

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Chirurgische Klinik I
Direktor: Professor Dr. med. C.-T. Germer
Molekulare Onkoimmunologie
Leiterin: Prof. Dr. A.-M. Waaga-Gasser

Untersuchungen zu prognoserelevanten Faktoren beim exokrinen Pankreaskarzinom –
Eine retrospektive Patientenanalyse an der
Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg von 1990 bis 2004

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Melanie Becker
aus Laufach

Würzburg, Januar 2011

Inhaltsverzeichnis

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Gasser

Koreferent: Prof. Dr. med. M. Scheurlen

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.2012

Die Promovendin ist Ärztin

	Seite
1. Einleitung.....	1
1.1. Epidemiologie des exokrinen Pankreaskarzinoms.....	1
1.2. Klinische Diagnostik.....	2
1.3. Anatomische Aspekte.....	5
1.4. Therapeutisches Vorgehen.....	6
1.5. Risikofaktoren.....	8
1.6. Tumornachsorge.....	9
2. Fragestellungen.....	10
3. Material und Methoden.....	11
3.1. Patientengut.....	11
3.2. Tumorlokalisation.....	11
3.3. TNM-Klassifikation und UICC-Stadien.....	12
3.4. Histologischer Differenzierungsgrad.....	15
3.5. Die Serumentumormarker CEA und CA19-9.....	15
3.6. Operationsindikation und -ausmaß	15
3.7. Komplikationsfaktor postoperative Infektion.....	16
3.8. Erfassung der Überlebenszeit.....	16
3.9. Statistische Methoden.....	17
4. Ergebnisse.....	18
4.1. Deskriptive Statistik.....	18
4.1.1. Geschlecht und Alter.....	18
4.1.2. Erstsymptome.....	19
4.1.3. TNM-Klassifikation und UICC-Stadien.....	20
4.1.4. Histologische Differenzierung und Tumorgraduierung.....	22
4.1.5. Die Serumentumormarker CEA und CA19-9.....	23
4.1.6. Gefäßinfiltration, Perineuralscheidenbefall und Lymphangiosis carcinomatosa.....	25
4.1.7. Operative Therapie.....	25
4.2. Patientenüberleben.....	28
4.2.1. Gesamtes mittleres Überleben.....	28
4.2.2. Prognoserelevante Faktoren.....	29
4.2.3. Prognoserelevante Faktoren R0-resezierter Patienten.....	34
4.3. Auftreten eines Tumorrezidivs nach R0-Resektion.....	38

Inhaltsverzeichnis

5. Beantwortung der Fragestellungen.....	40
6. Diskussion.....	43
7. Zusammenfassung.....	53
8. Literaturverzeichnis.....	55
9. Anhang.....	66

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des exokrinen Pankreaskarzinoms

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2003 wegen bösartiger Neubildungen des Pankreas bundesweit knapp 40.000 Patienten vollstationär behandelt. Die Inzidenz dieser Erkrankung ist von 1994 bis zum Jahr 2003 insgesamt um 50% gestiegen. (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2005) Im Jahr 2007 waren es 43.000 Patienten, die aufgrund einer bösartigen Pankreasneoplasie stationär behandelt wurden. (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2009) Flook et al. beschrieben 2009 für Kanada etwa 10 Neudiagnosen/100.000 Einwohnern im Jahr. Bei weltweit 170.000 Neuerkrankungen jährlich entspricht dies nur etwa 2,1% aller Krebsarten. Mit 2,4% ist die Inzidenz, wie sie von Pantalone et al. im Jahre 2001 angegeben wurde, im Vergleich zu anderen Tumoren relativ niedrig. In 80-85% der Fälle handelt es sich bei den Pankreaskarzinomen um duktale Adenokarzinome (Cascinu et al., 2009), weshalb sich die Auswertungen zum Tumorstadium und ihrer Graduierung in der Literatur, wie auch in vorliegender Arbeit, in der Regel auf diesen histologischen Typ beziehen.

