der Chi-Quadrat-Test verwendet werden. Dazu wurde ein Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,05$ gewählt.

Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse:

Das Programm SPSS errechnet bei der Durchführung der o.g. Testverfahren den sogenannten „p-Wert“. Mit Hilfe dieses Parameters soll die Nullhypothese widerlegt werden. Die Nullhypothese (H₀) besagt: „Die betrachteten Merkmale sind voneinander unabhängig.“ Die Nullhypothese wird verworfen, wenn „ $p \leq \alpha = 0,05$ “. Die Nullhypothese wird beibehalten, wenn „ $p > \alpha = 0,05$ “. Wird die Nullhypothese abgelehnt, sind die Unterschiede in den verglichenen Gruppen bei einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ signifikant. Je kleiner der „p-Wert“, desto grösser ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Ergebnis gegen die Nullhypothese spricht. Der Nachweis der Alternativhypothese (H₁) ist das eigentliche Ziel. Diese besagt: „Die betrachteten Merkmale sind voneinander abhängig.“

Exemplum gratum:

A)

Es ergibt sich beim Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test zweier geeigneter Gruppen bei einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, zum Beispiel mit Stent und ohne Stent bezüglich des Auftretens von Komplikationen, ein „p-Wert“ von 0,04. Es gilt also $p \leq \alpha$.

1. H₀ kann hier zu einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ verworfen werden.
2. H₁ wird zu einem Signifikanzniveau von 5% angenommen.
3. Man kann annehmen, dass das Auftreten von Komplikationen davon abhängig ist, ob ein Stent eingesetzt wurde oder nicht.

B)

Es ergibt sich beim Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test zweier geeigneter Gruppen bei einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, zum Beispiel mit Stent und ohne Stent bezüglich des Auftretens von Komplikationen, ein „p-Wert“ von 0,50. Es gilt also $p > \alpha$.

1. H₀ kann hier zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ nicht verworfen werden.
2. Die Alternativhypothese (H₁) wird zu einem Signifikanzniveau von 5% abgelehnt. Eine Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der o.g. Behandlungsart kann nicht nachgewiesen werden.

Das Langzeitüberleben wurde, unter Ausschluss der 30-Tages-Letalität, nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet, welche, anhand aller gewonnenen Daten, eine Schätzung der postoperativen Überlebenszeit ermöglicht. Im Zusammenhang mit dem Kaplan-Meier-Model wurden ggf. Daten zensiert. Das kommt vor, wenn ein Ereignis nicht bis zum Ende des Experimentes beobachtet werden kann (rechtszensiert) oder wenn das Ereignis an einem unbekanntem Zeitpunkt in der Vergangenheit bereits eingetreten ist (linkszensiert). Zur

Darstellung von Signifikanzen bezüglich des Langzeitüberlebens wurde weiterhin der Log-Rank Test verwendet. Dieser ist ein Standardverfahren für Gruppenvergleiche in der Überlebenszeitanalyse [124,125]. Hier wurde ebenso ein Signifikanzniveau bei $\alpha=0,05$ gewählt.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Ergebnisse

Im beobachteten Zeitraum wurden 180 partielle Pankreatikoduodenektomien durchgeführt. Durchschnittlich wurden 11,25 Operationen pro Jahr durchgeführt. Bis zum Jahr 2000 wurde fast ausschließlich nach Kausch-Whipple operiert und in den folgenden Jahren wurde überwiegend die PPPD durchgeführt (Abb. 22).

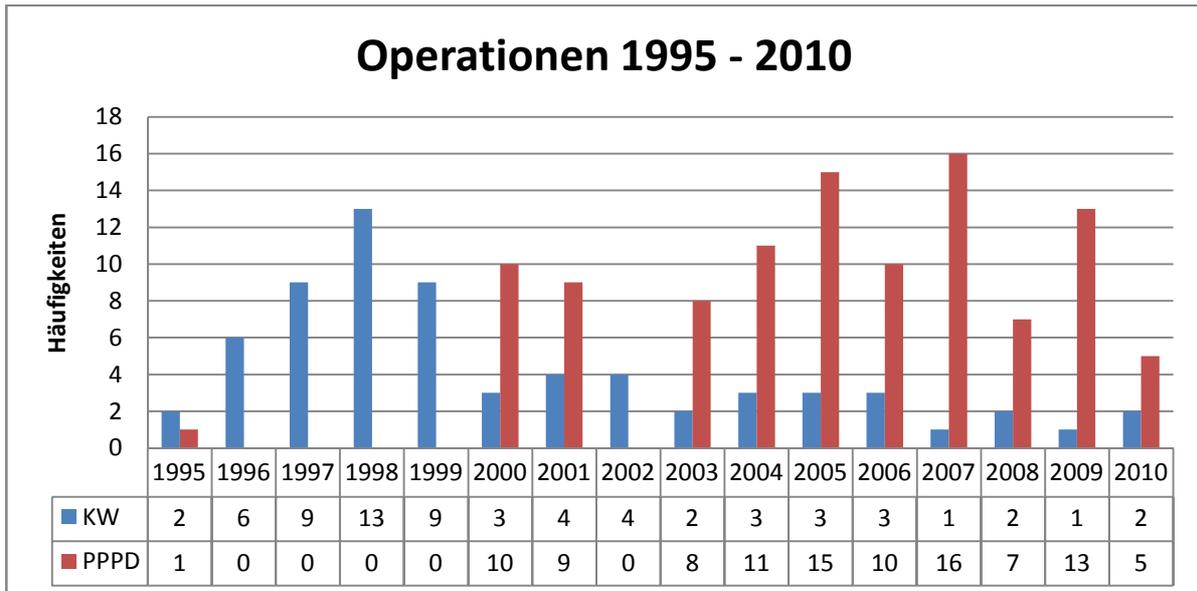


Abbildung 22: Partielle Pankreatikoduodenektomien nach Kausch Whipple (KW) und Longmire Traverso (PPPD) pro Untersuchungsjaar.

4.1.1 Alter, Geschlecht und Erkrankung

Insgesamt waren 114 der Patienten Männer (63%) und 66 waren Frauen (37%) (Abb. 23). Das Alter zum Zeitpunkt der Operation lag im Mittel bei 62,10 Jahren (Min. 32, Max. 85, Standardabweichung $\sigma=10,806$) (Tab. 12).

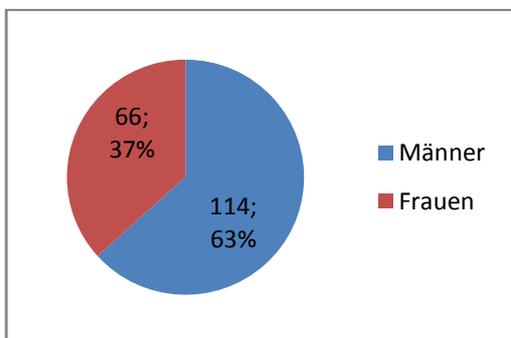


Abbildung 23: Verteilung der Geschlechter

Alter in Jahren	
Mittelwert	62,10
Median	63,91
Standardabweichung	10,806
Minimum	32
Maximum	85

Tabelle 12: Durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Operation.

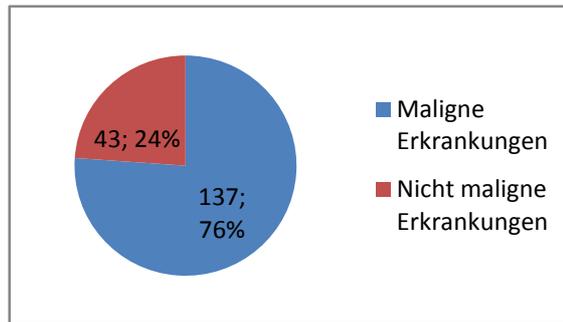


Abbildung 24: Verteilung maligner und nicht maligner Erkrankungen im Kollektiv.

137 (76%) Patienten wurden auf Grund einer histologisch nachgewiesenen malignen Erkrankung operiert und 43 (24%) litten nachweislich nicht an einer malignen Erkrankung (Abb. 24). Eine genaue Auflistung der histopathologisch nachgewiesenen Erkrankungen findet sich in Tabelle 13.

<i>Histologie</i>	Häufigkeit	Prozent
Duktales Adenokarzinom des Pankreas	86/180	47,7
Chronische Pankreatitis	34/180	18,9
Adenokarzinom der Papilla vateri	18/180	10
Zystadenokarzinom	10/180	5,6
Neuroendokrines Karzinom des Pankreas	6/180	3,3
Zystadenom	5/180	2,8
PanIN Lesion (1-3)	3/180	1,7
Duodenales Adenokarzinom	3/180	1,7
IMPN Adenom mit Borderlinedignität	3/180	1,7
Anaplastisches Pankreaskarzinom	2/180	1,1
Nekrotisierende Pankreatitis	2/180	1,1
Kolonkarzinom	1/180	0,6
Gallenblasenkarzinom	1/180	0,6
2 papillennahe duodenale Adenome	1/180	0,6
Metastase eines Nierenzellkarzinom	1/180	0,6
Antrales Magenkarzinom	1/180	0,6
Tis eines Gallenblasenkarzinom	1/180	0,6
Pankreastuberkulose	1/180	0,6
Metastase eines Magenkarzinom	1/180	0,6

Tabelle 13: Auflistung der histopathologisch nachgewiesenen Erkrankungen.

Anmerkung:

Eine PanIN-Lesion entspricht, nach Auffassung der UICC, einem Karzinoma in situ und wurde entsprechend bei den malignen Erkrankungen geführt. Ein IMPN Adenom fasste ich allgemein als benigne Erkrankung auf, wenn ein IMPN mit Borderlinedignität vorlag,

betrachtete ich es als Karzinoma in situ und führte es analog zu den PanIN lesions als maligne Erkrankung.

4.1.2 Operationstechnik

In 113 Fällen (63%) wurde eine Operation nach Longmire-Traverso (PPPD) durchgeführt und in 67 Fällen (37%) eine Operation nach Kausch-Whipple (Abb. 25). In 9 Fällen (5%) war die Operation mit weiteren Operationsschritten verbunden (Abb. 26 und Tab. 14). In 7 Fällen (4%) wurde im Rahmen eines Notfallgeschehen operiert, wobei in 3 Fällen ein Pankreaskarzinom und in 4 Fällen eine nicht maligne Erkrankung vorlag (Abb. 27 und Tab. 15).

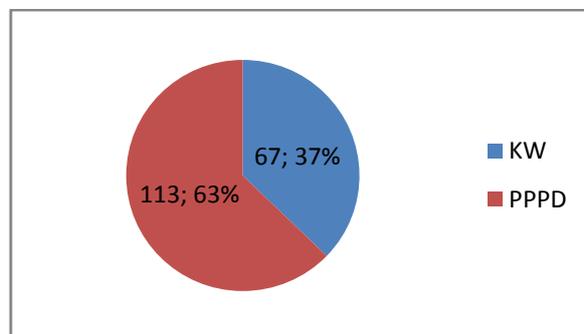


Abbildung 25: Verteilung der Operationsverfahren.

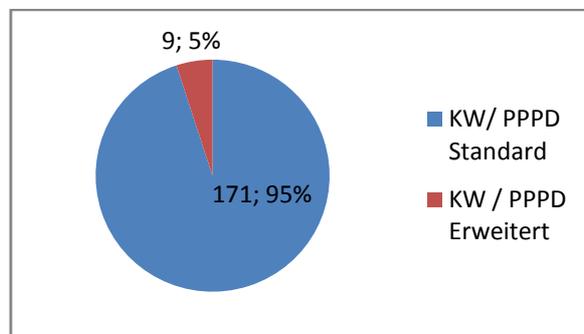


Abbildung 26: PPPD/KW „Standard vs. Erweitert“

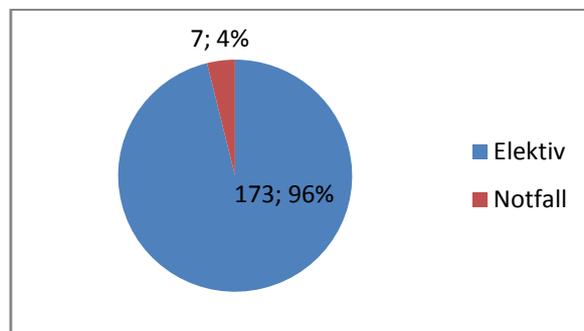


Abbildung 27: Häufigkeiten - „Elektiv vs. Notfall“.

- Blindverschluss des Magens, des proximalen Jejunum und provisorischer Bauchdeckenverschluss
- Atypische Leberkeilresektion
- Atypische Lebersegmentresektion; Segment 6 und 7 bei präop. bekannten Metastasen
- Resektion eines Jejunumabschnittes
- Splenektomie (2 Fälle)
- Hemicolektomie
- Erweiterte Hemicolektomie rechts
- Sigmaresektion (Patientin litt unter Schizophrenie und verweigerte im Vorfeld die Operation eines Sigmakarzinoms. Zwischenzeitlich wurde ein Suizidversuch wegen starkem Sodbrennen unternommen. Als zusätzlich die Diagnose eines Papillenkarcinoms erfolgte, wurde bei nun bestehendem Therapiewunsch, in einer Sitzung, eine partielle Pankreatikoduodenektomie und eine Sigmaresektion durchgeführt.)

Tabelle 14: Auflistung aller Eingriffe welche im Rahmen einer erweiterten partiellen Pankreatikoduodenektomie zusätzlich durchgeführt wurden.

- Nekrotisierende Pankreatitis
- Cholangiosepsis bei Z.n. PTCD und dabei iatrogene bilioportale Fistel bei diagnostiziertem Pankreaskarzinom
- Nekrotisierende Pankreatitis bei Z.n. Operation nach Frey
- Massive retroperitoneale und intraabdominelle Einblutung bei Z.n. Duodenalperforation nach ERCP und im Bereich der Leberpforte bei frustraner PTCD bei V.a. Pankreaskarzinom
- Perforation der Leber während einer PTCD bei V.a. Pankreaskarzinom
- Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie bei Z.n. Operation nach Frey
- Perforation eines Duodenaldivertikel

Tabelle 15: Aufzählung der zu einer Notfalloperation führenden Situationen.

4.1.3 ASA-Score

Der ASA-Score konnte in 48 Fällen (26,67%) aus den Akten entnommen werden, da entsprechenden Felder der standardisierten Anästhesieprotokolle nicht ausgefüllt waren und seitens der Chirurgie keine Dokumentation bezüglich des ASA-Score vorgenommen wurde. Die Datenlage war daher für eine weitere Auswertung zu inkonsistent (Abb. 28).

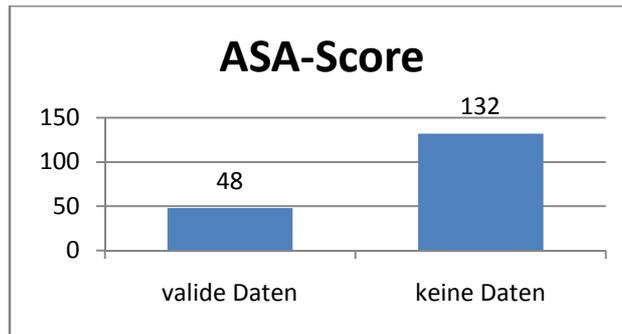


Abbildung 28: Häufigkeiten valider Daten – ASA-Score

4.1.4 Stenting

Ein präoperatives Stenting hatte in 83 Fällen (46%) stattgefunden, wobei davon in 5 Fällen (3%) direkt eine PTCB und in 5 Fällen (3%) eine PTCB nach gescheiterter TPCB durchgeführt wurde, also beide Verfahren zur Anwendung kamen (Abb. 29).

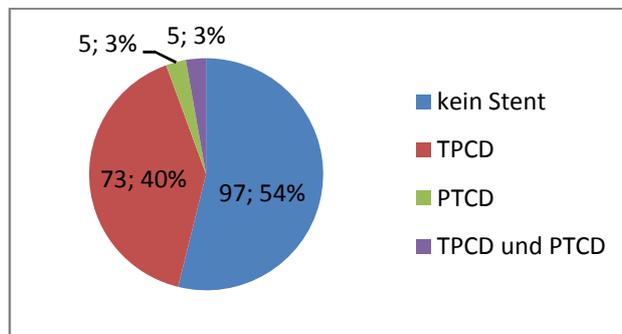


Abbildung 29: Häufigkeiten - Präoperatives Stenting

4.1.5 Erythrozytenkonzentrate

Insgesamt wurden durchschnittlich 3,99 Erythrozytenkonzentrate pro Operation verabreicht, wobei in 24 Fällen keines substituiert werden musste (Tab.16). In welcher Anzahl Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden und in welcher Häufigkeit dies durchgeführt wurde, ist in Abbildung 30 graphisch aufbereitet. Man erkennt, dass Erythrozytenkonzentrate überwiegend paarweise appliziert wurden. Es gibt im Bereich von 2, 4 und 6 etwa gleiche Häufigkeiten, so dass der Mittelwert 3,99 entsteht (Abb. 30).

Erythrozytenkonzentrate	
N valide Daten	180
keine EK's verabreicht	24
Mittelwert	3,99
Median	4,00
Standardabweichung	2,904
Minimum	0
Maximum	14

Tabelle 16: Statistische Auswertung der gesamt intraoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentrate.

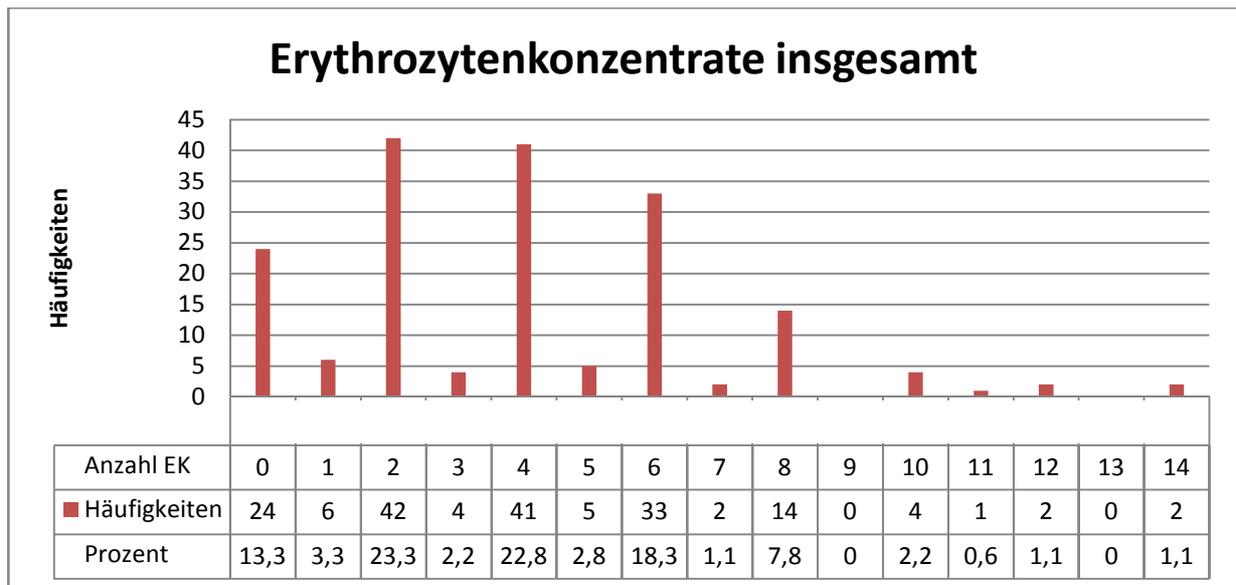


Abbildung 30: Anzahl intraoperativ verabreichter Erythrozytenkonzentrate, Häufigkeit der Applikation in der Anzahl und prozentuale Auswertung.

4.1.6 Operationsdauer

Die Operationen dauerten im Mittel 343,18 Minuten (Tab. 17). Innerhalb dieser Gruppe wurde bei einem Patienten eine zweizeitige partielle Pankreatikoduodenektomie vorgenommen. Dies geschah im Rahmen einer Notoperation (6.1.6.1). Wir addierten in diesem Einzelfall die Dauer der beiden Operationsschritte und werteten das Ergebnis mit den Übrigen aus (200 + 115 = 315 Minuten).

Operationsdauer	
N valide Daten	179
fehlende Daten	1
Mittelwert	343,18
Median	335,00
Standardabweichung	91,081
Minimum	150
Maximum	580

Tabelle 17: Statistische Auswertung der Operationsdauer insgesamt.

4.1.6.1 Einzelfallbeschreibung

Der Patient wurde nachts intubiert beatmet mit einer nekrotisierenden Pankreatitis eingeliefert. Eine Operation nach Kausch-Whipple mit Blindverschluss des Ductus choledochus, des proximalen Magenanteils, sowie des Jejunum wurde durchgeführt. Nach dieser Operation bestand nur ein provisorischer Bauchdeckenverschluss. Die Rekonstruktion erfolgte am Morgen des folgenden Tages. Der Patient starb am 7. postoperativen Tag im Multiorganversagen bei septischem Schock.

4.1.7 Perioperative Zeitanalyse – Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, sowie Dauer bis zum vollständigen Kostaufbau

Die Aufenthaltsdauer wurde in ganzen Tagen angegeben. Alle postoperativen Tage, welche ein Patient im UKSH auf der Station für Chirurgie verbrachte, wurden gezählt. War ein Patient beurlaubt oder kam er kurz nach der Entlassung mit einer Komplikation in die Klinik zurück, wurde dies als ein Aufenthalt betrachtet und die Zeitabschnitte innerhalb des Krankenhauses addiert. Analog dazu wurden postoperative Aufenthalte auf der Intensivstation festgehalten. Der Kostaufbau wurde in ganzen Tagen angegeben. Gezählt wurden die Tage auf dem Pflegedokumentationsbogen bis dort vermerkt war, dass ein Patient leichte Kost oder Wunschkost zu sich nehmen konnte. In 3 Fällen konnte ich keine validen Daten ermitteln. In 20 Fällen war der Kostaufbau zum Zeitpunkt der Entlassung nicht abgeschlossen oder die Patienten waren vor Abschluss des Kostaufbaus verstorben (Tab. 18). Es gab erwartungsgemäß einige „Ausreißer“ bei den oben genannten Kenngrößen. Somit ist der Median an dieser Stelle aussagekräftiger als der Mittelwert.

Zeitanalyse		Intensivstation	Verweildauer	Kostaufbau
N	Valide Daten	180	180	157
	Kostaufbau nicht beendet	-	-	20
	Fehlende Daten	0	0	3
Mittelwert		6,40	31,19	16,74
Median		3,00	26,00	13
Standardabweichung		8,686	15,908	12,388
Minimum		0	7	6
Maximum		60	114	75

Tabelle 18: Statistische Auswertung der postoperativen Zeitfenster.

4.1.8 Perioperative Mortalität und Krankenhausletalität – Benigne, Maligne, Notfall

Die perioperative Mortalität definierte ich als das Eintreten des Todes innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Ich dokumentierte die Todesursache im Gesamtzusammenhang. Die Krankenhausletalität bezieht sich auf alle Todesfälle, welche sich während des postoperativen Aufenthaltes, auch jenseits der genannten 30 Tage, ereigneten. Diese Daten (Tab. 19) gingen unter Ausschluss der 30-Tages-Letalität in die Berechnung der Überlebensfunktion mit ein (Kapitel 7 - Langzeitüberleben).

Gesamt	30-Tages-Letalität		Krankenhausletalität	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Leben	171/180	95	169/180	93,89
Tod	9/180	5	11/180	6,11

Tabelle 19: Darstellung der 30-Tages- Letalität und der Krankenhausletalität im Gesamtkollektiv .

Da sieben Operationen als Notfall durchgeführt wurden und die Planbarkeit der perioperativen Umstände bei solchen Fällen naturgemäß eingeschränkt ist, habe ich an dieser Stelle einen Vergleich der perioperativen Mortalität der elektiv operierten nicht malignen und malignen Erkrankungen durchgeführt (Tab. 20) und die Notfalloperationen dabei separat betrachtet (Tab. 21). Bei den Notfalloperationen verstarben 3 der 7 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ, was der Krankenhausletalität entsprach. Zwei der Verstorbenen hatten eine nicht maligne Grunderkrankung und bei einem Verstorbenen wurde postoperativ eine maligne Erkrankung festgestellt. Die 30-Tages-Letalität und die Krankenhausletalität liegen in dieser Studie, bei Operationen die unter Notfallbedingungen durchgeführt wurden, bei 42,86%. Bei den elektiv operierten Patienten kann man an dieser Stelle ablesen, dass kein Patient, welcher aus histopathologischer Sicht eine benigne Erkrankung präsentierte, an den unmittelbaren Folgen der Operation gestorben ist. Deutlich erhöht ist demgegenüber die 30-Tages-Letalität (6 Fälle, 4,51%) und Krankenhausletalität (8 Fälle, 6,02%) bei Diagnose einer malignen Erkrankung.

Elektiv nicht maligne		30-Tages-Letalität		Krankenhausletalität	
		Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Leben	40/40	100	40/40	100	
Tod	0/40	0	0/40	0	
Elektiv maligne		30-Tages-Letalität		Krankenhausletalität	
		Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Leben	127/133	95,49	125/133	93,08	
Tod	6/133	4,51	8/133	6,02	

Tabelle 20: Darstellung der 30-Tages-Letalität und Krankenhausletalität bei Elektivoperationen, differenziert nach malignen und nicht malignen Grunderkrankungen.

Notfalloperationen		30-Tages-Letalität		Krankenhausletalität	
		Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Leben	4/7	57,14	4/7	57,14	
Tod	3/7	42,86	3/7	42,86	

Tabelle 21: Darstellung der 30-Tages-Letalität und der Krankenhausletalität bei unter Notfallbedingungen operierten.

4.1.9 Komplikationen und Stenting

Als Komplikationen fasste ich alle unerwünschten Vorkommnisse während des gesamten postoperativen Krankenhausaufenthaltes auf. Spätkomplikationen wurden nicht mit vollständiger Sicherheit im UKSH nachbehandelt und konnten daher nicht mit ausreichender Datenkonsistenz erhoben werden. Ich differenzierte Major- und Minorkomplikationen. Minorkomplikationen definierte ich als unerwünschte Vorkommnisse, welche keine operativen Maßnahmen erforderten. Major komplikationen führten im Gegensatz dazu zu einer operativen Revision. Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, gleich welcher Ursache, wurden als Major komplikationen gewertet. Eine Auflistung der

dokumentierten und zur statistischen Auswertung gebrachten Komplikationen findet sich in Tabelle 22 und 24. Die Tabellen 23 und 25 enthalten jeweils alle Komplikationen, welche in Anzahl $n \leq 2$ eingetreten sind. Diese wurden im Folgenden als „Sonstige Komplikationen“ geführt.

Majorkomplikationen	Stent	%	Kein Stent	%	Gesamt	%
Gesamtanzahl der Komplikationen	33/83	39,7	43/97	44,3	76/180	42,22
Gesamtanzahl der Patienten mit Majorkomplikation/en	19/83	22,8	32/97	32,9	51/180	28,33
Gesamtanzahl der Patienten mit Reoperationen	9/83	10,8	25/97	25,7	34/180	18,89
Blutung	8/83	9,6	10/97	10,3	18/180	10
Anastomoseninsuffizienz	6/83	7,2	12/97	12,3	18/180	10
➤ <i>Pankreatikojejunostomie</i>	4/83	4,8	5/97	5,2	9/180	5
➤ <i>Biliodigestive Anastomose</i>	2/83	2,4	4/97	4,8	6/180	3,31
➤ <i>Braun-Fußpunktanastomose</i>	0/83	0	2/97	2,1	2/180	1,10
➤ <i>Gastrojejunostomie</i>	0/83	0	1/97	1,0	1/180	0,58
Krankenhausletalität	4/83	4,8	7/97	7,2	11/180	6,11
Pankreasfistel	4/83	4,8	6/97	6,2	10/180	5,56
30-Tages-Letalität	4/83	4,8	5/97	5,2	9/180	5
Mehrere Relaparatomien erforderlich	4/83	4,8	3/97	3,1	7/180	3,87
Langzeitbeatmung mit Tracheotomie	3/83	3,6	2/97	2,1	5/180	2,76
Nekrotisierende Pankreatitis	2/83	2,4	2/97	2,1	4/180	2,21
Abszess	2/83	2,4	1/97	1,0	3/180	1,66

Tabelle 22: Majorkomplikationen nach partieller Pankreatikoduodenektomie differenziert nach „Stenting“, „kein Stenting“ und „Gesamt“, wobei Mehrfachnennungen zu Stande kommen, da einige Patienten mehr als eine Komplikation präsentierten. In zwei Fällen waren zwei Anastomosen gleichzeitig betroffen.

Sonstige Majorkomplikationen (n ≤ 2)

- Hämorrhagischer Schock bei Blutung aus der Arteria hepatica communis; Coilembolisation der Arteria hepatica communis
- Dünndarmperforation
- Gastrointestinale Blutung Forrest 3
- Sigmadivertikulitis; rupturiertes Sigmadivertikel mit 4 Quadrantenperitonitis
- Nekrose linker Leberlappen
- Wundheilungsstörung und sekundärem Verschluss
- paralytischer Ileus bei ischämischer Kolonnekrose; diffuse intraperitoneale Blutung; gallige Peritonitis bei Anastomoseninsuffizienz
- Platzbauch
- Paralytischer Ileus
- Bauchdeckeninfekt bei Z.n. nekrotisierender pseudomembranöser Enterokolitis im Z.n. Proktokolektomie und Versorgung mit Ileostoma
- Relaparatomie zur Entfernung eines corpus alienum (Bauchtuch) 2 Monate postoperativ
- Reanimation wegen Blutverlust und hämorrhagischem Schock direkt postoperativ (Patient wurde entlassen und lebt zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung 50 Monate bzw. 4,16 Jahre postoperativ)
- Reanimationspflichtiger Herzkreislaufstillstand auf Stationsebene (4. Postoperativer Tag, Patient wurde später entlassen, verstarb 11 Monate später – hier wurde, eine atypische Lebersegmentresektion in 6 und 7 durchgeführt)
- Second Look Operation: intraoperativ akzidentielle Milzverletzung; Abdomen verblieb offen; Third Look bei erneuter Milzhilusblutung
- Second Look Operation: Ziel war die Evaluation der Leberperfusion keine weitere intraoperative Intervention bei Zustand nach PPPD mit Lebersegmentresektion (Segment 7) und Entfernung der Arteria hepatica dextra später: Leberabszess superinfiziert; respiratorische Insuffizienz mit Tracheotomie; Exitus letalis im septischen Schock
- Superinfizierte Pankreaszyste bei Z.n. präoperativem Stenting und schwerster Pankreatitis nach der ERCP

Tabelle 23: Sonstige Majorkomplikationen nach partieller Pankreatikoduodenektomie.

Minorkomplikationen	Stent	%	Kein Stent	%	Gesamt	%
Gesamtanzahl der Komplikationen	59/83	71,1	59/97	60,8	223/180	123,89
Gesamtanzahl der Patienten mit Minorkomplikation/en	60/83	72,2	58/97	59,7	118/180	65,56
Störungen der Gastrointestinalen Passage	54/83	65,0	39/97	40,2	93/180	51,67
➤ Magenentleerungsstörungen	22/83	26,5	21/97	21,6	43/180	23,89
➤ Übelkeit und Erbrechen	11/83	13,3	12/97	12,4	23/180	12,78
➤ Schluck und Passagestörungen	13/83	15,6	5/97	5,2	18/180	10
➤ Darmatonie	8/83	9,6	1/97	1,0	9/180	5
Pneumonie	13/83	15,7	8/97	8,2	22/180	12,22
Pankreasfistel	8/83	9,6	9/97	9,3	17/180	9,44
Fieber	9/83	10,8	6/97	6,2	16/180	8,89
Verhalt	9/83	10,8	4/97	4,2	13/180	7,22
Sepsis/S.I.R.S.	4/83	4,8	8/97	8,2	13/180	7,22
Pleuraerguss	4/83	4,8	7/97	7,2	11/180	6,11
Endokrine Pankreasinsuffizienz	4/83	4,8	6/97	6,2	10/180	5,56
Hyperglykämie	5/83	6,0	3/97	3,1	8/180	4,44
Harnwegsinfekt	4/83	4,8	2/97	2,1	6/180	3,33
Exokrine Pankreasinsuffizienz	3/83	3,6	1/97	1,0	4/180	2,21
Reflux	3/83	3,6	1/97	1,0	4/180	2,21
Hämatom	1/83	0,8	2/97	2,1	3/180	1,66
Cholangitis	2/83	2,4	1/97	1,0	3/180	1,66

Tabelle 24: Minorkomplikationen nach partieller Pankreatikoduodenektomie differenziert nach „Stenting“, „kein Stenting“ und „Gesamt“, wobei Mehrfachnennungen zu Stande kommen, da einige Patienten mehr als eine Komplikation präsentierten.

Sonstige Minorkomplikationen (n ≤ 2)

- Hypokaliämie
- Respiratorische Insuffizienz
- Sigmadivertikulitis
- Befall mit multiresistenten Staphylokokken (MRSA)
- Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS)
- Candidainfektion eines subhepatischen Verhaltes
- Pseudomembranöse Enterokolitis
- Intrahepatische Cholestase und Cholangitis
- Hypertensive Entgleisung
- Lymphfistel
- Milzinfarkt
- Pankreaspseudozyste
- Subileus
- Hämatemesis bei Ulzera der gastrojejunalen Anastomose
- Thrombozytopenie
- Vena Subklaviathrombose
- Beinvenenthrombose
- Ulzerierende Stomatitis herpetica von der Gingiva bis zum Pharynx
- Durchgangssyndrom
- Respiratorische Insuffizienz bei überdosierter PCA-Pumpe
- Beinparese unklarer Genese
- Parese des Nervus Ischiadicus rechts und Nervus peroneus links
- Akutes Nierenversagen
- Lungenarterienembolie
- Pankreatitis
- Parese des Nervus peroneus rechts, nach Krankengymnastik rückläufig

Tabelle 25: Sonstige Minorkomplikationen nach partieller Pankreatikoduodenektomie.

4.2 Perioperative Komplikationen und Letalität - Stenting

Ich verglich nun die Häufigkeiten der perioperativen Minor- und Majorkomplikationen (Tab. 26, Teil **A**), sowie der Krankenhaus- und 30-Tage-Letalität um zu eruieren ob es einen Anhalt für unterschiedliche Ausprägungen gab (Tab. 26, Teil **B**).

A	Gesamt (n = 180)		Stent (n = 83)		kein Stent (n = 97)	
Majorkomplikationen	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Keine Komplikation	129/180	71,67	64/83	77,11	65/97	67,01
Komplikation	51/180	28,33	19/83	22,89	32/97	32,99
Minorkomplikationen	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Keine Komplikation	62/180	34,44	24/83	28,92	38/97	39,18
Komplikation	118/180	65,56	59/83	71,08	59/97	60,82
B	Gesamt (n = 180)		Stent (n = 83)		kein Stent (n = 97)	
30-Tages-Letalität	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Leben	171/180	95	79/83	95,18	92/97	94,85
Tod	9/180	5	4/83	4,82	5/97	5,15
Krankenhausletalität	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Leben	169/180	93,89	79/83	95,18	90/97	92,78
Tod	11/180	6,11	4/83	4,82	7/97	7,22

Tabelle 26: Häufigkeiten perioperativer Komplikationen (A), unterteilt in Minor- und Majorkomplikationen, und der 30-Tages-Letalität und Krankenhausletalität (B).

Es war zu beobachten, dass in der Gruppe ohne präoperatives Stenting ein erhöhtes Aufkommen von Majorkomplikationen (32/97 Fälle, 32,99%) gegenüber der Gruppe mit Stent (19/83, 22,89%) vorlag. Es lag keine statistische Signifikanz vor, der Chi-Quadrat-Test ergab $p=0,134$. Bei den Minorkomplikationen zeigte die Gruppe mit Stent ein vermehrtes Aufkommen (59/83, 71,08%) gegenüber der Gruppe ohne Stent (59/97, 60,82%). Es lag keine statistische Signifikanz vor, der Chi-Quadrat-Test ergab $p=0,149$. Bei der 30 Tage Letalität war die Gruppe mit Stent (4/83 4,82%) gegenüber der Gruppe ohne Stent (5/97, 5,12%) leicht im Vorteil. Es lag keine statistische Signifikanz vor, der Chi-Quadrat-Test ergab $p=0,597$. In der Krankenhausletalität zeigte sich die Gruppe mit Stent (4/83, 4,82%) vorteilhaft gegenüber der Gruppe ohne Stent (7/97, 7,22%). Es lag keine statistische Signifikanz vor, der Chi-Quadrat-Test ergab $p=0,503$.

Anmerkung:

In drei Fällen trat bei dem Versuch einer PTCD eine Komplikation auf, welche zu einer Notoperation führte (Tab. 27). Ich prüfte daraufhin, ob diejenigen Patienten im Krankenhaus verstorben waren und stellte fest, dass kein Patient der eine PTCD bekommen hatte, auch keiner der PTCD und TPCD bekommen hatte, unter den Patienten war, welche im Krankenhaus verstarben.

- Cholangiosepsis bei Z.n. PTCD und iatrogener bilioportaler Fistel bei diagnostiziertem Pankreaskarzinom
- Massive retroperitoneale und intraabdominelle Einblutung bei Z.n. Duodenalperforation bei ERCP und Einblutung im Bereich der Leberpforte bei frustraner PTCD bei V.a. Pankreaskarzinom
- Perforation der Leber nach medial bei PTCD bei V.a. Pankreaskarzinom

Tabelle 27: PTCD und Komplikationen, welche zur Notoperation führten (Auszug aus Tabelle 14).

Im Folgenden verglich ich die erhobenen Daten (Alter, Laborparameter, Operationsdauer, Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS), Anzahl intraoperativ applizierter Erythrozytenkonzentrate und Dauer bis zum vollständigen Kostenaufbau) bezüglich eines stattgehabten Stenting (Tab. 28). Die aufgeführten Daten gaben in der Zusammenschau keinen Anhalt für eine sinnvolle weitere statistische Auswertung angesichts der klinischen Fragestellungen nach perioperativen Komplikationen und 30-Tages-Letalität.

Präoperatives Stenting versus kein präoperatives Stenting												
Präoperativer Stent	Alter	Bilirubin	Lipase	Gamma-gt	CEA	Ca 19-9	Op-Dauer	ITS	Verweildauer	EK	Kostaufbau	
nein	N valide Daten	97	82	80	84	39	52	96	97	97	84	
	N fehlende Daten	0	16	18	14	59	46	1	0	0	13	
	Mittelwert	61,20	42,434	110,53	296,92	5,709	200,372	330,19	7,72	31,20	3,13	17,04
	Median	61,82	11,65	50,5	48	3	76,15	317,00	3,00	26,00	2,00	12
	Standardabweichung	11,246	120,7545	138,794	606,042	9,4701	480,7628	91,289	10,578	16,678	2,473	13,872
	Minimum	32	0,6	1	5	0,7	1,2	150	1	7	0	6
	Maximum	82	950,6	682	4013	57,4	3384	580	60	114	10	75
ja	N valide Daten	83	68	61	69	47	57	83	83	83	73	
	N fehlende Daten	0	15	22	14	36	26	0	0	0	10	
	Mittelwert	63,15	79,79	150,33	441,71	5,436	684,652	358,22	4,86	31,18	4,99	16,4
	Median	64,77	35,3	67	171	2,89	146	350	3	26	4	13
	Standardabweichung	10,235	99,8155	185,394	529,796	12,1814	1714,276	89,032	5,406	15,059	3,062	10,508
	Minimum	36	4,3	2	13	0,4	2,3	189	0	13	0	7
	Maximum	85	432,2	830	2277	85	10728	545	28	91	14	67

Tabelle 28: Vergleich erhobener Parameter bezüglich stattgehabtem präoperativem Stenting und nicht stattgehabtem präoperativem Stenting.

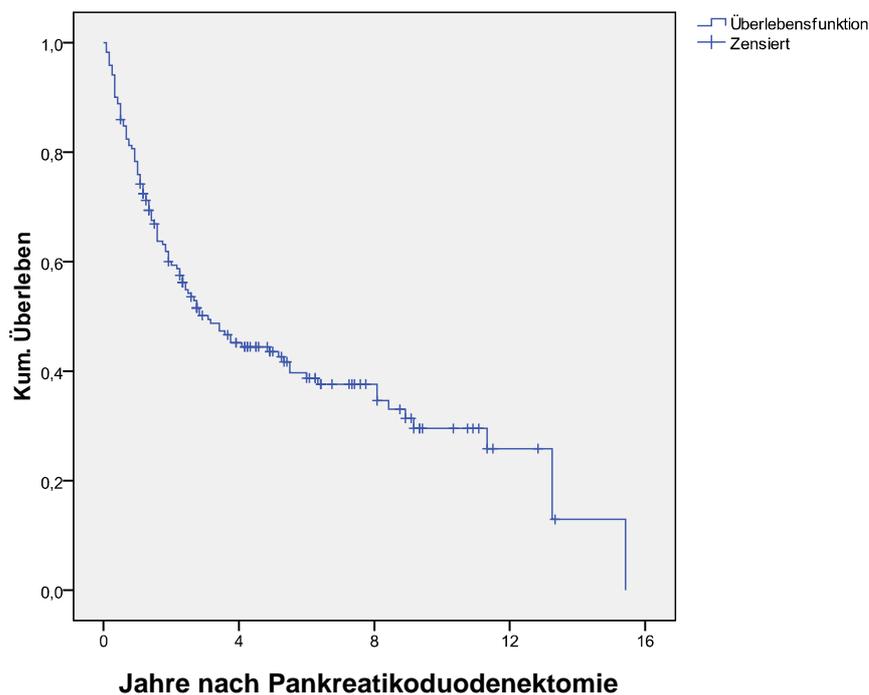
4.3 Langzeitüberleben nach partieller Pankreatikoduodenektomie

In der hier vorgestellten Arbeit wurde zur postoperativen Überlebenszeitschätzung das Kaplan-Meier-Model verwendet. Das gesuchte Ereignis war hiermit das Lebensende der jeweiligen Person nach erfolgter Operation unter Ausschluss der 30-Tage-Mortalität.

Zensiert wurden Daten wenn Patienten unbekannt verzogen sind und nur ein Datum der letzten Meldung gegenüber einem Einwohnermeldeamt vorlag, der Patient zum Zeitpunkt der Abfrage noch lebt (hier wurde das Datum der Abfrage als Endpunkt gewählt) und in einigen Fällen waren Zeitpunkte der letzten Beobachtung ein Termine zur Nachbehandlung im UKSH Campus Lübeck.

Das Langzeitüberleben präsentierte sich im Gesamtkollektiv mit einer 1-JÜR von 76%, einer 3-JÜR von 50%, einer 5-JÜR von 44% und einer 10-JÜR von 30%, bei einer medianen Überlebensdauer von 37 Monaten (Abb. 31).

Langzeitüberleben (Ausschluss 30-Tages-Letalität)



	N	1 JÜR	3 JÜR	5 JÜR	10 JÜR	Med. ÜLZ
Gesamt	171	76 %	50 %	44 %	30 %	37 Mon.

Abbildung 31 : Darstellung des Gesamtüberleben nach Kaplan Meier.

4.3.1 Langzeitüberleben und die zu Grunde liegende Erkrankung

In aller Regel wird eine partielle Pankreatikoduodenektomie als kurativer Therapieansatz bei einem diagnostizierten Pankreaskarzinom durchgeführt. Ich sah mich damit konfrontiert, dass 71/180 (39,44%) Patienten letztlich (histopathologischer Befund) nicht bei einem bestehenden Pankreaskarzinom operiert wurden (Tab. 29). Ich teilte deshalb anhand der histopathologischen Beurteilung der Resektate in zwei Gruppen ein und grenzte die Notfallgeschehen davon ab, um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu erreichen:

➤ Maligne Erkrankung:

Patienten mit einem histopathologisch gesicherten Pankreaskarzinom (unter Einschluss aller Entitäten); Patienten mit einem anderen histopathologisch gesicherten Karzinom (unter Einschluss aller Entitäten)

➤ Nicht maligne Erkrankung:

Patienten mit einer histopathologisch gesicherten, nicht malignen Erkrankung (Pankreatitis; Adenome; Präkanzerosen).

➤ Notfälle:

Patienten die im Rahmen eines Notfallgeschehens nach Whipple operiert werden mussten.

Erkrankung und Operationssituation	Häufigkeit	Prozent
Elektiv - Maligne Erkrankungen	133/180	73,89
<i>Pankreaskarzinome</i>	<i>105/180</i>	<i>58,33</i>
<i>Andere Karzinome</i>	<i>28/180</i>	<i>15,56</i>
Elektiv - Nicht maligne Erkrankungen	40/180	22,22
Notfalloperationen	7/180	3,89

Tabelle 29: Einteilung und Häufigkeiten nach maligner und nicht maligner Grunderkrankung mit separater Betrachtung der Notfalloperationen.

In der Gruppe der nicht malignen Erkrankungen lag die 1-JÜR bei 95%, die 3-JÜR bei 95%, die 5-JÜR bei 89% und das 10-JÜR bei 65% bei einer medianen Überlebenszeit von 136 Monaten, was 11,33 Jahren entspricht (Abb. 32).

In der Gruppe der malignen Erkrankungen lag die 1-JÜR bei 93%, die 3-JÜR bei 37%, die 5-JÜR bei 30% und die 10-JÜR bei 19% mit einer medianen Überlebenszeit von 23 Monaten, was 1,91 Jahren entspricht (Abb. 32). In der Gruppe der Notalloperationen befanden sich letztlich 4 Fälle (Ausschluss der 30-Tages-Letalität), so dass eine Erhebung weiterführender Daten nicht möglich war. Die 1-JÜR lag bei 75% und die mediane Überlebenszeit bei 19 Monaten, was 1,58 Jahren entspricht (Abb. 32). Der Log-Rank Test ergab beim Vergleich der o.g. drei Gruppen folgende p-Werte:

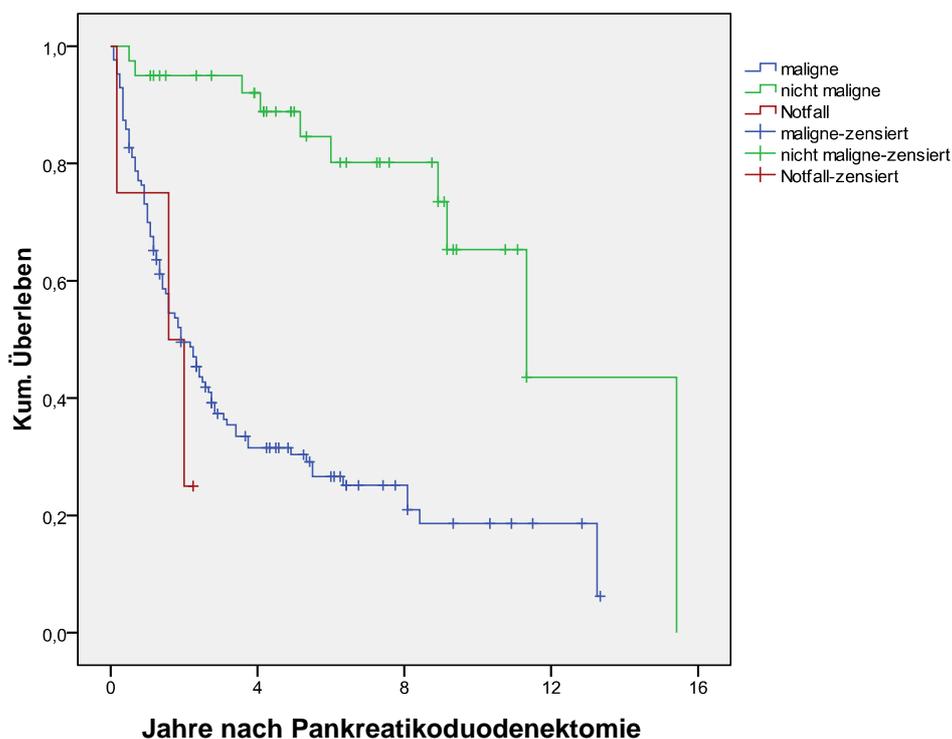
nicht maligne – maligne $p < 0,0001$

nicht maligne – Notfall $p < 0,0001$

maligne – Notfall $p = 0,529$

Dies zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied betrefflich des Einflusses der Erkrankung auf das Langzeitüberleben. Es lagen zu wenige Daten vor um eine valide statistische Auswertung betrefflich der Notfallpatienten durchzuführen. Bei den hier untersuchten Fällen wirkt sich der Umstand einer Notoperation stark negativ auf das Langzeitüberleben aus.

Langzeitüberleben: maligne (elektiv) - nicht maligne (elektiv) - Notfall (Ausschluss 30-Tages-Letalität)



	n	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	Med. ÜLZ
Nicht maligne	40	95 %	95 %	89 %	65 %	136 Mon.
Maligne	127	93 %	37 %	30 %	19 %	23 Mon.
Notfall	4	75 %	k. Ang. mögl.	k. Ang. mögl.	k. Ang. mögl.	19 Mon.

Abbildung 32: Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Überleben bei maligner Erkrankung (elektiv), nicht maligner Erkrankung (elektiv) und Notfalloperation.

4.3.2 Langzeitüberleben nach operiertem Pankreaskarzinom und Stadien der UICC

Da die 28 anderen Karzinome eine heterogene Gruppe darstellen und das Outcome daher nicht vergleichbar war, betrachtete ich das Pankreaskarzinom noch einmal separat mit Blick auf die Stadien der UICC (Tab. 30).

Es war nicht möglich, bedingt durch die Verteilung der Häufigkeiten, eine vollständig valide statistische Aufbereitung durchzuführen. Die Fallzahl innerhalb der einzelnen Gruppen war hierfür zu gering. Eine Darstellung nach Kaplan Meier (Abb. 33) ergab folgendes: Im Stadium 0 (5/103, 4,85%), Stadium IA (6/103, 5,83%), Stadium IB (8/103, 7,77%), III (8/103, 7,77%) und IV (4/103, 3,88%) waren Häufigkeiten für weitere Überlegungen zu gering. Das Stadium IIA (13/103, 12,62%) und Stadium IIB (59/103, 57,28%) war mit Häufigkeiten $n > 10$ prinzipiell für weitere Auswertungen geeignet, jedoch wäre der Vergleich zu Früh- und Spätstadien von eigentlichem Interesse. Der Verlauf der Graphen ergibt keinen Anhalt für signifikante Unterschiede im Stadium IIA und IIB. Die mediane Überlebenszeit nach operiertem Pankreaskarzinom lag insgesamt bei 22 Monaten mit 1-, 3-, 5-, 10-Jahresüberlebensraten von 72% ,33%, 25% und 16%. Die in Tabelle 30 gelb hervorgehobene Auswertung indiziert, dass im Stadium Ia operierter Patienten, 6 Fälle, ein statistisch signifikant besseres Langzeitüberleben als bei Operation in den Stadien Ila, 13 Fälle, und Iib, 59 Fälle, denn $p < 0,05$. Dies zeigt sich auch anschaulich in der Darstellung nach Kaplan Meier (Abb. 33). Einschränkend auf die theoretische Aussagekraft dieser Ergebnisse wirken sich die geringen Fallzahlen in den Gruppen aus. In den übrigen Gruppen wirken die niedrigen Fallzahlen, bei sich annähernden Ergebnissen, dazu, dass keine statistische Signifikanz ermittelt werden kann.

Paarweise Vergleiche:	UICC	0	IA	IB	IIA	IIB	III	IV
Log-Rank Test (Mantel-Cox)	0		0,687	0,991	0,062	0,058	0,639	0,722
	IA	0,687		0,399	0,014	0,007	0,095	0,429
	IB	0,991	0,399		0,037	0,019	0,233	0,872
	IIA	0,062	0,014	0,037		0,852	0,405	0,309
	IIB	0,058	0,007	0,019	0,852		0,350	0,180
	III	0,639	0,095	0,233	0,405	0,350		0,569
	IV	0,722	0,429	0,872	0,309	0,180	0,569	

Tabelle 30: Tabellarische Anordnung der Ergebnisse des Log-Rank Testes betreffend des Langzeitüberlebens unterteilt nach Stadien der UICC. Statisch signifikante Ergebnisse sind gelb unterlegt.

Langzeitüberleben: Pankreaskarzinom – UICC Stadium (Ausschluss 30-Tages-Letalität)

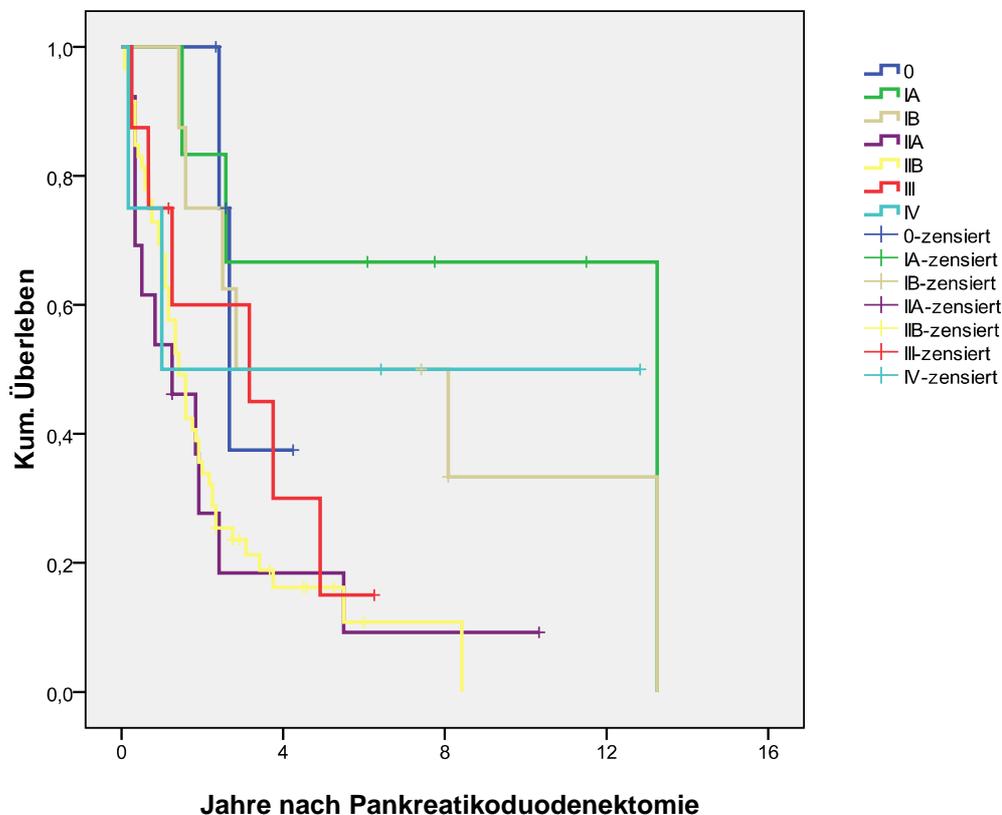


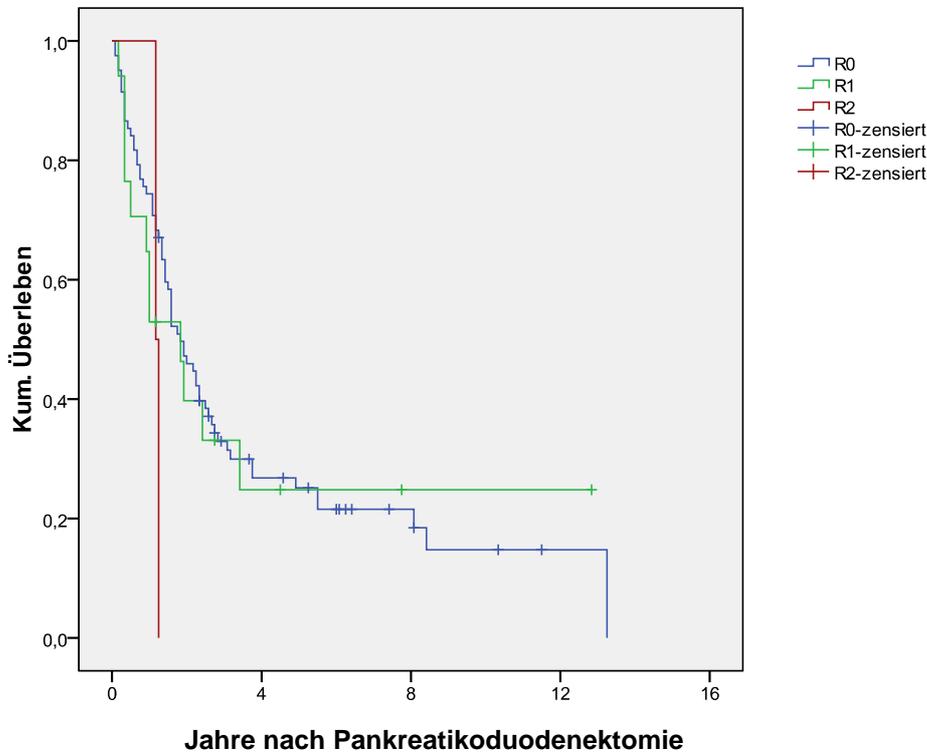
Abbildung 33: Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Überleben bei den Pankreaskarzinomen mit Berücksichtigung des Stadiums nach UICC.

4.3.3 Langzeitüberleben nach operiertem Pankreaskarzinom und das Resektionsausmaß

Das Langzeitüberleben beim operierten Pankreaskarzinom mit Blick auf die erreichte Radikalität ergab 82/101 Fälle (81,19%) in denen eine R0-Resektion und 17/101 Fälle (16,83%) in denen eine R1-Resektion durchgeführt worden war. Es ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede im 1-, 3-, 5- und 10-Jahresüberleben und eine mediane Überlebenszeit von 22 Monaten (1,83 Jahren) in beiden Gruppen. In zwei Fällen (1,98%) konnte lediglich eine R2-Resektion erreicht werden. Hier lag das 1-Jahresüberleben bei 50% bei einer medianen Überlebenszeit von 14 Monaten (1,16 Jahren) (Abb. 34). Der Log-Rank Test ergab im Vergleich von R0-R1 ein $p=0,830$, im Vergleich von R0/R2 ein $p = 0,167$ und im Vergleich von R1/R2 ein $p=0,510$, so dass keine statistische Signifikanz vorlag.

Langzeitüberleben: Pankreaskarzinom – Resektionsausmaß

(Ausschluss 30-Tages-Letalität)



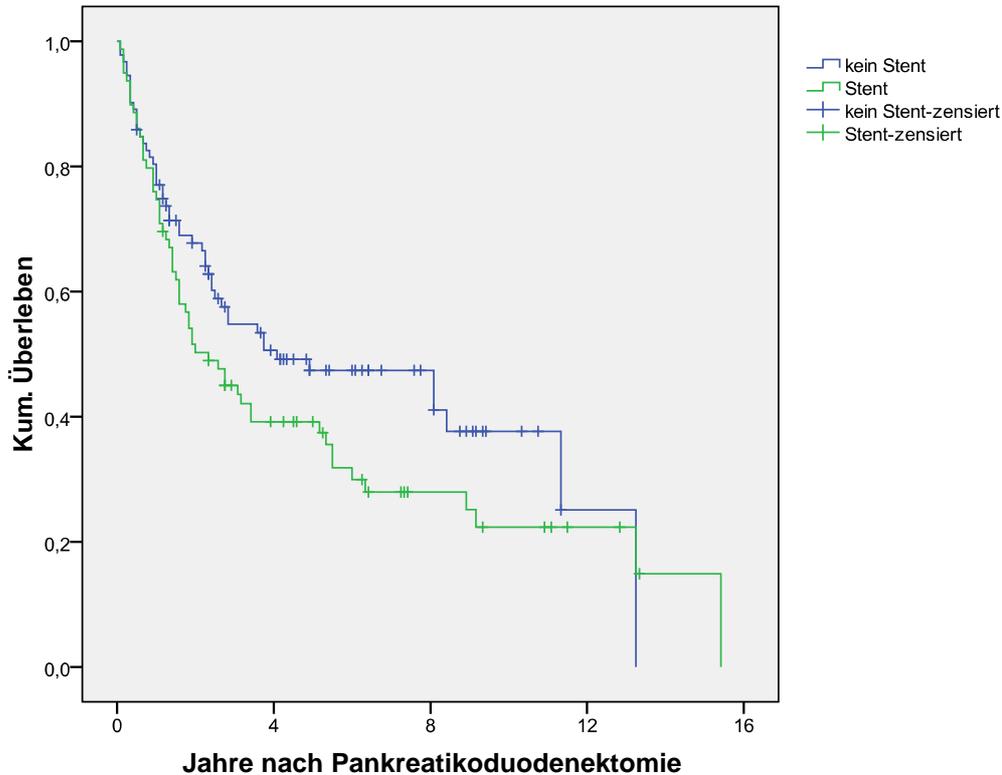
	n	%	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	Med. ÜLZ
R0	82/101	81,19	74 %	33 %	25 %	15 %	22 Mon.
R1	17/101	16,83	65 %	33 %	25 %	25 %	22 Mon.
R2	2/101	1,98	50 %	0 %	0 %	0 %	14 Mon.

Abbildung 34: Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Überleben bei den Pankreaskarzinomen mit Berücksichtigung des Resektionsausmaßes.

4.3.4. Langzeitüberleben nach operiertem Pankreaskarzinom und Stenting

Im Langzeitüberleben präsentierte sich ein stattgehabtes Stenting bei ähnlich großen Gruppenverteilungen und mit nahezu gleichen Ergebnissen im 1-, 3- und 5-Jahresüberleben. Es ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse im 10-Jahresüberleben (Stent: 38% / ohne Stent: 22%) und bei der medianen Überlebenszeit (Stent: 49 Monate / ohne Stent: 28 Monate) (Abb. 35). Es lag keine statistische Signifikanz vor, der Log-Rank Test ergab $p=0,109$.

Langzeitüberleben: Stent (Ausschluss 30-Tages-Letalität)



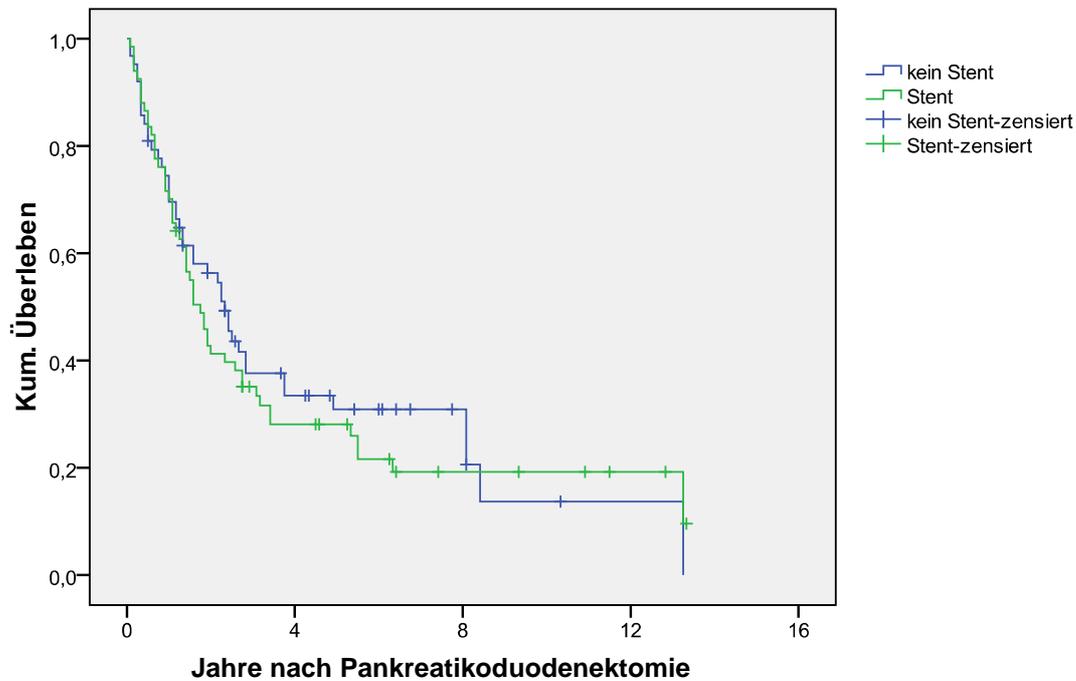
	n	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	Med. ÜLZ
Kein Stent	92	77 %	55 %	47 %	38 %	49 Mon.
Stent	79	75 %	45 %	39 %	22 %	28 Mon.

Abbildung 35: Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Langzeitüberleben bei präoperativem Stenting im Vergleich zum Langzeitüberleben ohne ein präoperatives Stenting.

4.3.4.1 Langzeitüberleben und Stenting bei maligner Erkrankung

Ich verglich nun das Langzeitüberleben bei präoperativem Stenting mit dem Langzeitüberleben ohne präoperatives Stenting, jedoch diesmal unter Berücksichtigung der histopathologisch ermittelten Grunderkrankung. Bei den malignen Erkrankungen fanden sich bei etwa gleich großen Gruppen (Stent: 67 Fälle/ ohne Stent: 63 Fälle) keine nennenswerten Unterschiede im 1-, 3-, 5- und 10-Jahresüberleben, jedoch eine mediane Überlebenszeit ohne Stent von 28 Monaten und mit Stent von 21 Monaten. Bei den Patienten in der Gruppe ohne Stent war das mediane Überleben um 25% verlängert (Abb. 36). Es lag keine statistische Signifikanz vor, der Log-Rank Test ergab $p=0,576$.

Langzeitüberleben: Stent bei malignen Erkrankungen (Ausschluss 30-Tages-Letalität)



	n	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	Med. ÜLZ
Kein Stent	63	70 %	38 %	31 %	14 %	28 Mon.
Stent	67	70 %	35 %	28 %	19 %	21 Mon.

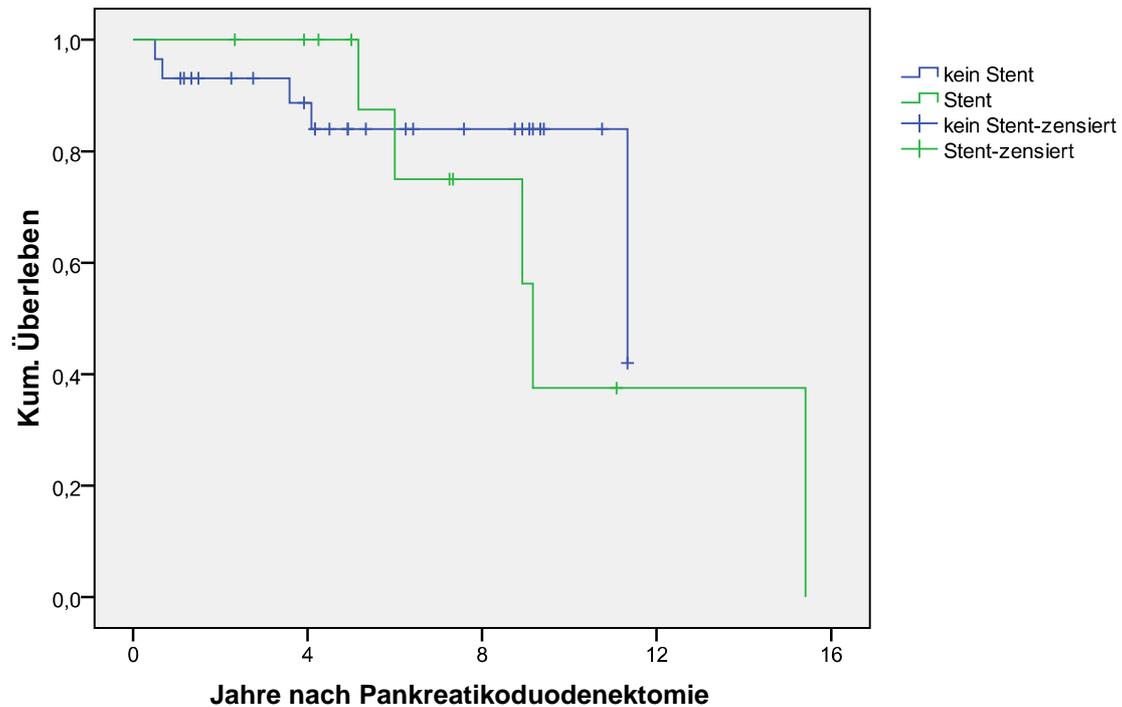
Abbildung 36: Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Langzeitüberleben bei präoperativem Stenting im Vergleich zum Langzeitüberleben ohne ein präoperatives Stenting bei malignen Erkrankungen.

4.3.4.2 Langzeitüberleben und Stenting bei nicht maligner Erkrankung

Das Langzeitüberleben in der Gruppe ohne maligne Grunderkrankung (Stent: 67 Fälle / ohne Stent: 63 Fälle) zeigte sich ein erwartungsgemäß bessere Langzeitüberleben, welches wieder in der Gruppe ohne Stent höher war (Stent: 110 Monate bzw. 9,16 Jahre / ohne Stent: 136 Monate bzw. 11,33 Jahre). Wiederum war das 1-, 3- und 5-Jahresüberleben ohne nennenswerte Unterschiede. Das 10-Jahresüberleben war in Gruppe ohne Stent mit (84%) gegenüber der Gruppe mit Stent (38%) deutlich höher (Abb. 37). Es lag keine statische Signifikanz vor, der Log-Rank Test ergab $p=0,493$.

Langzeitüberleben: Stent bei nicht malignen Erkrankungen

(Ausschluss 30-Tages-Letalität)



	n	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	Med. ÜLZ
Kein Stent	29	93 %	93 %	84 %	84 %	136 Mon.
Stent	12	88 %	88 %	88 %	38 %	110 Mon.

Abbildung 37: Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Langzeitüberleben bei präoperativem Stenting im Vergleich zum Langzeitüberleben ohne ein präoperatives Stenting bei nicht malignen Erkrankungen.

5 Diskussion

Von den Anfängen dieser Operation bis zum heutigen Tag wurde die partielle Pankreatikoduodenektomie mit großer Skepsis betrachtet. Hohe perioperative Mortalitätsraten, ein stark verstümmelnder Eingriff, kurze Überlebenszeiten und die Frage nach der postoperativen Lebensqualität boten guten Grund dafür [144]. Heutzutage hat sich die kurative intendierte chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms etabliert und bietet das beste Langzeitüberleben, wenngleich die Überlebenszeit nachwievor gering ist [2,3,21,22,91,186]. Zusätzlich sind nur rund 20% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose noch in einem operablen Stadium. Große Wichtigkeit kommt in diesem Kontext und nicht zu vergessen in Hinsicht auf die Schwierigkeit bei der Feststellung einer R0 Resektion, der adjuvanten Therapie zu. Aktueller Standard für die adjuvante Therapie ist Gemcitabin, ggf. in Kombination mit einer fluorouracilbasierten Chemoradiatio. In der primär palliativ ausgerichteten Therapie, in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung, kommen zusätzlich Platinderivate und supportive Maßnahmen im Sinne von Stenting und unter Umständen auch die palliativ motivierten Operationen zur Anwendung. Beim weiteren Fortschreiten der Erkrankung gibt es keine standardisierte Therapie, zumal der Zustand der Patienten die Anwendung von Chemotherapeutika in der Regel nicht mehr erlaubt [68]. In Bezug auf die richtige perioperative Versorgung ist die biliäre Drainage seit geraumer Zeit kontrovers diskutiert worden. Die hohen Komplikationsraten nach Pankreatikoduodenektomie sind unter anderem Anlass dafür, häufig wurden diese in der Vergangenheit mit Bezug auf das präoperative Stenting überprüft. Die Schlussfolgerungen in der Literatur unterscheiden sich zum Teil stark [4,17,45,59,81,108,112,177,179-181,187].

Die perioperativen Daten von 180 Patienten, welche am UKSH Campus Lübeck im Zeitraum 1995 bis 2010 einer partiellen Pankreatikoduodenektomie unterzogen worden waren, sind im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Singlecenter Studie ausgewertet worden und sollen im Folgenden mit den Ergebnissen der Literatur verglichen werden.

Das Patientenkollektiv präsentierte ein medianes Alter bei 64 (63,91) Jahren. Patienten mit histopathologisch gesichertem Pankreaskarzinom waren im Schnitt 66 Jahre alt und mit chronischer Pankreatitis 60 Jahre. Nicht zuletzt weil das Pankreaskarzinom vor allem im hohen Alter auftritt, stellt sich die Frage nach der angemessenen Therapie respektiv der zu erwartenden Lebensverlängerung und Lebensqualität. Hohes Alter selbst wird in der Literatur nicht als Kontraindikation für die Durchführung einer partiellen Pankreatikoduodenektomie betrachtet, wenn diese in einem Zentrum mit guter Expertise durchgeführt wird [75,154]. Eine Studie von Sulpice et al. (2012) beschreibt ein vermehrtes Auftreten von Pankreasfisteln und eine erhöhte Letalität bei Patientenalter >75 Jahren [169]. Das Alter zeigte in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Überlebenszeit, was konform mit meinen Literaturquellen ist [29,138].

Die Geschlechterverteilung zeigte sich insgesamt ungleich mit 63% Männern zu 37% Frauen. In der Literatur zeigt die chronische Pankreatitis eine Assoziation mit dem Konsum von Alkohol und dem männlichen Geschlecht [204]. In einer Studie von Kudo et al. (2011) wird festgestellt, dass 4% der an chronischer Pankreatitis leidenden ein Pankreaskarzinom entwickeln. Weiterhin wird festgestellt, dass Faktoren wie Rauchen, Alkoholgenuss in großen Mengen oder das Geschlecht keinen weiterführenden Einfluss auf die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms unter den Pankreatitispatienten haben [90].

Zusammengefasst lässt dies die Möglichkeit zu, dass in der untersuchten Population vermehrt Männer betroffen sind, welche möglicher Weise vermehrt Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis und/oder eines Pankreaskarzinoms ausgesetzt waren. Der retrospektive Charakter der Studie lässt keine verlässliche Evaluierung der Risikofaktoren im betrachteten Kollektiv zu. In manchen Arbeiten gab es ebenso deutliche Unterschiede bei Geschlechterverteilung mit einem größeren Anteil an Männern [88,174]. Besonders eindeutig ist skizzierter Unterschied bei einer aktuellen chinesischen Vergleichsstudie von Zheng et al. (2012) betrefflich der chirurgischen Therapie der chronischen Pankreatitis. Der Autor sieht einen Zusammenhang mit verändertem Ernährungsverhalten und speziell dem Alkoholkonsum in der untersuchten Bevölkerungsgruppe, im Rahmen wirtschaftlicher und sozialer Veränderungen in der Gesellschaft [209]. Es fanden sich auch Arbeiten ohne Unterschiede für die Geschlechtszugehörigkeit [30,104].

Während letztlich bei 137/180 (76%) Patienten eine maligne Erkrankung histologisch nachgewiesen werden konnte, lag bei 43/180 Fällen (24%) im Präparat ein benignes Geschehen vor und in 34/180 Fällen (18,9%) letztlich eine chronische Pankreatitis. Der präoperative Befund eines periampullären Tumors kann sehr schwer von einem Pankreaskopfkarzinom abgrenzbar sein, so dass primär auch bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom operiert wird. So kommt es vor, dass ein Anteil der Patienten im histopathologischen Befund tatsächlich an einer chronischen Pankreatitis oder einem Tumor anderer Genese erkrankt sind. Tatsächlich kam es vor, dass im pathologischen Befund eine andere als die initial vermutete Tumorentität festgestellt worden war. Bei einigen Tumoren wie z.B. Gallenblasen- oder Kolonkarzinomen war die Tumorentität bekannt. Bei den in der Literatur beschriebenen Studien wird von vergleichbaren histopathologischen Ergebnissen wie in dieser Studie berichtet (siehe Seite 39: Tabelle 13) [11,22,30,142,174,181,207]. Eine Ausnahme bleibt der Befund einer Pankreastuberkulose in dieser Studie, welcher als Rarität zu werten ist.

Es wurde überwiegend nach Longmire-Traverso operiert und speziell ab dem Jahr 2000 ist fast ausschließlich diese Technik angewandt worden (siehe Seite 38: Abbildung 22). Dies ist im Zusammenhang mit der onkologischen Gleichwertigkeit der operativen Varianten nach

Kausch-Whipple und Longmire-Traverso zu sehen und mit Blick auf die perioperativen Vorzüge der magenerhaltenden Operation als Reaktion auf die Datenlage zu deuten [38,39,54,57,95,111,149,150,192].

In 9/180 Fällen (5%) war die Operation mit weiteren Operationsschritten verbunden, welche überaus unterschiedlicher Natur waren (siehe Seite 41: Tabelle 14). Wenn eine derart ausgedehnte Operation noch um weitere Organresektionen erweitert wird, kann das Auswirkungen auf die Lebenserwartung der Patienten haben, sowie in erster Linie zu postoperativen Komplikationen führen. Gleisner et al. (2007) konnten keinen negativen Einfluss für das Langzeitüberleben bei Pankreatikoduodenektomie mit zusätzlichen Eingriffen an der Leber ermitteln [58]. Shoup et al. stellten fest, dass eine zusätzliche Splenektomie mit erhöhten infektiösen Komplikationsraten assoziiert ist. Das Langzeitüberleben ist jedoch mit dem der Standardprozedur vergleichbar [155]. Koukoutsis et al. konnten, bei Untersuchung einer Kohorte mit benignen Grunderkrankungen, keinen Vorteil für das operative Outcome durch milzerhaltende Operation nachweisen [89]. Schwarz et al. sehen durch eine zusätzliche Splenektomie wiederum einen negativen Effekt auf das Langzeitüberleben [148]. Toomey et al. empfehlen die ggf. erweiterte Operation mit Blick auf die besseren Überlebenschancen [173]. Eine zusätzliche Gastrektomie wirkt sich negativ auf die perioperative Morbidität, jedoch nicht auf das Langzeitüberleben aus [205]. Ein Case Report von Khaled et al. (2012) bezeichnet die Durchführung einer partiellen Pankreatikoduodenektomie mit simultaner laparoskopischer subtotaler Kolektomie, bei einem 37 jährigen Patient mit familiärer adenomatöser Polyposis coli, als sicher mit gutem klinischem und onkologischem Outcome [83]. Kimchi et al. sehen auch die Kombination einer partiellen Pankreatikoduodenektomie mit einer Hemikolektomie rechts als nachteilsfrei an [85]. Durch geringe Fallzahlen, da es sich um Einzelfallentscheidungen in kurativer Absicht handelt, ist die Datenlage in der Literatur jedoch insgesamt dürftig. Wie dargestellt, haben sich einige Autoren mit zum Teil kontroversen Ergebnissen dieser Frage gewidmet. In der vorliegenden Studie war die Fallzahl mit 9 zu gering um differenzierte Aussagen zu treffen. Das Langzeitüberleben konnte nicht sinnvoll nach Kaplan Meier bestimmt werden, lediglich 7 Verläufe kamen in Betracht. Zwei der Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen im Krankenhaus.

In 7/180 Fällen (4%) wurde im Rahmen eines Notfallgeschehens operiert. In der Literatur wird in den Vergleichen der Operationstechnik oder Stenting selten darauf eingegangen, da die Kohorten selektiert werden, wenn prospektiv gearbeitet wird und retrospektiv betrachtet sind die Fälle so speziell, dass sie kaum vergleichbar sind. In separaten Arbeiten und Case Reports wird die partielle Pankreatikoduodenektomie zur Schadenskontrolle erfolgreich eingesetzt. Beispiele dafür sind in der Literatur das Trauma wie z.B. nachzulesen in der Arbeit von Chinnery et al. „*Surgical management and outcome of civilian gunshot injuries to*

the pancreas“ oder die akute hämorrhagisch nekrotisierende Pankreatitis bei Tuech et al. [24,178]. Die vorliegende Studie zeigte eine hohe Krankenhausletalität in diesen Situationen mit 42%. Die Literatur bestätigt diese Zahlen mit Mortalitätsraten bis zu 54% und die Notwendigkeit diese Operation im Sinne einer ultima ratio durchzuführen [9,56,153,164,178]. Aus Mangel an Daten, nur in 48/180 Fällen (26,67%) vorhanden, konnten keine validen Aussagen bzgl. des ASA-Score getroffen werden. Es lässt sich kein Eindruck vermitteln, wie schwer der Erkrankungszustand der behandelten Patienten bereits präoperativ war. Da man davon ausgehen muss, dass die perioperative Schwere der Erkrankung Einfluss auf Gesamtüberleben und Komplikationen hat, wäre dies interessant gewesen [133]. Braga et al. sehen unter anderem im ASA-Score einen möglichen Prädiktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen [18]. Daten aus der Literatur und aus dieser Studie zeigten die folgenden in Tabelle 31 dargestellten Ausprägungen. Viele Autoren dazu neigen ASA 1 und 2, sowie ASA 3 und 4 zu klassieren. Dies betrachte ich als ungünstig, da es die Daten verzerrt. Vergleicht man z.B. die ASA-Scores von Pessaux et. al mit denen dieser Studie, ist festzustellen, dass dort überwiegend Patienten mit niedrigen ASA-Scores eingeschlossen wurden und in der vorliegenden Studie durchaus auch ein Score von 4 vorkam. Solche Unterschiede können Einfluss auf das Outcome haben und müssten berücksichtigt werden. Bei Eeson et al. liegt das mediane Überleben der Patienten mit einem ASA-Score von 1-2 bei 19,2 Monaten und bei 3-4 bei 12,0 Monaten [44]. Patienten mit einem ASA-Score von 6 werden definitionsgemäß dieser Operation nicht unterzogen und sind deshalb weder hier, noch in der Literatur aufgeführt.

ASA-Score						
Autor	Fallzahl	I	II	III	IV	V
Coates et al. (2009) [30]	90	0	30 (33)	54(60)	6 (7)	0
Pessaux et al. (2011)*[123]	158					
<i>Stent</i>	77	71 (92,2)		6(7,8)		0
<i>No Stent</i>	81	74(91,4)		7(8,6)		0
Moriya et al. (2012) [107]	553					
<i>Stent</i>	449	40(8,9)	194(43)	209(46)	6(1,3)	0
<i>No Stent</i>	104	10(9,6)	51(49)	43(41)	0	0
Eigene Daten (2012)	48/180 (26)	0	23(47)	20(41)	5(10)	0

Tabelle 31: Daten des ASA-Score im Vergleich mit der Literatur, in Klammern (...) jeweils der zugehörige Wert in Prozent. [*Daten aus Gruppe ASA 1+2 und ASA 3+4 wurden addiert]

In der Literatur wurden vor allem die beiden Operationstechniken nach Kausch-Whipple und Longmire-Traverso bzgl. des intraoperativen Blutverlustes verglichen, zumal es suggestiv erscheint, dass die zusätzliche Resektion des Magens einen immensen Unterschied im Transfusionsbedarf bedingt [37]. Melis et al. fanden bei Analyse einer Kohorte, welche bei Diagnose eines Pankreaskarzinoms einer Pankreatikoduodenektomie unterzogen worden war, keine Korrelation zwischen intraoperativ substituierten Volumenmengen (Elektrolyt, EK) und dem intraoperativen Blutverlust mit der postoperativen Morbidität [104]. So dass letzten Endes möglicher Weise keine Aussage für das Outcome, aber eine über die Expertise der Operateure ermöglicht wird. Andererseits sehen Braga et al. neben dem ASA-Score den perioperativen Blutverlust, die Pankreasbeschaffenheit, sowie den Durchmesser des Pankreasganges als mögliche Prädiktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen [18].

Der Blutverlust wurde anhand der substituierten Erythrozytenkonzentrate analysiert. Hierbei muss man sich den retrospektiven Charakter dieser Studie in Erinnerung rufen. Es mag von Seiten der zuständigen Anästhesisten unterschiedlich bewertet worden sein, wann Transfusionsbedarf bestand, z.B. ab welchem intraoperativen Hämoglobingehalt. Die intraoperativen Blutverluste (1970 – 1090ml / 1980 – 900ml / 1990 – 700ml / 2000 – 700ml) und die Operationszeiten (1970 – 8.8 h / 1980 – 6.3 h / 1990 – 6.1 h / 2000 – 5.5 h) haben sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte deutlich verkürzt, wie Camoren et al. anschaulich in einer großen retrospektiven Studie mit 1000 Pankreatikoduodenektomien darlegen [22]. In Tabelle 32 wird Operationszeit und Transfusionsbedarf im Kontext der Literatur dargestellt, wobei präoperatives Stenting für diese Parameter weder in der Literatur noch in dieser Studie zu signifikanten Unterschieden führte [102,127].

Autor	Schnitt-Naht-Zeit (Minuten) Mittelwert	Median	Transfusionsbedarf (EK)	
			Mittelwert	Median
Yeo et al. (1997) [207]	424	420	1	0
Lin et al. (1999) [95]	226	232,5	1,3	0
Schmidt et al. (2004) [143]	346	306	2,8	1,5
Winter et al. (2006)[200]	-	380	-	0
Kleespies et al. (2009)* [88]	328	-	-	-
Eigene Daten (2012)				
Gesamt	343	335	3,99	4,00
• <i>Stent</i>	353	350	4,99	4
• <i>Kein Stent</i>	330	317	3,1	2

Tabelle 32: Vergleich von Transfusionsbedarf (EK = Erythrozytenkonzentrat) und Operationsdauer (Minuten) mit der Literatur. [*PJ rekonstruiert nach Blumgart]

Die mittlere Operationszeit ist mit anderen Studien vergleichbar. Lin et al. haben den Zahlen nach deutlich schneller operiert [95]. Eine Studie bei der die Pankreatikojejunostomie in der Nahtechnik nach Blumgart durchgeführt ergab keinen Zeitvorteil im Vergleich mit den vorliegenden Daten dieser Studie und den angeführten Literaturstellen [88]. Es ergibt sich kein Unterschied bezogen auf eine präoperative biliäre Drainage, so dass die Annahme perioperativer Komplikationen ausgelöst durch Stenting anhand der vorliegenden Daten nicht unterstützt wird. Die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate ist gegenüber der Literatur leicht erhöht.

Beim Vergleich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, sowie bei Betrachtung des Kostaufbaus ergaben sich keine Unterschiede bezogen auf den Parameter Stenting. Um Ausreißer nicht übermäßig zu bewerten, wird hier der Median betrachtet. In der Literatur zeigten sich durchaus unterschiedliche Werte, Stenting hatte jedoch auch in der Literatur keinen signifikanten Einfluss auf o.g. Parameter [11,30,107,181]. Winter et al. zeigten in einer Studie mit 1423 Pankreatikoduodenektomien seit den 1970ern, dass sich der postoperative Aufenthalt über die Jahrzehnte verkürzte (1980 – 16 Tage; 1990 – 11 Tage; 2000 – 8 Tage). Am John Hopkins Hospital wurden ab dem Jahr 2000 jährlich mehr als 100 Pankreatikoduodenektomien durchgeführt. Diese Routine macht sich möglicher Weise an dieser Stelle bemerkbar [200]. Bei der Studie von Moriya et al. wurden alle Operationen von einem Chirurgen durchgeführt und die Unterschiede bei Verweildauer und Kostaufbau sind bemerkenswert, wobei hier jedoch lediglich die postoperative Dauer des Aufenthaltes

betrachtet wurde (siehe Tabelle 33) [107]. Daten zum Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur bietet Tabelle 33.

Perioperative Zeitanalyse	Verweildauer (Tage)	Aufenthalt auf Intensivstation (Tage)	Dauer bis zum Kostenaufbau (Tage)
Autor	Median	Median	Median
Martignoni et al. (2001) [102]			
<i>Stent</i>	18	2	-
<i>Kein Stent</i>	16	2	-
Poon et al. (2007)* [127]			
<i>Stent</i>	17	3,3	8,4
<i>Kein Stent</i>	23	5,3	11
Pessaux et al. (2011) [123]			
<i>Stent</i>	22,9	-	-
<i>Kein Stent</i>	25,7	-	-
Moriya et al. (2012)** [107]			
<i>Stent</i>	10	-	7
<i>Kein Stent</i>	9	-	7
Eigene Daten (2012)			
<i>Stent</i>	26	3	13
<i>Kein Stent</i>	26	3	12

Tabelle 33: Tabellarischer Vergleich der perioperativen Zeitanalyse mit der Literatur. [*Externe biliäre Drainage des Pankreasganges; ** nur postoperativer Krankenhausaufenthalt]

Seitens der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) wird bei der Bewertung lokaler Expertise für Eingriffe am Pankreas, z.B. anhand der jährlichen Fallzahlen, zwischen Kompetenzzentren, Referenzzentren und Exzellenzzentren unterschieden. Desweiteren werden unter anderem im Rahmen der Qualitätssicherung für alle Pankreasresektion, also inklusive der duodenumerhaltenden Verfahren nach Frey und Beger oder Pankreaslinksresektionen, eine Krankenhausletalität von insgesamt <5% angestrebt [72]. Die Letalität der übrigen Verfahren ist deutlich geringer. Die Krankenhausletalität von 6,1% in der gesamten Kohorte liegt zum jetzigen Zeitpunkt noch gering darüber.

Winter et al. geben eine perioperative Mortalität von 30% in den 1970er Jahren an, welche sich bis zum Ende in den 2000ern auf 1% reduzierte [200]. 1997, also etwa zu Beginn der Datenaufnahme für diese Studie, wurde von Yeo et al. eine 30-Tages-Letalität von 1,4 % publiziert. Weiterhin führte der Autor aus, dass die Grunderkrankung für das Langzeitüberleben von großer Relevanz ist. „For the entire cohort of 650 patients, the mean follow up was 19.2 months and the median follow-up was 12 months. The median survival for the entire cohort of 650 patients was 47 months, with actuarial 1-, 2-, 3-, 4-, and 5-year survival rates of 79%, 61%, 54%, 49%, and 43%, respectively. However, these survival data are not disease specific, and survival is largely dependent on the pathology within the resected specimen. The median survival for patients with pancreatic adenocarcinoma was 18 months, for patients with distal bile duct cancer was 20 months, and for patients with ampullary cancer was 42 months” [207]. Die o.g. Studie wurde zum Zeitpunkt der Veröffentlichung bereits als herausragend kommentiert. Bis heute haben die Daten an Aktualität nicht verloren. Die Überlebenszeiten der vorliegenden Studie sind, mit Berücksichtigung der Grunderkrankung und bezogen auf das Überleben in der gesamten Kohorte, vergleichbar (siehe Seite 53: Abbildung 31 und Seite 55: Abbildung 32). Unzweifelhaft erscheint, dass die partielle Pankreatikoduodenektomie für Patienten ohne maligne Grunderkrankung, wie z.B. der chronischen Pankreatitis - mit Blick auf die perioperative Mortalität und das Langzeitüberleben - sicher durchführbar ist. Im Rahmen einer malignen Erkrankung steigt die Krankenhausletalität auf 6,1% und in extremen Notsituationen durchgeführt, sogar auf 42% an. Unklar ist warum die maligne Erkrankung den o.g. Effekt zeigt. Das Notfallgeschehen hat eine Eigendynamik mit starker Abhängigkeit von Ursache, äußeren Bedingungen und Expertise des behandelnden Teams, so dass eine Interpretation in der geringen betroffenen Fallzahl nicht sinnvoll erscheint. Eine Darstellung der 30-Tages-Letalität, Krankenhausletalität und des Gesamtüberlebens der vorliegenden Studie im Vergleich mit Daten aus der Literatur findet sich in Tabelle 34.

Autor	Fallzahl	30-Tages- Letalität	(%)	Krankenhaus- Letalität	(%)	Gesamt – überleben (Monate)
Yeo et al. (1997) [207]						
Chronische Pankreatitis	71	-	(-)	-	(-)	NR*
Duktales Pankreaskarzinom	282	-	(-)	-	(-)	18
Adenokarzinom der papilla vateri	70	-	(-)	-	(-)	42
<i>Gesamt</i>	650	9	(1,4)	9	(1,4)	47
Schmidt et al. (2004) [143]						
Chronische Pankreatitis	112	-	(1,8)	-	(-)	-
Periampulläres Adenokarzinom	295	-	(4,7)	-	(-)	-
<i>Gesamt</i>	516	-	(3,9)	-	(-)	-
Winter et al. (2006)[200]						
Duktales Pankreaskarzinom	1175	-	(-)	26	(2)	18
Speer et al. (2012) [163]						
Duktales Pankreaskarzinom	75	4	(5,3)	-	(-)	16,3
Orfanidis et al. (2012) [119]						
Elektiv benigne	132	0	(0)	-	(-)	-
Eeson et al. (2012) [44]						
Duktales Pankreaskarzinom	100	-	(-)	7	(7)	16,5
Eigene Daten (2012)						
Gesamt	180	9	(5)	11	(6,1)	37
• <i>Elektiv benigne</i>	40	0	(0)	0	(0)	136
• <i>Elektiv maligne</i>	133	6	(4,5)	8	(6,0)	23
• <i>Notfall</i>	7	3	(42, 8)	3	(42,8)	19

Tabelle 34: 30-Tages-Letalität, Krankenhausletalität und Langzeitüberleben nach partieller Pancreatikoduodenektomie, differenziert nach vorliegender Erkrankung und Elektiv/Notfall im Vergleich mit der Literatur. [*NR = Not reached]

Ein präoperatives Stenting hatte in 83 Fällen (46%) stattgefunden, wobei davon in 5 Fällen (3%) primär eine PTCD und in 5 Fällen (3%) eine PTCD nach gescheiterter TPCD durchgeführt wurde (Abb. 29 - S. 41). Alle übrigen Patienten bekamen präoperativ keinen Stent. In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede betrefflich der aufgetretenen Komplikationen festgestellt werden (siehe Seite 45: Tabelle 22: und Seite 47: Tabelle 24). Die ungebrochen hohen Komplikationsraten nach partieller Pankreatikoduodenektomie sind, bei regredienter perioperativer Mortalität, ein vieluntersuchtes Thema. Auch in Zentren mit hohen Fallzahlen liegt die Raten bei 30-50% [12,17,49,108,119,167]. Winter et al. zeigten sogar eine steigende Tendenz über die Jahrzehnte (1980 – 30% / 1990 – 31% / 2000 – 45%), vielleicht muss man jedoch auch von einer besseren Dokumentation bei wachsender Erfahrung mit der Operation als Grund dafür betrachten [200].

Allgemein ergibt sich beim Vergleich der Daten aus der Literatur ein Problem, welches Velanovich et al. treffend zusammengefasst haben [183]: *„There is a wide variation in the reported occurrences of the complications studied. There may be several potential causes. Firstly, this is variation in the definitions of what event actually constitutes a complication. Those studies which have a narrow definition of a complication will have a lower complication rate, while those which have a broader definition will have a higher rate.”* Um einen tragenden Vergleich zu ermöglichen sind Studien mit vergleichbaren Definitionen heranzuziehen. Eine Zusammenstellung allgemein akzeptierter Komplikationen des Zusammenhanges ERCP mit Stenting und partieller Pankreatikoduodenektomie findet sich zum Beispiel bei van der Gaag et al. [179]. Im Grunde geht man davon aus, dass infektiöse Komplikationen durch Stenting gehäuft auftreten, also vermehrt Abszessbildung, Pankreatitiden oder Cholangitiden den perioperativen Verlauf stören könnten. Die Literatur z.B. in Gestalt einer Metaanalyse von Velanovich et al. (2009) und zahlreiche andere Autoren finden jedoch dafür keinen Anhalt [25,30,69,158,183]. Andere Autoren korrelieren erhöhte Komplikationsraten mit stattgehabtem Stenting [15,60,108,145,152,181]. Es bleibt unklar, ob die oft retrospektiven Studien, uneinheitliche Dokumentationen und Auffassung von assoziierten Komplikationen die Daten beeinflussen, oder ob es tatsächlich keinen Unterschied bezüglich Stenting gibt. Große prospektive Multicenterstudien müssen zur Klärung dieses Sachverhaltes angestrengt werden, nichtzuletzt auch um die Frage der Lebensqualität zu erörtern. In der Literatur werden zum Beispiel in prospektive Studien, sogenannten DROP-Trials, untersucht, ob „*early surgery*“ oder „*preoperative biliary drainage*“ komplikationsärmer sind [179]. Der Vollständigkeit halber sei hier auf die Studie von Braga et al. (2011) hingewiesen, welche einen prognostischen Score für die Vorhersage von Major komplikationen nach partiellen Pankreatikoduodenektomien vorschlägt [18].

Wenn biliäre Drainagen unsicheren Nutzen und ein gewisses Risiko mit sich bringen, stellt die Frage ob und wann es im Kontext mit einer anstehenden operativen Versorgung, die Palliativsituation ausser Acht gelassen, noch eine Daseinsberechtigung bei Therapie des malignitätsassoziierten posthepatischen Ikterus hat. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass biliärer Stau, bedingt durch lokale Reizung und Entzündung, einen nachteiligend Effekt für operative Massnahmen bedeutet [159]. Nagino et al. haben dazu 6 wichtige Punkte referiert, ich habe von den im Originaltext stehenden „6 klinischen Fragen“ folgende Aussagen abgeleitet [112]:

1. Vor Pankreatikoduodenektomie oder minimalinvasiver Chirurgie besteht keine Notwendigkeit, bei Patienten mit grosser Beeinträchtigung der Leber ist es jedoch empfehlenswert die Leberwerte auf diesem Wege zu verbessern.
2. Es sollte eine Methode der biliären Drainage gewählt werden, für die an dem behandelnden Zentrum gute Expertise besteht.
3. Bilaterale Drainage sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine operative Planung vor erfolgter Ableitung kaum möglich ist oder eine unilaterale bereits zu Cholangitis geführt hat, sowie wenn bei unilateraler Drainage der Abfall des Bilirubinwertes zu langsam erfolgt, so dass von insuffizientem Abfluss ausgegangen werden muss.
4. Der wahrscheinlichste Grund für präoperatives Fieber bei Patienten mit biliärer Drainage ist eine Cholangitis. Entsprechend ist in diesem Zusammenhang zu handeln.
5. Um die Wirkung einer präoperativen Antibiose zu überprüfen sind bakterielle Kulturen der Gallenflüssigkeit notwendig.
6. Der Erhalt des enterohepatischen Gallenkreislaufes ist lebenswichtig. Bei externer biliärer Drainage sollte daher an einen Ersatz der Gallenflüssigkeit gedacht werden. Im Zusammenhang mit grossen Operationen am hepatobiliären Trakt, wie bei geplanter partieller Pankreatikoduodenektomie, gewinnt diese therapeutische Massnahme zusätzlich an Wichtigkeit.

In der Zusammenschau ist Stenting als Routinemaßnahme nicht zu empfehlen, jedoch im Einzelfall zu erwägen. Logistik, Wartelisten für eine operative Versorgung und geplante diagnostische Schritte können diese Entscheidung beeinflussen [180].

Es ist weder in dieser Studie noch in der Zusammenschau der Literatur wiederholbar gezeigt worden, dass Stenting im Zusammenhang mit erhöhten Komplikationsraten steht. Diese Tatsache macht es unwahrscheinlich, dass Stenting einen Einfluß auf das Langzeitüberleben hat. Ich habe in dieser Studie dennoch eine Auswertung dahingehend unternommen, unter

Berücksichtigung der Tatsache ob die zu Grunde liegende Erkrankung benigner oder maligner Natur war. Es fand sich eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeiten in den Gruppen ohne Stent, sowohl die maligne als auch die benigne Grunderkrankung betreffend. Es gibt nur sehr wenige Literaturstellen dem Thema Stenting und Langzeitüberleben. Martignoni et al. und Eshuis et al. zeigten keine signifikanten Unterschiede für das Langzeitüberleben unter Einfluss von präoperativer biliärer Drainage [46,102]. Eshuis et al. stellten in der randomisierten kontrollierten Multicenterstudie mit insgesamt 185 Fällen, ebenfalls den Einfluss der operationsbedingenden Pathologie heraus. Die Autoren geben Überlebenszeiten in einer Gruppe mit präoperativer biliärer Drainage bei 12,7 Monaten gegenüber einer „early surgery“-Gruppe mit 12,2 Monaten bei Patienten mit Pankreaskarzinomen an [46]. Smith et al. fanden ebenfalls keinen Unterschied für das Langzeitüberleben bei stattgehabtem präoperativem Stenting. Die Gruppenverteilung mit Stent und ohne Stent war in der Studie n=130 zu n=25, was die Aussagekraft der Ergebnisse reduziert [159].

In der vorliegenden Studie konnten die p-Werte keine statistische Signifikanz zu einem Signifikanzniveau von 0,05 demonstrieren, was durch eine zu geringe Fallzahl bedingt sein kann. Aus diesem Grund kann dieses Ergebnis, angesichts der wenigen Literaturstellen, als Anlass für gezielte Nachforschungen betrachtet werden. In Tabelle 35 finden sich Auszüge aus Studien bzgl. Langzeitüberleben mit Differenzierung von Malignität der Grunderkrankung und Stenting.

Autor	Stent & maligne (Monate)	Kein Stent & maligne (Monate)	Stent & benigne (Monate)	Kein Stent & benigne (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)
Martignoni et al. (2001) [102]	18	18	-	-	18
Eshuis et al. (2010) [46]	12,7	12,2	-	-	12,7
Eigene Daten (2012)	21	28	110	136	37

Tabelle 35: Darstellung des Langzeitüberlebens nach partieller Pankreatikoduodenektomie und Differenzierung nach stattgehabtem Stenting, zu Grunde liegender Erkrankung und insgesamt, sowie Ergebnisse aus der Literatur.

4.3.2 Langzeitüberleben nach operiertem Pankreaskarzinom und Stadien der UICC

Die Fallzahl war in den einzelnen Gruppen für eine Berechnung des Langzeitüberlebens mit Hilfe des Kaplan-Meier-Modells zu gering. In der Literatur wird erwartungsgemäß ein verringertes Gesamtüberleben bei fortgeschrittenem Tumorstadium beobachtet [136,147,186]. Wagner et al. finden ein Gesamtüberleben bei den UICC-Stadien I-III wie in Tabelle 36 dargestellt.

Autor	UICC I (Monate)	UICC II (Monate)	UICC III (Monate)	UICC IV (Monate)
Wagner et al. (2004)[186]	26,1	21,2	15,5	-

Tabelle 36: Darstellung des Langzeitüberleben in Monaten nach mittels partieller Pankreatikoduodenektomie operierten Pankreaskarzinom in der Literatur.

Ein besseres Verständnis diesbezüglich vermittelt die Arbeit von Biliamora et al. (2007), welche 121.713 Fälle überblickt und daher auch weitaus repräsentativer ist [16]. Ein kleiner Auszug aus oben genannter Arbeit findet sich in Tabelle 37.

All patients	No. of patients (%)	Observed survival					Median survival (mo)
		1-y	2-y	3-y	4-y	5-y	
Stage IA	5298 (4.4%)	44.4%	24.6%	18.5%	15.3%	13.6%	10.0
Stage IB	6662 (5.4%)	40.6%	22.0%	16.1%	13.0%	11.7%	9.1
Stage IIA	12,332 (10.1%)	36.1%	16.2%	10.2%	7.7%	6.5%	8.1
Stage IIB	14,398 (11.8%)	40.9%	16.5%	9.6%	6.7%	5.1%	9.7
Stage III	15,831 (13.0%)	30.2%	9.5%	4.8%	3.5%	2.7%	7.7
Stage IV	67,192 (55.2%)	8.8%	2.5%	1.4%	0.9%	0.7%	2.5
Total	121,713						4.4
Nonresected patients							
Stage IA	3412 (4.4%)	29.2%	10.5%	6.2%	4.6%	3.8%	6.8
Stage IB	4298 (5.4%)	26.0%	9.4%	5.7%	4.0%	3.4%	6.1
Stage IIA	8486 (10.1%)	25.0%	7.7%	4.1%	2.8%	2.4%	6.2
Stage IIB	6570 (11.8%)	26.9%	7.7%	3.8%	2.6%	2.0%	6.7
Stage III	12,981 (13.0%)	27.0%	7.3%	3.4%	2.4%	1.8%	7.2
Stage IV	64,454 (55.2%)	8.3%	2.3%	1.2%	0.8%	0.6%	2.5
Total	100,201						3.5
Pancreatectomy patients							
Stage IA	1886 (8.8%)	71.3%	50.2%	40.7%	34.7%	31.4%	24.1
Stage IB	2364 (11.0%)	67.3%	45.4%	35.3%	29.6%	27.2%	20.6
Stage IIA	3846 (17.9%)	60.7%	34.9%	23.8%	18.4%	15.7%	15.4
Stage IIB	7828 (36.4%)	52.7%	23.8%	14.4%	10.2%	7.7%	12.7
Stage III	2850 (13.2%)	44.5%	19.3%	11.0%	8.1%	6.8%	10.6
Stage IV	2738 (12.7%)	19.2%	8.4%	5.3%	3.7%	2.8%	4.5
Total	21,512						12.6

^a All survival comparisons between stages are significant to $P < .0001$.

Tabelle 37: Auszug aus „Validation of the 6th Edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: Observed survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma, 1992-1998“ von Biliamora et al. (2007) [16].

5.3.3 Langzeitüberleben nach operiertem Pankreaskarzinom und das Resektionsausmaß

Im Zuge einer kurativ intendierten Therapie sind eine frühe Diagnose und eine R0-Resektion die prognostisch wichtigsten Faktoren [208]. In der Literatur ist die Resektionsgrenze ein undankbares Thema, da die dokumentierten Daten, bedingt durch nichtstandardisierte pathologische Untersuchung, schwierige Nomenklaturen und nicht zuletzt durch eine meist retrospektive Betrachtung der Datenvolumina, schwer zu beurteilen und vergleichen sind [184]. In dieser Arbeit wurde die Resektionsgrenze, mit Blick auf die Literatur und

anatomischen Verhältnisse, für R0 bei einem Resektionsrand ≥ 1 mm zum Tumor festgelegt. Eine Möglichkeit zur besseren Markierung und konsekutiven Erleichterung der histopathologischen Aufbereitung, ist die Färbung der Resektionsflächen am frischen entnommenen Präparat „back-table“. Dies demonstriert Herr Professor Strasberg, vom Barnes-Jewish Hospital USA, in Abbildung 38 und 39 (das Bildmaterial wurde freundlicher Weise aus den privaten Reiseunterlagen meines Doktorvaters PD Dr. med. Markus Kleemann zur Verfügung gestellt).



Abbildung 38: Professor Steven Strasberg MD, zu dem Zeitpunkt am Barnes-Jewish Hospital USA tätig, beim Markieren der Resektionsränder eines Operationspräparates nach partieller Pankreatikoduodenektomie.

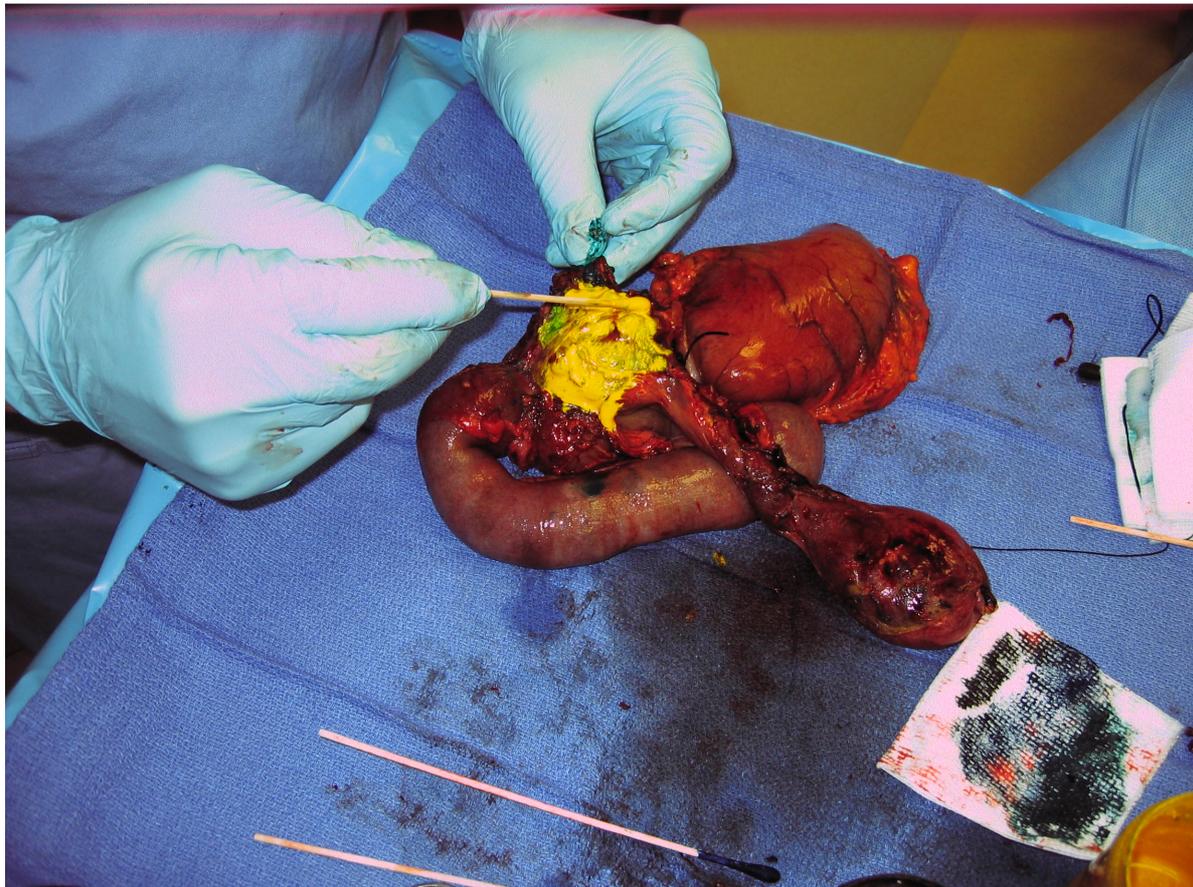


Abbildung 39: Professor Steven Strasberg MD, zu dem Zeitpunkt am Barnes-Jewish Hospital USA tätig, beim Markieren der Resektionsränder eines Operationspräparates nach partieller Pankreatikoduodenektomie (Nahaufnahme).

In der vorliegenden Studie wurde kein Unterschied für das mediane Überleben von R0/R1-resezierten Patienten erhoben. Es lag in beiden Fällen bei 22 Monaten. Für R2 lag die mediane Überlebenszeit bei 14 Monaten, was bei $n=2$ jedoch keine weiteren Vergleiche zulässt. In der Literatur fand sich eine große prospektive Studie von Hartwig et al., welche den Resektionsrand gleichartig definiert [67]. Ein Vergleich mit Ergebnissen der Literatur und besonders letztgenannter Arbeit erfolgt in Tabelle 38. Während bei manchen Studien, wie auch dieser, keine statistisch signifikanten Unterschiede für das mediane Überleben bei R0- und R1-Resektion festzustellen sind, ist bei anderen, wie z.B. in der histopathologisch standardisierten Auswertung der prospektiven Studie von Hartwig et al. (old = eine histopathologische Untersuchung wurde ohne Vorgaben durchgeführt, revised = eine histopathologische Untersuchung mit standardisierten Bedingungen wurde durchgeführt) ein signifikanter Unterschied festzustellen [67,147]. Wenn man sich dies vor Augen führt, ist die Interpretation der Ergebnisse dieser Studie nicht eindeutig möglich, da keine standardisierte pathologische Untersuchung durchgeführt wurde. Allgemein wird die Radikalität der Operation als der wichtigste prognostische Faktor für das postoperative Outcome angesehen [186]. Jedoch ist nach Schnelldorfer et al. das 5-Jahresüberleben nicht als Garantie für eine

Heilung anzusehen, da in der angesprochenen Studie noch 16% der Patienten bis zu 7,8 Jahre postoperativ an Rezidiven verstarben [147].

Autor	Fallzahl	Med. ÜLZ R0 (Monate)	Med. ÜLZ R1 (Monate)
Sohn et al. (2000) [160]	616	19	12
Neoptolemos et al. (2001) [115]	541	17	11
Wagner et al. (2004) [186]	180	20	15
Raut et al. (2007) [131]	360	28	22
Schnelldorfer et al. (2008) [147]	395	18	15
Hartwig et al. (2011) [67]	1071		
„old“ bis 2005		21	19
„revised“ [47, 184]		32	19
Eigene Daten (2012)	180	22	22

Tabelle 38: Mediane Überlebenszeit für das operierte Pankreaskarzinom mit Berücksichtigung des Resektionsausmaßes im Vergleich mit der Literatur.

Zusammenfassend kann über die Ergebnisse dieser Arbeit folgendermaßen geurteilt werden: Es handelt sich zuvorderst um eine retrospektive Studie, was Schwächen bei der Erhebung der Daten bedingt. Die Daten ermöglichen keine absoluten Erkenntnisse, bieten jedoch Anhalt für weitere Überlegungen. Am UKSH Campus Lübeck wurden im Zeitraum von 1995 - 2010 für die partielle Pankreatikoduodenektomie mit großen internationalen Zentren vergleichbare Ergebnisse erzielt. Dies gilt auch für erweiterte und unter Notfallbedingungen durchgeführte Operationen. Die mediane Überlebenszeit nach operiertem Pankreaskarzinom lag bei 22 Monaten mit 1-, 3-, 5-, 10-Jahresüberlebensraten von 72%, 33%, 25% und 16%. Die Tatsache, dass es sich um eine Singlecenterstudie handelt bedingt, der Seltenheit der Operation an einem Haus ohne diesbezüglichen absoluten Operationsschwerpunkt geschuldet, eine vergleichsweise geringe Fallzahl. Dies wird vor allem bei Untersuchungen mit mehreren Untergruppen deutlich, was die Aussagekraft der Daten verringert. Die Fragestellung nach perioperativen Auffälligkeiten bei den Komplikationsraten ausgelöst durch Stenting, kann diese Studie nicht unterstützen. Interessanter Weise waren jedoch Unterschiede beim Langzeitüberleben festzustellen. Die nicht gestenteten Patienten überlebten 7 Monate (21/26) länger bei maligner Grunderkrankung und 26 Monate (110/136) länger bei maligner Grunderkrankung. Bedingt durch die Fallzahlen war keine statistische Signifikanz für diese Unterschiede nachzuweisen, dies kann jedoch Anlass für weitere Überlegungen sein. Patienten mit benigner Grunderkrankung, elektiv operiert, verstarben

darüber hinaus nicht im Krankenhaus und haben ein statistisch signifikant höheres Langzeitüberleben. Die partielle Pankreatikoduodenektomie kann, wie in der Literatur vielfach berichtet, sicher durchgeführt werden, jedoch ist die postoperative Morbidität nach wie vor unerfreulich hoch. Die Literatur verfügt noch über zu wenige Daten betrefflich der Lebensqualität, insbesondere mit Bezug auf das Langzeitüberleben. Auch im Jahr 2012 bleibt die partielle Pankreatikoduodenektomie eine Herausforderung für Chirurg und Patient, jedoch ist sie auch heute noch die einzige Therapie die zur Heilung eines Pankreaskopfkarcinoms führen kann.

6 Zusammenfassung

Von 1995 bis 2010 wurden am UKSH Campus Lübeck 180 partielle Pankreatikoduodenektomien bei unterschiedlichen Operationsindikationen und histopathologischen Ergebnissen durchgeführt. Im Durchschnitt wurden 11,25 Patienten pro Jahr operiert. Ziel dieser retrospektiven Studie war die Auswertung aller klinischen Verläufe. Im Focus der Arbeit standen, neben den zu Grunde liegenden Operationsindikationen, die Auswertung der perioperativen Daten, unter besonderer Berücksichtigung onkologischer Gesichtspunkte, Art der Operation und Komplikationshäufigkeiten. Spezielles Augenmerk wurde auf das Stenting der Gallenwege und die Korrelation zu perioperativen Komplikationen, 30-Tages-Letalität und dem Langzeitüberleben gelegt. Desweiteren wurde das Gesamtüberleben mit Rücksicht auf die Entität der zur Operation führenden Erkrankung untersucht. In der untersuchten Kohorte befanden sich 66 Frauen und 114 Männer. Das mediane Alter lag bei 63,91 Jahren. Der ASA-Score konnte auf Grund der inkonsistenten Datenlage nicht für statistische Auswertungen herangezogen werden. In 83 Fällen (46%) wurde präoperativ eine biliäre Drainage durchgeführt und 97 Fällen (54%) nicht. In 113 Fällen (63%) wurde nach Longmire-Traverso operiert und in 67 Fällen (37%) nach Kausch-Whipple. In 9 Fällen (5%) wurde die Operation durch zusätzliche Organresektionen erweitert. In 7 Fällen (4%) wurde die Operation im Rahmen eines Notfallgeschehens durchgeführt. Im Mittel wurden 4 Erythrozytenkonzentrate pro Operation verabreicht. Die mediane Operationsdauer lag bei 335 Minuten. Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation lag bei 3 Tagen und der gesamte Klinikaufenthalt im Median bei 26 Tagen. Der Kostenaufbau konnte im Median ab dem 13. postoperativen Tag mit leichter Kost weitergeführt werden. Laborparameter und Tumormarker wurden ebenso berücksichtigt und dokumentiert. Die Ausprägungen ergaben keinen Anhalt für einen positiven oder negativen Einfluss durch präoperative biliäre Drainage. Die 30-Tages-Letalität und Krankenhausletalität bei elektiv operierten Patienten ohne maligne Grunderkrankung, der histopathologischen Beurteilung entsprechend, war Null. Von den elektiv operierten Patienten mit histopathologisch nachgewiesener maligner Grunderkrankung starben 8 (6,02%) im Krankenhaus und 6 (4,51%) innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Bei Patienten welche unter Notfallbedingungen operiert wurden lag sowohl die Krankenhaus-, als auch die 30-Tage-Letalität bei 42,86% (3/7 Fällen). Bei 137 Patienten (76%) wurde eine maligne Erkrankung nachgewiesen und bei 43 (24%) eine benigne Erkrankung. Die häufigsten 5 Erkrankungen waren das duktales Adenokarzinom des Pankreas (86/180 Fälle – 47,7%), die chronische Pankreatitis (34/180 - 18,9%), das Adenokarzinom der Papilla vateri (18/180 – 10%), das Zystadenokarzinom (10/180 – 5,6%) und das neuroendokrine Karzinom des Pankreas (6/180 – 3,3%). Die Anzahl der postoperativen Majorkomplikationen im Verhältnis zur Fallzahl lag insgesamt bei 42,22% und bei den Minorkomplikationen sogar bei 123,89%. Da

die Patienten häufig bei Auftreten von Komplikationen gleich zahlreiche Komplikationen präsentierten, kommt es zu hohen Prozentzahlen. 28,33% der Patienten präsentierten eine oder mehrere Majorkomplikationen und 65,56% eine oder mehrere Minorkomplikationen. Ein Unterschied bei den Komplikationshäufigkeiten, bedingt durch präoperativ stattgehabte biliärer Drainage, wird durch diese Studie nicht unterstützt. Interessanter Weise zeigte sich ein zwar statistisch nicht signifikanter, jedoch deutlicher Unterschied im Langzeitüberleben. Patienten ohne präoperative biliäre Drainage hatten ein besseres medianes Langzeitüberleben (49 Monate), als mit biliärer Drainage (28 Monate). Unter Differenzierung der Grunderkrankung zeigt sich erneut, dass sowohl bei maligner Grunderkrankung (28/21 Monate) als auch benigner Grunderkrankung (136/110 Monate) ohne präoperative biliäre Drainage das mediane Langzeitüberleben höher lag als mit Stent. In der gesamten Kohorte lag die mediane Überlebenszeit bei 37 Monaten. Bei Patienten mit benigner Grunderkrankung lag die mediane Überlebenszeit bei 136 Monaten und bei maligner Grunderkrankung bei 23 Monaten. Es fand sich kein Unterschied für das Gesamtüberleben von Patienten mit Pankreaskarzinom beim Resektionsstatus R0 und R1. Sowohl der Status R0 als auch R1 führte zu einem Gesamtüberleben von 22 Monaten. Bei R2 verschlechterte sich das Gesamtüberleben stark, jedoch ermöglichte die Anzahl n=2 keine weiteren Überlegungen diesbezüglich. Eine statistisch tragfähige Aussage betrefflich des Langzeitüberlebens bezogen auf die Stadieneinteilung nach UICC war auf Grund einer zu kleinen Kohorte und der Verteilungen auf die Stadien nicht möglich.

Zusammenfassend können die der Studie zu Grunde liegenden Fragestellungen folgender Maßen beantwortet werden: Die partielle Pankreatikoduodenektomie ist eine, in den Varianten nach Kausch-Whipple und Longmire-Traverso, sicher durchführbare Operation. Das individuelle Risiko des Patienten für eine Ausbildung einer perioperativen Komplikation ist hoch. Stenting hat keinen signifikanten Einfluss auf Entwicklung postoperativer Komplikationen. Die Krankenhaus- und 30-Tages-Letalität der Operation sind gering und in dieser Studie ist kein von einer benignen Erkrankung betroffener Patient, unter den in der Klinik Verstorbenen. Bei unklarer Diagnostik bezüglich eines malignen Geschehens ist das Risiko zu Gunsten der Operation einzuschätzen, da ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit deutlicher Reduktion der Lebenserwartung einhergeht. Auch an einem Zentrum mit vergleichsweise kleinen Fallzahlen für die partielle Pankreatikoduodenektomie, jedoch in der Pankreaschirurgie erfahrenen Operateuren, können mit internationalen Studien vergleichbare Ergebnisse erzielt werden.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

1. Darstellung des histopathologische Grading des Pankreaskarzinoms, nach Einteilung der World Health Organisation (WHO), in drei Stufen. Das Grading ist abhängig von der Mitosezahl pro 10 „High Power fields“ (HPF) aus: [99]. (Seite 9)
2. Tabellarische Darstellung der TNM-Klassifikation aus: [202]. (Seite 11)
3. Tabellarische Darstellung der Klassifikation der UICC für das Pankreaskarzinom aus: [202] . (Seite 11)
4. Darstellung der Genauigkeit, Sensitivität, und Spezifität der PET bei der Detektion von Pankreaskarzinomen in Studien von 1994 bis 1999 modifiziert nach [79]. (Seite 15)
5. Kriterien für Inoperabilität nach Adler et al. aus einem Beitrag von Glanemann et al. aus: [57]. (Seite 19)
6. Einteilungen des ASA-Score modifiziert nach: [133] (Seite 20)
7. Hauptkomplikationen nach operiertem Pankreaskarzinom als Ausdruck einer Anastomoseninsuffizienz aus: [87]. (Seite 26)
8. Komplikationsraten der PPPD im Vergleich mit der Operation nach Kausch-Whipple nach Diener et al. aus einem Beitrag von Glanemann et al. aus [57] . (Seite 26)
9. Klassifikation der Pankreasfisteln nach der „International Study Group for pancreatic Fistula“ aus: [26]. (Seite 27)
10. Aufzählung ausgeschlossener Operationen ohne Mehrfachnennungen. (Seite 33)
11. Daten aus der Datenbank des UKSH Campus HL und den Registern der Einwohnermeldeämter, betrefflich der partiellen Pankreatikoduodenektomie von 1995 bis 2010, welche zur statistischen Auswertung gebracht wurden. (Seite 34)

12. Durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Operation. (Seite 38)
13. Auflistung der histopathologisch nachgewiesenen Erkrankungen. (Seite 39)
14. Auflistung aller Eingriffe welche im Rahmen einer erweiterten partiellen Pankreatikoduodenektomie zusätzlich durchgeführt wurden. (Seite 41)
15. Aufzählung der zu einer Notfalloperation führenden Situationen. (Seite 41)
16. Statistische Auswertung der gesamt intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate. (Seite 42)
17. Statistische Auswertung der Operationsdauer insgesamt. (Seite 43)
18. Statistische Auswertung der postoperativen Zeitfenster. (Seite 44)
19. Darstellung der 30-Tages-Letalität und Krankenhausletalität im Gesamtkollektiv. (Seite 44)
20. Darstellung der 30-Tages-Letalität und Krankenhausletalität bei Elektivoperationen differenziert nach malignen und nicht malignen Grunderkrankungen. (Seite 45)
21. Darstellung der 30-Tages-Letalität und Krankenhausletalität bei unter Notfallbedingungen operierten (Seite 45)
22. Majorkomplikationen nach partieller Pankreatikoduodenektomie differenziert nach „Stenting“, „kein Stenting“ und „Gesamt“, wobei Mehrfachnennungen zu Stande kommen, da einige Patienten mehr als eine Komplikation präsentierten. In zwei Fällen waren zwei Anastomosen gleichzeitig betroffen. (Seite 46)
23. Sonstige Majorkomplikationen nach partieller Pankreatikoduodenektomie. (Seite 47)
24. Minorkomplikationen nach partieller Pankreatikoduodenektomie differenziert nach „Stenting“, „kein Stenting“ und „Gesamt“, wobei Mehrfachnennungen zu Stande kommen, da einige Patienten mehr als eine Komplikation präsentierten. (Seite 48)

25. Sonstige Minorkomplikationen nach partieller Pankreatikoduodenektomie. (Seite 49)
26. Häufigkeiten perioperativer Komplikationen (A), unterteilt in Minor- und Majorkomplikationen, und der 30-Tages-Letalität und Krankenhausletalität (B). (Seite 50)
27. PTCD und Komplikationen, welche zur Notoperation führten (Auszug aus Tabelle 14). (Seite 51)
28. Vergleich erhobener Parameter bezüglich stattgehabtem präoperativem Stenting und nicht stattgehabtem präoperativem Stenting. (Seite 42)
29. Einteilung und Häufigkeiten nach maligner und nicht maligner Grunderkrankung mit separater Betrachtung der Notfalloperationen. (Seite 54)
30. Tabellarische Anordnung der Ergebnisse des Log-Rank Testes betrefflich des Langzeitüberlebens unterteilt nach Stadien der UICC. (Seite 56)
31. Daten des ASA-Score im Vergleich mit der Literatur, in Klammern (...) jeweils der zugehörige Wert in Prozent. [*Daten aus der Gruppe ASA 1+2 und ASA 3+4 wurden addiert]. (Seite 65)
32. Vergleich von Transfusionsbedarf (EK = Erythrozytenkonzentrat) und Operationsdauer (Minuten) mit der Literatur. [*PJ rekonstruiert nach Blumgart] (Seite 67)
33. Tabellarischer Vergleich der perioperativen Zeitanalyse mit der Literatur.[*externe biliäre Drainage des Pankreasganges, **nur postoperativer Krankenhausaufenthalt] (Seite 68)
34. 30-Tages-Letalität, Krankenhausletalität und Langzeitüberleben nach partieller Pankreatikoduodenektomie, differenziert nach vorliegender Erkrankung und Elektiv/Notfall im Vergleich mit der Literatur. (Seite 70)

35. Darstellung des Langzeitüberlebens nach partieller Pankreatikoduodenektomie und Differenzierung nach stattgehabtem Stenting, zu Grunde liegender Erkrankung und insgesamt, sowie Ergebnisse aus der Literatur. (Seite 73)
36. Darstellung des Langzeitüberleben in Monaten nach mittels partieller Pankreatikoduodenektomie operierten Pankreaskarzinom in der Literatur. Eigene Daten konnten nicht generiert werden. (Seite 74)
37. Auszug aus „Validation of the 6th Edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System“ von Biliamora et al. (2007) [16]. (Seite 74)
38. Mediane Überlebenszeit für das operierte Pankreaskarzinom mit Berücksichtigung des Resektionsausmaßes im Vergleich mit der Literatur. (Seite 77)

7.2 Abbildungsverzeichnis

1. Aktuelle (2010) Daten aus den USA zu Neuerkrankungen und Mortalitätsraten von malignen Tumorerkrankungen, geordnet nach Häufigkeit und unter Differenzierung der Geschlechter aus: [77]. (Seite 3)
2. Graphische Darstellung der Mortalitätsraten für maligne Krebserkrankungen in den USA von 1930 – 2005 für Frauen aus: [77]. (Seite 3)
3. Graphische Darstellung der Mortalitätsraten für maligne Krebserkrankungen in den USA von 1930 – 2005 für Männer aus: [77]. (Seite 4)
4. Aktuelle Daten des statistischen Bundesamtes (1990 - 2008) zu den jährlichen Mortalitätsraten durch Bösartige Neubildung, verglichen mit denen des Pankreaskarzinom in der Bevölkerung der BRD, unter Differenzierung der Geschlechter. Die Graphen bösartiger Neubildungen (BN) des Pankreas in der männlichen und weiblichen Bevölkerung sind etwa Deckungsgleich aus [73]. (Seite 4)
5. Darstellung der Neuerkrankungen pro 100,000 Einwohner / Jahr (2008) in SH bei Männern aus: [74]. (Seite 5)
6. Darstellung der Neuerkrankungen pro 100,000 Einwohner / Jahr (2008) in SH bei Frauen aus: [74]. (Seite 5)
7. Darstellung der Mortalitätsraten für das Pankreaskarzinom pro 100,000 Einwohner / Jahr (2008) in SH bei Männern aus: [74]. (Seite 6)
8. Darstellung der Mortalitätsraten für das Pankreaskarzinom pro 100,000 Einwohner / Jahr (2008) in SH für Frauen aus: [74]. (Seite 6)
9. Darstellung der genetischen Alterationen im duktalem Pankreasepithel im Sinne von PanIN-lesions aus: [199]. (Seite 8)
10. 5-JÜR nach operiertem Pankreaskarzinom bei nachgewiesenem positivem und negativem Lymphknotenbefall (Camoren 1991) aus: [21]. (Seite 9)
11. Darstellung der Einteilung des Pankreas in Caput ,Corpus und Cauda aus: [203] . (Seite 10)

12. Darstellung der Gallenwege mittels ERCP, mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie, Dr. med. Martin Kraus. (Seite 16)
13. Graphische Darstellung von Komplikationsraten innerhalb der ersten 120 Tage postoperativ bei Patienten mit präoperativer biliärer Drainage (PBD) im Gegensatz zu Patienten die direkt operativ behandelt wurden aus: [181]. (Seite 17)
14. Stent in situ - endoskopisch a) und radiologisch b), mit freundlicher Genehmigung von Dr. med Martin Kraus, Universitätsklinik Schleswig-Holstein Campus Lübeck. (Seite 18)
15. Rekonstruktion nach Kausch-Whipple aus: [57]. (Seite 21)
16. Rekonstruktion nach Longmire-Traverso aus: [176]. (Seite 21)
17. Durchführung einer Invaginations-Pankreato-jejunostomie (InV-PJ), beschrieben von Weitz J et al. aus: „Der Chirurg“ [191]. (Seite 23)
18. Schematische Darstellung einer Duct-to-Mucosa-Pankreatiko-Jejunostomi (DtM-PJ) in zwei Nahtvarianten aus einer Studie von Yoshitsugu Tajima et al. (2009) über anatomisch angepasste Anastomosentechniken. Dargestellt sind die äußere Fadenführung (1), Nahttechnik bei rundem oder ovalem Pankreasstumpf (2) und diese in natura (A), Nahttechnik bei Patienten mit flachem Pankreasstumpf (3) und in natura (B) aus: [170]. (Seite 24)
19. Anastomosentechnik nach Blumgart (a-d) aus: [87]. (Seite 25)
20. Pankreatikogastrostomie im Zuge einer Rekonstruktion nach Kausch-Whipple aus: [7]. (Seite 25)
21. Schematische Darstellung der Durchführung einer Pyloromyotomie und der Aspekt im Kontext einer Rekonstruktion nach stattgehabter partieller Pankreatikoduodenektomie aus: [84]. (Seite 29)
22. Partielle Pankreatikoduodenektomien nach Kausch-Whipple (KW) und Longmire Traverso (PPPD) pro Untersuchungsjahr. (Seite 38)
23. Verteilung der Geschlechter. (Seite 38)

24. Verteilung maligner und nicht maligner Erkrankungen im Kollektiv. (Seite 39)
25. Verteilung der Operationsverfahren. (Seite 40)
26. PPPD/KW „Standard vs. Erweitert“. (Seite 40)
27. Häufigkeiten „Elektiv vs. Notfall“. (Seite 40)
28. Häufigkeiten valider Daten – ASA-Score. (Seite 42)
29. Häufigkeiten - Präoperatives Stenting. (Seite 42)
30. Anzahl intraoperativ verabreichter Erythrozytenkonzentrate, Häufigkeit der Applikation in der Anzahl und prozentuale Auswertung. (Seite 43)
31. Darstellung des Gesamtüberlebens nach Kaplan Meier. (Seite 53)
32. Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Überleben bei maligner Erkrankung (elektiv), nicht maligner Erkrankung (elektiv) und Notfalloperation. (Seite 55)
33. Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Überleben bei den Pankreaskarzinomen mit Berücksichtigung der Stadien nach UICC. (Seite 57)
34. Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Überleben bei den Pankreaskarzinomen mit Berücksichtigung des Resektionsausmaßes. (Seite 58)
35. Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Langzeitüberleben bei präoperativem Stenting im Vergleich zum Langzeitüberleben ohne ein präoperatives Stenting. (Seite 59)
36. Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Langzeitüberleben bei präoperativem Stenting im Vergleich zum Langzeitüberleben ohne ein präoperatives Stenting bei malignen Erkrankungen. (Seite 60)
37. Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Langzeitüberleben bei präoperativem Stenting im Vergleich zum Langzeitüberleben ohne ein präoperatives Stenting bei nicht malignen Erkrankungen. (Seite 61)

38. Professor Steven Strasberg MD, zu dem Zeitpunkt am Barnes-Jewish Hospital USA tätig, beim Markieren der Resektionsränder eines Operationspräparates nach partieller Pankreatikoduodenektomie. (Seite 75)
39. Professor Steven Strasberg MD, zu dem Zeitpunkt am Barnes-Jewish Hospital USA tätig, beim Markieren der Resektionsränder eines Operationspräparates nach partieller Pankreatikoduodenektomie (Nahaufnahme). (Seite 76)
40. Am 13. Juni 2012 im Rahmen des Doktorandentages der Universität zu Lübeck „Stadt der Wissenschaft“ veröffentlichtes Poster. (Seite 91)

7.3 Anschreiben an die Einwohnermeldeämter

«nachname», «vorname» (geb. «gebdat») «adresse»

gemeldet wie angegeben

verstorben am

verzogen am _____ nach

7.4 Veröffentlichungen

Die Arbeit wurde in Auszügen zu folgenden Gelegenheiten veröffentlicht:

1. Juni 2012: Posterpräsentation am Doktorandentag der Universität zu Lübeck „Stadt der Wissenschaft“ (Seite 91).
2. Ein Abstract mit dem Titel „Die partielle Pankreatikoduodenektomie und präoperatives Stenting – Ist mit vermehrten Komplikationen zu rechnen?“ wurde für die 190. Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen am 29.11. – 01.12.2012 in Hamburg eingereicht (Seite 92).

Die partielle Pankreatikoduodenektomie 1995 – 2010

Doktorand: J. Herdieckerhoff, Doktorvater: PD Dr. med. M. Kleemann

1. Ziele & Motivation

Die partielle Pankreatikoduodenektomie ist einer der größten Standardeingriffe der gesamten Chirurgie. Die Operation und ihre Indikationen wurden in den vergangenen Jahrzehnten häufig, auch kontrovers, diskutiert. Bei vergleichsweise geringen Fallzahlen und unter der allgemeinen Empfehlung diese Operation vorzugsweise in Zentren mit entsprechender Expertise durchführen zu lassen, stellt die Auswertung des peri- und postoperativen Outcome das Fundament für kommende Therapieentscheidungen dar. Bei dem Folgenden handelt sich um eine retrospektive Single-Center-Studie. Im Fokus der Arbeit stehen die Auswertung der perioperativen Daten. Hierbei wurden onkologische Gesichtspunkte besonders berücksichtigt. Weiterhin wurden die Art der Operation und Komplikationshäufigkeiten, in Abhängigkeit von den zu Grunde liegenden Operationsindikationen, analysiert. Allgemein bedingt die häufigste Indikation für diese Operation die Diagnose (bzw. Verdacht) eines Pankreaskarzinoms.

2. Material und Methodik

Es wurden 180 Fälle aus dem chirurgischen Archiv des UKSH Campus Lübeck zur Auswertung gebracht. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe eines handelsüblichen Datenerfassungsprogramm (Microsoft Excel™, Version 10.0, Microsoft Corp., Redmond, Washington, U.S.) und des kommerziellen statistischen Programmes SPSS für Windows, Version 11.5.1 (Firma SPSS inc., Chicago, Illinois, U.S.). Bei der Berechnung von Signifikanz (Signifikanzniveau bei 0,05) der unabhängigen Stichproben konnte, auf Grund der Bernoulli-Verteilung, und bei geringer Fallzahl der Chi-Quadrat-Test verwendet werden. Das Langzeitüberleben wurde, unter Ausschluss der 30-Tage-Letalität, nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet, welche, anhand aller gewonnenen Daten, eine Schätzung zur Überlebenszeit ermöglicht. Zur Darstellung von Signifikanz bezüglich des Langzeitüberlebens wurde weiterhin der Logranktest verwendet [1,2].

3. Ergebnisse

Durchschnittlich wurden 11,25 Operationen pro Jahr durchgeführt. Bis zum Jahr 2000 wurde fast ausschließlich nach Kausch-Whipple (Abb. 1) operiert und in den folgenden Jahren wurde überwiegend die Rekonstruktion nach Longmire-Traverso (PPP) (Abb. 2) durchgeführt (Abb. 4).

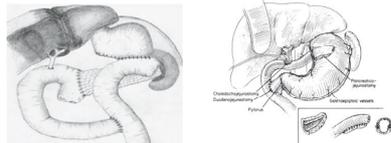


Abbildung 1: Rekonstruktion nach Kausch-Whipple aus [1]

Abbildung 2: Rekonstruktion nach Longmire-Traverso aus [2]

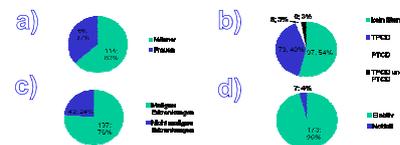


Abbildung 3 a)-d): Häufigkeiten ausgewählter Aspekte der Studie.

Quellen:

- Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J und Smith PG: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. Br J Cancer 35 (1), 1-39 (1977).
- Pieper-Bigelow C, Strocchi A und Levitt MD: Where does serum amylase come from and where does it go? Gastroenterol Clin North Am 19 (4), 793-810 (1990).
- Glanemann M, Bahra M und Neuhaus P: [Pylorus-preserving pancreatic head resection: a new standard for tumors]. Chirurg 79 (12), 1107-1114 (2008).
- Traverso LW und Longmire WP, Jr.: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surgery, gynecology & obstetrics 146 (6), 959-962 (1978).

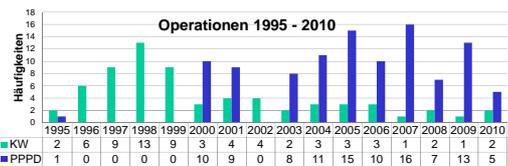


Abbildung 4: Partielle Pankreatikoduodenektomien nach Kausch-Whipple (KW) und Longmire-Traverso (PPP) pro Untersuchungsjahr.

Elektiv nicht maligne		Krankenhausletalität	
30 Tage Letalität	Häufigkeit	%	Häufigkeit
Leben	40/40	100	40/40
Tod	0/40	0	0/40

Elektiv maligne		Krankenhausletalität	
30 Tage Letalität	Häufigkeit	%	Häufigkeit
Leben	127/133	95,49	125/133
Tod	6/133	4,51	8/133

Notfalloperationen		Krankenhausletalität	
30 Tage Letalität	Häufigkeit	%	Häufigkeit
Leben	4/7	57,14	4/7
Tod	3/7	42,86	3/7

Abbildung 5: Tabellarische Darstellungen bezüglich der Krankenhausletalität und 30 Tage Letalität.

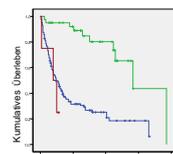


Abbildung 6: Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Überleben bei maligner Erkrankung (elektiv), nicht maligner Erkrankung (elektiv) und Notfalloperation.

	n	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	Med. ÜLZ
Nicht maligne	40	95 %	95 %	89 %	65 %	136 Mon.
Maligne	127	93 %	37 %	30 %	19 %	23 Mon.
Notfall	4	75 %	k. Ang. mögl.	k. Ang. mögl.	k. Ang. mögl.	19 Mon.

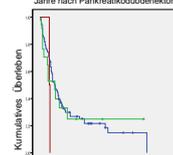


Abbildung 7: Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Überleben bei den Pankreaskarzinomen mit Berücksichtigung des Resektionsausmaßes.

	n	%	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	Med. ÜLZ
R0	82/101	81,19	74 %	33 %	25 %	15 %	22 Mon.
R1	17/101	16,83	65 %	33 %	25 %	25 %	22 Mon.
R2	2/101	1,98	50 %	0 %	0 %	0 %	14 Mon.

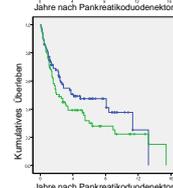


Abbildung 8: Darstellung nach Kaplan Meier und tabellarische Präsentation: Langzeitüberleben bei präoperativem Stenting im Vergleich zum Langzeitüberleben ohne ein präoperatives Stenting.

	n	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	Med. ÜLZ
Klein Stent	92	77 %	55 %	47 %	38 %	49 Mon.
Stent	79	75 %	45 %	39 %	22 %	28 Mon.

Fazit: Die partielle Pankreatikoduodenektomie ist heutzutage sicher durchführbar. Komorbiditäten und Tumorstadium des Patienten sind wichtige Kriterien, respektiv der Lebensqualität und zu erwartenden Lebensverlängerung. Die Rolle der R0 Resektion in dieser Studie kann Anlass für neue Überlegungen sein. Präoperatives Stenting zeigt Unterschiede für das Gesamtüberleben, welche statistisch nicht signifikant sind.

Eingereichtes Abstract für die 190. Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen am 29.11. – 01.12.2012 in Hamburg:

„Die partielle Pankreatikoduodenektomie und präoperatives Stenting – Ist mit vermehrten Komplikationen zu rechnen?“

Ziel: Die partielle Pankreatikoduodenektomie wird in erster Linie als kurative Therapie für das duktales Pankreaskopfkarzinom eingesetzt. Im Kontext der klinischen Versorgung stellt sich seit Jahrzehnten die klinische Frage, ob eine präoperative biliäre Drainage mittels Stenting einen Benefit für das operative Outcome oder eine zusätzliche Gefahr durch ERC-assoziierte Komplikationen mit sich bringt. Die Ergebnisse in der Literatur sind kontrovers und zum Teil schwer vergleichbar.

Methode: Die perioperativen Daten von 1995 - 2010 aus einer Klinik der Maximalversorgung, wurden im Rahmen einer retrospektiven Singlecenterstudie zur Auswertung gebracht. Im Fokus standen Komplikationsraten, die 30-Tages-Letalität und Krankenhausletalität, sowie das Langzeitüberleben.

Ergebnisse: Die Daten von 180 Patienten wurden zur Auswertung gebracht. Von 1995-2000 wurde fast ausschließlich in der Variante nach Kausch-Whipple operiert, insgesamt waren es 67/180 (37%) der Fälle. Von 2000-2010 wurde fast ausschließlich in der Variante nach Longmire-Traverso operiert, insgesamt waren es 113/180 (63%). In der Kohorte befanden sich 66 (37%) Frauen und 114 (63%) Männer. Das mediane Lebensalter lag bei 63,91 Jahren. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede betreffend der perioperativen Daten, speziell den Komplikationen, der Krankenhaus- und 30-Tages-Letalität durch Stenting. Mit maligner Erkrankung überlebten Patienten im Mittel ohne Stent 28 versus 21 Monate mit Stent ($p=0,576$). Mit benigner Erkrankung überlebten Patienten ohne Stent 136 versus 110 Monate mit Stent ($p=0,493$). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Im Kontext der Literatur ist die Schlussfolgerung für die klinische Praxis, dass Stenting keine Standardprozedur darstellt. Wenngleich weder in der vorliegenden Studie noch in der Literatur eine Korrelation zu ERC-typischen Komplikationen nachgewiesen werden kann, so kann auch kein Benefit dokumentiert werden. Die vorliegende Studie stellt einen, auf Grund zu geringer Fallzahlen, nicht signifikanten Nachteil für das Langzeitüberleben präoperativ gestenteter Patienten fest. Präoperatives Stenting sollte folglich individuell indiziert werden. Komplikationen und Langzeitüberleben müssen weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben.

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Dr. med. Markus Kleemann für die Bereitstellung der Arbeit, eine erfolgreiche Zusammenarbeit in kollegialer, freundlicher Atmosphäre, die guten konstruktiven Gespräche und nicht zuletzt für das große Vertrauen, welches er mir stets entgegenbrachte, danken. Einen besseren Doktorvater hätte ich nicht finden können.

Weiterhin möchte ich mich zwei Mitarbeiterinnen des UKSH Campus Lübeck bedanken, welche mich zu jeder Zeit freundlich mit meinen Anfragen empfangen haben und mir damit sehr geholfen haben diese Arbeit zu vollenden. Dies waren Frau Claudia Killaitis, Dokumentation und Statistik der Klinik für Chirurgie, welche mich bei der Arbeit mit SPSS unterstützt hat und Frau Heike Bludau, chirurgisches Archiv, die mir bei dem Heraussuchen der Akten half.

Nicht zuletzt möchte ich mich sehr bei meinen lieben Eltern Sonja und Eberhard bedanken. Sie haben mich zu jeder Zeit in allen meinen Bemühungen gefördert und immer wieder ermuntert. Meine Familie hat mir dieses Studium und die Entstehung dieser Doktorarbeit erst ermöglicht.

9 Lebenslauf und Ausbildungsgang

Persönliche Daten

Vor- und Zuname: Jonas Stephen Eberhard
Herdieckerhoff
Email: jonas.herdieckerhoff@medizin.uni-
luebeck.de
Geburtsdatum 10.12.1983
Geburtsort Hannover



Familie

Vater	Dr. theol. Eberhard Herdieckerhoff, Psychoanalytiker, Gutachter der KBV für Psychotherapie
Mutter	Sonja Herdieckerhoff geb. Philipp, Psychoanalytikerin, Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie
Bruder	Lukas Herdieckerhoff, Arzt
Bruder	Matthis Herdieckerhoff, Diplom Informatiker
Schwester	Martina Herdieckerhoff, Diplom Psychologin

Schulbildung

08.1990 - 08.1994	Grundschule Kestnerstrasse (Hannover)
08.1994 - 08.1996	Orientierungsstufe Luerstrasse (Hannover)
08.1996 - 06.2003	Kaiser Wilhelm- und Ratsgymnasium (Hannover)
24.06.2003	Abitur und Erhalt der allgemeinen deutschen Hochschulreife

Zivildienst

08.2003 - 05.2004 Tätigkeit als Rettungshelfer, Deutsches Rotes Kreuz

05.2004 Prüfung Rettungssanitäter

Hochschulstudium

08.2004 - 02.2005 Studium der Humanmedizin
Universität Louis Pasteur, Strasbourg, France

03.2005 - 08.2008 Vorklinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin
an der Universität des Saarlandes, Saarland

03.2008 1. Abschnitt der ärztlichen Staatsprüfung

10.2008 - 04.2012 Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an
der Universität zu Lübeck, Schleswig-Holstein

07.06.2012 2. Abschnitt der ärztlichen Staatsprüfung

25.06.2012 Approbation als Arzt

10 Referenzen

- 1 Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 54 Suppl 5, v1-16 (2005).
- 2 Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B und Kopp I: [S3-Guidelines "Exocrine pancreatic cancer" 2007]. *Z Gastroenterol* 45 (6), 487-523 (2007).
- 3 Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R und Neoptolemos JP: Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg* 91 (11), 1410-1427 (2004).
- 4 Aly EA und Johnson CD: Preoperative biliary drainage before resection in obstructive jaundice. *Digestive surgery* 18 (2), 84-89 (2001).
- 5 Andea A, Sarkar F und Adsay VN: Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 16 (10), 996-1006 (2003).
- 6 Annovazzi A, Peeters M, Maenhout A, Signore A, Dierckx R und Van De Wiele C: 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 125 (4), 1235-1245 (2003).
- 7 Aranha GV, Aaron JM und Shoup M: Critical analysis of a large series of pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 141 (6), 574-579; discussion 579-580 (2006).
- 8 Ardengh JC, Coelho N und Osvaldt AB: [Early pancreatic cancer: can the methods currently available identify this disease?]. *Arq Gastroenterol* 45 (2), 169-177 (2008).
- 9 Asensio JA, Petrone P, Roldan G, Kuncir E und Demetriades D: Pancreaticoduodenectomy: a rare procedure for the management of complex pancreaticoduodenal injuries. *J Am Coll Surg* 197 (6), 937-942 (2003).
- 10 Bang S, Chung HW, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD und Song SY: The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 40 (10), 923-929 (2006).
- 11 Barnett SA und Collier NA: Pancreaticoduodenectomy: does preoperative biliary drainage, method of pancreatic reconstruction or age influence perioperative outcome? A retrospective study of 104 consecutive cases. *ANZ J Surg* 76 (7), 563-568 (2006).
- 12 Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W und Buchler M: Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138 (1), 8-13 (2005).
- 13 Batzler W, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J und Wolf U: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends, 6. Aufl. Berlin (2008).

- 14 Berberat PO, Friess H, Kleeff J, Uhl W und Büchler MW: Prevention and treatment of complications in pancreatic cancer surgery. *Digestive surgery* 16 (4), 327-336 (1999).
- 15 Bhati CS, Kubal C, Sihag PK, Gupta AA, Jenav RK, Inston NG und Mehta JM: Effect of preoperative biliary drainage on outcome of classical pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 13 (8), 1240-1242 (2007).
- 16 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP und Talamonti MS: Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 110 (4), 738-744 (2007).
- 17 Bonin EA und Baron TH: Preoperative biliary stents in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18 (5), 621-629.
- 18 Braga M, Capretti G, Pecorelli N, Balzano G, Doglioni C, Ariotti R und Di Carlo V: A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery* 254 (5), 702-707; discussion 707-708.
- 19 Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V und Z'Graggen K: Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 87 (7), 883-889 (2000).
- 20 Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD und Von Hoff DD: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15 (6), 2403-2413 (1997).
- 21 Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ und Coleman J: Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *American journal of surgery* 161 (1), 120-124; discussion 124-125 (1991).
- 22 Cameron JL, Riall TS, Coleman J und Belcher KA: One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Annals of surgery* 244 (1), 10-15 (2006).
- 23 Chen J und Baithun SI: Morphological study of 391 cases of exocrine pancreatic tumours with special reference to the classification of exocrine pancreatic carcinoma. *J Pathol* 146 (1), 17-29 (1985).
- 24 Chinnery GE, Krige JE, Kotze UK, Navsaria P und Nicol A: Surgical management and outcome of civilian gunshot injuries to the pancreas. *Br J Surg* 99 Suppl 1, 140-148.
- 25 Choi YM, Cho EH, Lee KY, Ahn SI, Choi SK, Kim SJ, Hur YS, Cho YU, Hong KC, Shin SH, Kim KR und Woo ZH: Effect of preoperative biliary drainage on surgical results after pancreaticoduodenectomy in patients with distal common bile duct cancer: focused on the rate of decrease in serum bilirubin. *World J Gastroenterol* 14 (7), 1102-1107 (2008).
- 26 Chromik AM, Sulberg D, Belyaev O und Uhl W: [Technical aspects of pancreatoenteric anastomosis]. *Chirurg* 82 (1), 14-25.
- 27 Ciocirlan M und Ponchon T: Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 36 (2), 137-146 (2004).

- 28 Clarke DL, Thomson SR, Madiba TE und Sanyika C: Preoperative imaging of pancreatic cancer: a management-oriented approach. *J Am Coll Surg* 196 (1), 119-129 (2003).
- 29 Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, Strasberg S, Hanna S, Taylor B, Langer B und Gallinger S: Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg* 198 (5), 722-731 (2004).
- 30 Coates JM, Beal SH, Russo JE, Vanderveen KA, Chen SL, Bold RJ und Canter RJ: Negligible effect of selective preoperative biliary drainage on perioperative resuscitation, morbidity, and mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 144 (9), 841-847 (2009).
- 31 Cooperman AM: Pancreatic cancer: the bigger picture. *Surg Clin North Am* 81 (3), 557-574 (2001).
- 32 Cotton PB: Analysis of 59 ERCP lawsuits; mainly about indications. *Gastrointest Endosc* 63 (3), 378-382; quiz 464 (2006).
- 33 Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C und Nickl N: Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 37 (3), 383-393 (1991).
- 34 Cubilla AL und Fitzgerald PJ: Morphological patterns of primary nonendocrine human pancreas carcinoma. *Cancer Res* 35 (8), 2234-2248 (1975).
- 35 Dam H: The antihemorrhagic vitamin of the chick. *The Biochemical journal* 29 (6), 1273-1285 (1935).
- 36 Deutsche Krebsgesellschaft(Hrsg): Exokrines Pankreaskarzinom. In: *Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002. Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen*, 3. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag München Bern Wien New York, S. 231-239, (2002).
- 37 Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Knaebel HP und Büchler MW: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (5), CD006053.
- 38 Diener MK, Heukafer C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW und Knaebel HP: Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (2), CD006053 (2008).
- 39 Diener MK, Knaebel HP, Heukafer C, Antes G, Büchler MW und Seiler CM: A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Annals of surgery* 245 (2), 187-200 (2007).
- 40 DiMagno EP, Reber HA und Tempero MA: AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 117 (6), 1464-1484 (1999).

- 41 Doll R, Peto R, Boreham J und Sutherland I: Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer* 92 (3), 426-429 (2005).
- 42 Doll R, Peto R, Boreham J und Sutherland I: Mortality in relation to alcohol consumption: a prospective study among male British doctors. *Int J Epidemiol* 34 (1), 199-204 (2005).
- 43 Duraker N, Hot S, Polat Y, Hobek A, Gencler N und Urhan N: CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *Journal of surgical oncology* 95 (2), 142-147 (2007).
- 44 Eeson G, Chang N, McGahan CE, Khurshed F, Buczkowski AK, Scudamore CH, Warnock GL und Chung SW: Determination of factors predictive of outcome for patients undergoing a pancreaticoduodenectomy of pancreatic head ductal adenocarcinomas. *HPB (Oxford)* 14 (5), 310-316.
- 45 Erkan M, Kleeff J, Reiser C, Hinz U, Esposito I, Friess H und Büchler MW: Preoperative acute pancreatitis in periampullary tumors: implications for surgical management. *Digestion* 75 (2-3), 165-171 (2007).
- 46 Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, Kuipers EJ, Coene PP, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijn JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM und Gouma DJ: Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Annals of surgery* 252 (5), 840-849.
- 47 Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P und Büchler MW: Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 15 (6), 1651-1660 (2008).
- 48 Falk RT, Pickle LW, Fontham ET, Correa P, Morse A, Chen V und Fraumeni JJ, Jr.: Occupation and pancreatic cancer risk in Louisiana. *Am J Ind Med* 18 (5), 565-576 (1990).
- 49 Finks JF, Osborne NH und Birkmeyer JD: Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med* 364 (22), 2128-2137.
- 50 Fischer U, Vosschenrich R, Horstmann O, Becker H, Salamat B, Baum F und Grabbe E: Preoperative local MRI-staging of patients with a suspected pancreatic mass. *Eur Radiol* 12 (2), 296-303 (2002).
- 51 Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M und Brennan MF: Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Annals of surgery* 242 (4), 540-544; discussion 544-547 (2005).
- 52 Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD und Pheley AM: Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 335 (13), 909-918 (1996).
- 53 Freeny PC: Pancreatic carcinoma: imaging update 2001. *Dig Dis* 19 (1), 37-46 (2001).
- 54 Friess H, Kleeff J, Fischer L, Müller M und Büchler MW: [Surgical standard therapy for cancer of the pancreas]. *Chirurg* 74 (3), 183-190 (2003).

- 55 Gaa J, Fingerle AA, Holzapfel K und Rummeny EJ: [MRI for malignant pancreatic tumors]. *Radiologe* 49 (2), 124-130 (2009).
- 56 Gentilello LM, Cortes V, Buechter KJ, Gomez GA, Castro M und Zeppa R: Whipple procedure for trauma: is duct ligation a safe alternative to pancreaticojejunostomy? *J Trauma* 31 (5), 661-667; discussion 667-668 (1991).
- 57 Glanemann M, Bahra M und Neuhaus P: [Pylorus-preserving pancreatic head resection: a new standard for tumors]. *Chirurg* 79 (12), 1107-1114 (2008).
- 58 Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, Wolfgang CL, Choti MA, Herman JM, Schulick RD und Pawlik TM: Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? *Cancer* 110 (11), 2484-2492 (2007).
- 59 Gorard DA: Preoperative drainage in pancreatic cancer. *N Engl J Med* 362 (14), 1344-1345; author reply 1345.
- 60 Goyal V, Mehta JM und Jenaw RK: Does preoperative biliary stenting affect the outcome of pancreaticoduodenectomy? *Indian J Gastroenterol* 22 (5), 164-165 (2003).
- 61 Greenlee RT, Murray T, Bolden S und Wingo PA: Cancer statistics, 2000. *CA: a cancer journal for clinicians* 50 (1), 7-33 (2000).
- 62 Grenacher L und Klauss M: [Computed tomography of pancreatic tumors]. *Radiologe* 49 (2), 107-123 (2009).
- 63 Grenacher L, Klauss M, Dukic L, Delorme S, Knaebel HP, Dux M, Kauczor HU, Büchler MW, Kauffmann GW und Richter GM: [Diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: MRI versus multislice-CT -- a prospective study]. *Rofo* 176 (11), 1624-1633 (2004).
- 64 Gress F, Gottlieb K, Sherman S und Lehman G: Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 134 (6), 459-464 (2001).
- 65 Grobmyer SR, Kooby DA, Hochwald SN und Blumgart LH: Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection (*Br J Surg* 2009; 96: 741-750). *Br J Surg* 97 (1), 134; author reply 134-135.
- 66 Gudjonsson B: Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting. *J Am Coll Surg* 181 (6), 483-503 (1995).
- 67 Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, Buchler MW und Werner J: Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Annals of surgery* 254 (2), 311-319.
- 68 Hidalgo M: Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 362 (17), 1605-1617.
- 69 Hoem D und Viste A: Improving survival following surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma--a ten-year experience. *Eur J Surg Oncol* 38 (3), 245-251.

- 70 Hruban RH, Wilentz RE und Kern SE: Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol* 156 (6), 1821-1825 (2000).
- 71 <http://ops.icd-code.de/ops/code/5-524.html>: (02.08.2012 12:19 Uhr).
- 72 <http://www.dgav.de/>: (26.06.2012 12:36 Uhr).
- 73 <http://www.gekid.de/>: (01.04.2011 17:32 Uhr).
- 74 <http://www.krebsregister-sh.de/>: (17.06.2011 16:53 Uhr).
- 75 Ito Y, Kenmochi T, Irino T, Egawa T, Hayashi S, Nagashima A und Kitagawa Y: The impact of surgical outcome after pancreaticoduodenectomy in elderly patients. *World J Surg Oncol* 9, 102.
- 76 Jain M, Howe GR, St Louis P und Miller AB: Coffee and alcohol as determinants of risk of pancreas cancer: a case-control study from Toronto. *Int J Cancer* 47 (3), 384-389 (1991).
- 77 Jemal A, Siegel R, Xu J und Ward E: Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians* 60 (5), 277-300.
- 78 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ und Thun MJ: Cancer statistics, 2004. *CA: a cancer journal for clinicians* 54 (1), 8-29 (2004).
- 79 Kalra MK, Maher MM, Boland GW, Saini S und Fischman AJ: Correlation of positron emission tomography and CT in evaluating pancreatic tumors: technical and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 181 (2), 387-393 (2003).
- 80 Kalra MK, Maher MM, Mueller PR und Saini S: State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasms. *The British journal of radiology* 76 (912), 857-865 (2003).
- 81 Kennedy EP, Rosato EL und Yeo CJ: Preoperative drainage in pancreatic cancer. *N Engl J Med* 362 (14), 1344; author reply 1345.
- 82 Kerr SE, Kahaleh M, LeGallo RD und Stelow EB: Death after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: findings at autopsy. *Hum Pathol* 41 (8), 1138-1144.
- 83 Khaled YS, Ammori MB, Sharif HI und Ammori BJ: Simultaneous laparoscopic subtotal colectomy and pancreaticoduodenectomy for colonic FAP and ampullary cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 22 (2), e79-82.
- 84 Kim DK, Hindenburg AA, Sharma SK, Suk CH, Gress FG, Staszewski H, Grendell JH und Reed WP: Is pylorospasm a cause of delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg Oncol* 12 (3), 222-227 (2005).
- 85 Kimchi ET, Nikfarjam M, Gusani NJ, Avella DM und Staveley-O'Carroll KF: Combined pancreaticoduodenectomy and extended right hemicolectomy: outcomes and indications. *HPB (Oxford)* 11 (7), 559-564 (2009).
- 86 Klauss M, Schobinger M, Wolf I, Werner J, Meinzer HP, Kauczor HU und Grenacher L: Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic carcinoma using multidetector CT: initial results. *World J Gastroenterol* 15 (46), 5827-5832 (2009).

- 87 Kleespies A, Albertsmeier M, Obeidat F, Seeliger H, Jauch KW und Bruns CJ: The challenge of pancreatic anastomosis. *Langenbecks Arch Surg* 393 (4), 459-471 (2008).
- 88 Kleespies A, Rentsch M, Seeliger H, Albertsmeier M, Jauch KW und Bruns CJ: Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection. *Br J Surg* 96 (7), 741-750 (2009).
- 89 Koukoutsis I, Tamijmarane A, Bellagamba R, Bramhall S, Buckels J und Mirza D: The impact of splenectomy on outcomes after distal and total pancreatectomy. *World J Surg Oncol* 5, 61 (2007).
- 90 Kudo Y, Kamisawa T, Anjiki H, Takuma K und Egawa N: Incidence of and risk factors for developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 58 (106), 609-611.
- 91 Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, ten Kate FJ, Offerhaus GJ, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H und Gouma DJ: Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 40 (4), 549-558 (2004).
- 92 Landsteiner K: [Agglutination phenomena of normal human blood]. *Wiener klinische Wochenschrift* 113 (20-21), 768-769 (2001).
- 93 Lillemoe KD: Current management of pancreatic carcinoma. *Annals of surgery* 221 (2), 133-148 (1995).
- 94 Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, Pitt HA und Yeo CJ: Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Annals of surgery* 230 (3), 322-328; discussion 328-330 (1999).
- 95 Lin PW und Lin YJ: Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 86 (5), 603-607 (1999).
- 96 Lowenfels AB: Chronic pancreatitis, pancreatic cancer, alcohol, and smoking. *Gastroenterology* 87 (3), 744-745 (1984).
- 97 Lowenfels AB und Maisonneuve P: Risk factors for pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 95 (4), 649-656 (2005).
- 98 Lowenfels AB und Maisonneuve P: Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20 (2), 197-209 (2006).
- 99 Luttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B und Kloppel G: The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol* 191 (2), 154-161 (2000).
- 100 Lutz MP und Pourebrahim S: [Pancreatic carcinoma]. *Internist (Berl)* 49 (9), 1079-1086; quiz 1087 (2008).
- 101 Ma JP, Chen CQ, Cai SR, Shi HP, He YL und Zhan WH: [Comparison of nutritional status between pancreaticojejunostomy and pancreaticogastrostomy following pancreaticoduodenectomy]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 15 (5), 457-459.

- 102 Martignoni ME, Wagner M, Krahenbuhl L, Redaelli CA, Friess H und Büchler MW: Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy. *American journal of surgery* 181 (1), 52-59; discussion 87 (2001).
- 103 Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP und Conte D: Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 14 (35), 5377-5384 (2008).
- 104 Melis M, Marcon F, Masi A, Sarpel U, Miller G, Moore H, Cohen S, Berman R, Pachter HL und Newman E: Effect of intra-operative fluid volume on peri-operative outcomes after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Journal of surgical oncology* 105 (1), 81-84.
- 105 Menges M, Lerch MM und Zeitz M: The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 52 (1), 74-77 (2000).
- 106 Mishra PK, Saluja SS, Gupta M, Rajalingam R und Pattnaik P: Blumgart's technique of pancreaticojejunostomy: an appraisal. *Digestive surgery* 28 (4), 281-287.
- 107 Moriya T, Clark CJ, Kirihaara Y, Kendrick ML, Reid Lombardo KM, Que FG und Farnell MB: Stenting and the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 147 (1), 35-40.
- 108 Morris-Stiff G, Tamijmarane A, Tan YM, Shapey I, Bhati C, Mayer AD, Buckels JA, Bramhall SR und Mirza DF: Pre-operative stenting is associated with a higher prevalence of post-operative complications following pancreatoduodenectomy. *Int J Surg* 9 (2), 145-149.
- 109 Muller SA, Hartel M, Mehrabi A, Welsch T, Martin DJ, Hinz U, Schmied BM und Büchler MW: Vascular resection in pancreatic cancer surgery: survival determinants. *J Gastrointest Surg* 13 (4), 784-792 (2009).
- 110 Murakami K: FDG-PET for hepatobiliary and pancreatic cancer: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2 (5), 229-236.
- 111 Nagai H, Ohki J, Kondo Y, Yasuda T, Kasahara K und Kanazawa K: Pancreatoduodenectomy with preservation of the pylorus and gastroduodenal artery. *Annals of surgery* 223 (2), 194-198 (1996).
- 112 Nagino M, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Yoshikawa T, Ohta T, Kimura F, Ohta T, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H und Miura F: Preoperative biliary drainage for biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15 (1), 25-30 (2008).
- 113 Nehls O, Gregor M und Klump B: Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease* 24 (2), 139-154 (2004).
- 114 Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Begger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H und Büchler MW: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 358 (9293), 1576-1585 (2001).

- 115 Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, Bassi C, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Buckels J, Deakin M, Adab FA, Sutton R, Imrie C, Ihse I, Tihanyi T, Olah A, Pedrazzoli S, Spooner D, Kerr DJ, Friess H und Büchler MW: Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Annals of surgery* 234 (6), 758-768 (2001).
- 116 Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, Bassi C, Ghaneh P, Owen E, Moore M, Padbury R, Doi R, Smith D und Büchler MW: Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 100 (2), 246-250 (2009).
- 117 Nino-Murcia M, Jeffrey RB, Jr., Beaulieu CF, Li KC und Rubin GD: Multidetector CT of the pancreas and bile duct system: value of curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol* 176 (3), 689-693 (2001).
- 118 Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B und Riess H: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama* 297 (3), 267-277 (2007).
- 119 Orfanidis NT, Loren DE, Santos C, Kennedy EP, Siddiqui AA, Lavu H, Yeo CJ und Kowalski TE: Extended follow-up and outcomes of patients undergoing pancreaticoduodenectomy for nonmalignant disease. *J Gastrointest Surg* 16 (1), 80-87; discussion 87-88.
- 120 Orlando LA, Kulasingam SL und Matchar DB: Meta-analysis: the detection of pancreatic malignancy with positron emission tomography. *Aliment Pharmacol Ther* 20 (10), 1063-1070 (2004).
- 121 Pakzad F, Groves AM und Ell PJ: The role of positron emission tomography in the management of pancreatic cancer. *Semin Nucl Med* 36 (3), 248-256 (2006).
- 122 Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Lytras D und Dervenis C: Delayed gastric emptying is associated with pylorus-preserving but not classical Whipple pancreaticoduodenectomy: a review of the literature and critical reappraisal of the implicated pathomechanism. *World J Gastroenterol* 12 (37), 5951-5958 (2006).
- 123 Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS, Sastre B und Arnaud JP: External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Annals of surgery* 253 (5), 879-885.
- 124 Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J und Smith PG: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 34 (6), 585-612 (1976).
- 125 Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J und Smith PG: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 35 (1), 1-39 (1977).

- 126 Pieper-Bigelow C, Strocchi A und Levitt MD: Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 19 (4), 793-810 (1990).
- 127 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng KK, Yuen WK, Yeung C und Wong J: External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Annals of surgery* 246 (3), 425-433; discussion 433-425 (2007).
- 128 Rabenstein T, Schneider HT, Hahn EG und Ell C: 25 years of endoscopic sphincterotomy in Erlangen: assessment of the experience in 3498 patients. *Endoscopy* 30 (9), A194-201 (1998).
- 129 Radeleff BA, Lopez-Benitez R, Hallscheidt P, Grenacher L, Libicher M, Richter GM und Kauffmann GW: [Treatment of malignant biliary obstructions via the percutaneous approach]. *Radiologe* 45 (11), 1020-1030 (2005).
- 130 Rasmussen IC, Dahlstrand U, Sandblom G, Eriksson LG und Nyman R: Fractures of self-expanding metallic stents in periampullary malignant biliary obstruction. *Acta Radiol* 50 (7), 730-737 (2009).
- 131 Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, Hwang R, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PW und Evans DB: Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Annals of surgery* 246 (1), 52-60 (2007).
- 132 Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, Benson AB, Macdonald JS, Kudrimoti MR, Fromm ML, Haddock MG, Schaefer P, Willett CG und Rich TA: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *Jama* 299 (9), 1019-1026 (2008).
- 133 Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Koch WM und Samet JM: The American Society of Anesthesiologists' class as a comorbidity index in a cohort of head and neck cancer surgical patients. *Head Neck* 23 (11), 985-994 (2001).
- 134 Reske SN: [PET and PET-CT of malignant tumors of the exocrine pancreas]. *Radiologe* 49 (2), 131-136 (2009).
- 135 Reske SN und Kotzerke J: FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 28 (11), 1707-1723 (2001).
- 136 Richter A, Niedgerthmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S und Trede M: Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 27 (3), 324-329 (2003).
- 137 Rieber A, Tomczak R, Nussle K, Klaus H und Brambs HJ: MRI with mangafodipir trisodium in the detection of pancreatic tumours: comparison with helical CT. *The British journal of radiology* 73 (875), 1165-1169 (2000).
- 138 Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U und Hopt UT: Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 10 (8), 1106-1115 (2006).

- 139 Romijn MG, Stoker J, van Eijck CH, van Muiswinkel JM, Torres CG und Lameris JS: MRI with mangafodipir trisodium in the detection and staging of pancreatic cancer. *J Magn Reson Imaging* 12 (2), 261-268 (2000).
- 140 Rückert F, Distler M, Hoffmann S, Hoffmann D, Pilarsky C, Dobrowolski F, Saeger HD und Grutzmann R: Quality of life in patients after pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 15 (7), 1143-1150.
- 141 Schlieman MG, Ho HS und Bold RJ: Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 138 (9), 951-955; discussion 955-956 (2003).
- 142 Schmidt CM, Choi J, Powell ES, Yiannoutsos CT, Zyromski NJ, Nakeeb A, Pitt HA, Wiebke EA, Madura JA und Lillemoe KD: Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes. *HPB Surg* 2009, 404520 (2009).
- 143 Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, Baumgardner JA, Cummings OW, Jacobson LE, Broadie TA, Canal DF, Goulet RJ, Jr., Curie EA, Cardenes H, Watkins JM, Loehrer PJ, Lillemoe KD und Madura JA: Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg* 139 (7), 718-725; discussion 725-717 (2004).
- 144 Schnelldorfer T, Adams DB, Warshaw AL, Lillemoe KD und Sarr MG: Forgotten pioneers of pancreatic surgery: beyond the favorite few. *Annals of surgery* 247 (1), 191-202 (2008).
- 145 Schnelldorfer T, Lewin DN und Adams DB: Do preoperative pancreatic stents increase operative morbidity for chronic pancreatitis? *Hepato-gastroenterology* 52 (66), 1878-1882 (2005).
- 146 Schnelldorfer T und Sarr MG: Alessandro Codivilla and the first pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 144 (12), 1179-1184 (2009).
- 147 Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, Gullerud RE, Donohue JH, Nagorney DM und Farnell MB: Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Annals of surgery* 247 (3), 456-462 (2008).
- 148 Schwarz RE, Harrison LE, Conlon KC, Klimstra DS und Brennan MF: The impact of splenectomy on outcomes after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 188 (5), 516-521 (1999).
- 149 Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, Friess H und Büchler MW: Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 92 (5), 547-556 (2005).
- 150 Seiler CA, Wagner M, Schaller B, Sadowski C, Kulli C und Büchler MW: [Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomized study]. *Swiss Surg* 6 (5), 275-282 (2000).
- 151 Sener SF, Fremgen A, Menck HR und Winchester DP: Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 189 (1), 1-7 (1999).

- 152 Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H und Gouma DJ: A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Annals of surgery* 236 (1), 17-27 (2002).
- 153 Sharpe JP, Magnotti LJ, Weinberg JA, Zarzaur BL, Stickley SM, Scott SE, Fabian TC und Croce MA: Impact of a defined management algorithm on outcome after traumatic pancreatic injury. *J Trauma Acute Care Surg* 72 (1), 100-105.
- 154 Shimura T, Morinaga N, Suzuki H, Araki K, Kobayashi T, Koyama Y, Yashima R, Shibata M, Takenoshita S und Kuwano H: Description of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in elderly patients. *Hepato-gastroenterology* 59 (115), 903-906.
- 155 Shoup M, Conlon KC, Klimstra D und Brennan MF: Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg* 7 (8), 946-952; discussion 952 (2003).
- 156 Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, Schmidt J, Friess H und Büchler MW: Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 14 (1), 118-127 (2007).
- 157 Silverman DT, Brown LM, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Swanson GM, Hayes RB, Greenberg RS, Benichou J und et al.: Alcohol and pancreatic cancer in blacks and whites in the United States. *Cancer Res* 55 (21), 4899-4905 (1995).
- 158 Singal AK, Ross WA, Guturu P, Varadhachary GR, Javle M, Jaganmohan SR, Raju RP, Fleming JB, Raju GS, Kuo YF und Lee JH: Self-expanding metal stents for biliary drainage in patients with resectable pancreatic cancer: single-center experience with 79 cases. *Dig Dis Sci* 56 (12), 3678-3684.
- 159 Smith RA, Dajani K, Dodd S, Whelan P, Raraty M, Sutton R, Campbell F, Neoptolemos JP und Ghaneh P: Preoperative resolution of jaundice following biliary stenting predicts more favourable early survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 15 (11), 3138-3146 (2008).
- 160 Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH und Lillemoe KD: Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 4 (6), 567-579 (2000).
- 161 Spanknebel K und Conlon KC: Advances in the surgical management of pancreatic cancer. *Cancer J* 7 (4), 312-323 (2001).
- 162 Specht G und Stinshoff K: [Walther Kausch (1867-1928) and his significance in pancreatic surgery]. *Zentralbl Chir* 126 (6), 479-481 (2001).
- 163 Speer AG, Thursfield VJ, Torn-Broers Y und Jefford M: Pancreatic cancer: surgical management and outcomes after 6 years of follow-up. *Med J Aust* 196 (8), 511-515.
- 164 Standop J, Glowka T, Schmitz V, Schaefer N, Hirner A und Kalff JC: Emergency Kausch-Whipple procedure: indications and experiences. *Pancreas* 39 (2), 156-159.
- 165 Stintzing S, Herold C, Hahn EG und Boxberger F: [CA 19-9 in the differential diagnosis of pancreatic lesions]. *Internist (Berl)* 49 (2), 225-227 (2008).

- 166 Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H und Neoptolemos JP: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92 (8), 1372-1381 (2005).
- 167 Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, Jaques DP, Conlon KC und Brennan MF: An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 196 (6), 954-964 (2003).
- 168 Strobel K, Heinrich S, Bhure U, Soyka J, Veit-Haibach P, Pestalozzi BC, Clavien PA und Hany TF: Contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *J Nucl Med* 49 (9), 1408-1413 (2008).
- 169 Sulpice L, Rayar M, D'Halluin PN, Harnoy Y, Merdrignac A, Bretagne JF, Meunier B und Boudjema K: Impact of age over 75 years on outcomes after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res.*
- 170 Tajima Y, Kuroki T, Tsuneoka N, Adachi T, Kosaka T, Okamoto T, Takatsuki M, Eguchi S und Kanematsu T: Anatomy-specific pancreatic stump management to reduce the risk of pancreatic fistula after pancreatic head resection. *World J Surg* 33 (10), 2166-2176 (2009).
- 171 Takakura K, Sumiyama K, Munakata K, Ashida H, Arihiro S, Kakutani H und Tajiri H: Clinical usefulness of diffusion-weighted MR imaging for detection of pancreatic cancer: comparison with enhanced multidetector-row CT. *Abdom Imaging.*
- 172 Tamm EP, Silverman PM, Charnsangavej C und Evans DB: Diagnosis, staging, and surveillance of pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 180 (5), 1311-1323 (2003).
- 173 Toomey P, Hernandez J, Golkar F, Ross S, Luberic K und Rosemurgy A: Pancreatic adenocarcinoma: complete tumor extirpation improves survival benefit despite larger tumors for patients who undergo distal pancreatectomy and splenectomy. *J Gastrointest Surg* 16 (2), 376-381.
- 174 Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P und Jeekel H: Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Annals of surgery* 240 (5), 738-745 (2004).
- 175 Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O und Henriksen M: Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals. *Endoscopy* 31 (2), 125-130 (1999).
- 176 Traverso LW und Longmire WP, Jr.: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics* 146 (6), 959-962 (1978).
- 177 Tsujino T, Isayama H und Koike K: Preoperative drainage in pancreatic cancer. *N Engl J Med* 362 (14), 1343-1344; author reply 1346.
- 178 Tuech JJ, Pessaux P, Regenet N, Bergamaschi R und Arnaud JP: Emergency pancreaticoduodenectomy with delayed reconstruction for bleeding: a life saving procedure. *Int J Pancreatol* 29 (1), 59-62 (2001).

- 179 van der Gaag NA, de Castro SM, Rauws EA, Bruno MJ, van Eijck CH, Kuipers EJ, Gerritsen JJ, Rutten JP, Greve JW, Hesselink EJ, Klinkenbijn JH, Rinkes IH, Boerma D, Bonsing BA, van Laarhoven CJ, Kubben FJ, van der Harst E, Sosef MN, Bosscha K, de Hingh IH, Th de Wit L, van Delden OM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM und Gouma DJ: Preoperative biliary drainage for periampullary tumors causing obstructive jaundice; DRainage vs. (direct) OPeration (DROP-trial). *BMC surgery* 7, 3 (2007).
- 180 van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM und Gouma DJ: Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *J Gastrointest Surg* 13 (4), 814-820 (2009).
- 181 van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijn JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM und Gouma DJ: Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 362 (2), 129-137.
- 182 van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, Yeo CJ, Lillemoe KD, Cameron JL, Offerhaus GJ, Hicks JL, Wilentz RE, Goggins MG, De Marzo AM, Hruban RH und Maitra A: Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 161 (5), 1541-1547 (2002).
- 183 Velanovich V, Kheibek T und Khan M: Relationship of postoperative complications from preoperative biliary stents after pancreaticoduodenectomy. A new cohort analysis and meta-analysis of modern studies. *Jop* 10 (1), 24-29 (2009).
- 184 Verbeke CS und Menon KV: Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 11 (4), 282-289 (2009).
- 185 Vitellas KM, Keogan MT, Spritzer CE und Nelson RC: MR cholangiopancreatography of bile and pancreatic duct abnormalities with emphasis on the single-shot fast spin-echo technique. *Radiographics* 20 (4), 939-957; quiz 1107-1108, 1112 (2000).
- 186 Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H und Büchler MW: Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 91 (5), 586-594 (2004).
- 187 Wang CC und Kao JH: Preoperative drainage in pancreatic cancer. *N Engl J Med* 362 (14), 1343; author reply 1345.
- 188 Warner RR: Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 128 (6), 1668-1684 (2005).
- 189 Watanabe M, Usui S, Kajiwara H, Nakamura M, Sumiyama Y, Takada T und Nagakawa T: Current pancreatogastrointestinal anastomotic methods: results of a Japanese survey of 3109 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 11 (1), 25-33 (2004).
- 190 Weil R: Landmark article, Jan 30, 1915. Sodium citrate in the transfusion of blood. By Richard Weil. *Jama* 250 (14), 1901-1904 (1983).
- 191 Weitz J, Koch M, Kleeff J, Muller MW, Schmidt J, Friess H und Büchler MW: [Kausch-Whipple pancreaticoduodenectomy. Technique and results]. *Chirurg* 75 (11), 1113-1119 (2004).

- 192 Wenger FA, Jacobi CA, Haubold K, Zieren HU und Muller JM: [Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective randomized study: pancreatoduodenectomy or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy]. *Chirurg* 70 (12), 1454-1459 (1999).
- 193 Wente MN, Shrikhande SV, Muller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H und Büchler MW: Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *American journal of surgery* 193 (2), 171-183 (2007).
- 194 Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ und Buchler MW: Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 142 (1), 20-25 (2007).
- 195 Whipple AO: The Use of Silk in the Repair of Clean Wounds. *Annals of surgery* 98 (4), 662-671 (1933).
- 196 Whipple AO: The Rationale of Radical Surgery for Cancer of the Pancreas and Ampullary Region. *Annals of surgery* 114 (4), 612-615 (1941).
- 197 Whipple AO, Parsons WB und Mullins CR: Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Annals of surgery* 102 (4), 763-779 (1935).
- 198 Wiersema MJ: Identifying contraindications to resection in patients with pancreatic carcinoma: the role of endoscopic ultrasound. *Can J Gastroenterol* 16 (2), 109-114 (2002).
- 199 Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, McCarthy DM, Parsons JL, Yeo CJ, Kern SE und Hruban RH: Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 60 (7), 2002-2006 (2000).
- 200 Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, Hodgins MB, Sauter PK, Hruban RH, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Lillemoe KD und Yeo CJ: 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 10 (9), 1199-1210; discussion 1210-1191 (2006).
- 201 Winter TC, Ager JD, Nghiem HV, Hill RS, Harrison SD und Freeny PC: Upper gastrointestinal tract and abdomen: water as an orally administered contrast agent for helical CT. *Radiology* 201 (2), 365-370 (1996).
- 202 Wittekind C und Meyer H: TNM Klassifikation maligner Tumoren 7. Aufl., 122-125, Wiley-VCH, Weinheim (2010).
- 203 Wittekind C, Sobin L und Klimpfinger: Tumoren des Verdauungstraktes in TNM Atlas, 5. Aufl., 140-154, Springer Heidelberg (2005).
- 204 Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA und Chari ST: Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 106 (12), 2192-2199.

- 205 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA und Hruban RH: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Annals of surgery* 236 (3), 355-366; discussion 366-358 (2002).
- 206 Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Coleman J, Sauter PK, Hruban RH, Pitt HA und Lillemoe KD: Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Annals of surgery* 229 (5), 613-622; discussion 622-614 (1999).
- 207 Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB und Abrams RA: Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Annals of surgery* 226 (3), 248-257; discussion 257-260 (1997).
- 208 Zhang WJ, Han SL, Jiang FZ, Zhu HL, Ye BL, Ke QH und Fang Y: [Factors influencing the long-term survival in pancreatic carcinoma patients after radical resection]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 30 (11), 870-872 (2008).
- 209 Zheng Z, Xiang G, Tan C, Zhang H, Liu B, Gong J, Mai G und Liu X: Pancreaticoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection for the treatment of chronic pancreatitis. *Pancreas* 41 (1), 147-152.
- 210 Zhou L, Liu J und Luo F: Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 12 (8), 1175-1181 (2006).
- 211 Zippel R (ed), Palliative Therapiemaßnahmen – Best supportive Care In: Birth M , Ittel T, Pereira P: Hepatobiliäre und Pankreastumoren, 1. Aufl., 457 - 471, Springer, Berlin (2010).