Das Pankreaskarzinom ist trotz der niedrigen Inzidenz die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache in der westlichen Welt nach dem Bronchialkarzinom, dem Kolonkarzinom und dem Mammakarzinom. (Eskelinen et al., 1999; Lee et al., 2009) Nach Friess et al. (2003) sterben dabei jährlich etwa 150.000 Patienten weltweit am Pankreaskarzinom, in Europa sind es 65.000 Patienten jährlich. (Cascinu et al., 2009) Die Mortalitätsrate wird für das Pankreaskarzinom mit 95% angegeben (Cascinu et al., 2009) und zeigt sich dabei geografisch abhängig. Eine hohe Rate findet man in Dänemark, Schweden, Finnland und Island, während die Mortalitätsrate in Südeuropa und Asien niedriger ist. (Tominaga et al., 1998)

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach Einschätzung des *Surveillance Epidemiology and End Results Program* bei nur 4% und ist damit die niedrigste unter allen Krebsarten. (Gloeckler Ries et al., 2003) Die Ursache für die außerordentlich schlechte Prognose der Erkrankung liegt in erster Linie in der meist sehr späten Diagnose begründet. Es kommt zu einer durchschnittlichen Diagnoseverzögerung von 4 Monaten

mit einer Spannbreite von 2-18 Monaten. (Mossa et al., 1981) Auch Boadas et al. (2000) beschreiben eine ähnliche Zeitspanne mit 3 +/- 15,7 Monaten.

Weniger als 20% werden im Stadium eines resezierbaren Befundes diagnostiziert. (DiMagno et al., 1999; Freitas et al., 2009) Auch aktuell beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion jedoch nur selten mehr als 10%. (Ferrone et al., 2008)

1.2. Klinische Diagnostik

Zum Zeitpunkt der Diagnose ist der Primärtumor meist größer als 2 cm und damit mit heutigen bildgebenden Verfahren darzustellen. Die Differenzierung zwischen Veränderungen im Rahmen einer chronischen Pankreatitis und einem Malignom ist jedoch oft schwierig. (Carter et al., 1992; Ardengh et al., 2007) Der Computertomografie, Endosonografie und ERCP wird unter den diagnostischen Verfahren seit mehreren Jahren bereits die beste Treffsicherheit zugeschrieben. (Wiersema et al., 1993; McSweeney et al., 2010) In den meisten Fällen geht die diagnostische Abfolge ausgehend von einer transabdominellen Sonografie hin zu CT oder MRT. Wenn es um die Frage der Pankreasgangdarstellung geht, kommen schließlich ERCP oder MRCP zum Einsatz. Die Computertomografie mit oraler und intravenöser Kontrastmittelapplikation gilt als Standarduntersuchung für die präoperative Einschätzung des Tumorgeschehens (*Staging*), da hiermit nicht nur der Primärtumor, sondern auch Lymphknoten, Gefäße und mögliche Lebermetastasen beurteilt werden können. (Kopka et al., 1995; Hidajat et al., 1995; Cascinu et al., 2009; McSweeney, 2010) Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Computertomografie im Hinblick auf eine Beurteilung der Resektabilität beträgt um 80%. (Bipat et al., 2005) Dabei kann durch die Computertomografie die genaueste Aussage zur lokalen Tumorausdehnung, dem Einbruch in Blutgefäße, der Fernmetastasierung, dem UICC-Stadium und der Resektabilität des Tumors getroffen werden. (Soriano et al., 2004) Das MRT wird zur Beurteilung des Pankreaskarzinoms derzeit noch nicht als Standard eingesetzt, wird jedoch vielleicht in Zukunft noch an Bedeutung gewinnen. (Richter et al., 2001) Demgegenüber stehen allerdings auch

Studienergebnisse, welche das MRT aufgrund seiner weitaus höheren Kosten und fehlender Überlegenheit gegenüber der Computertomografie eher in den Hintergrund stellen. (Grenacher et al., 2004) Eine weitere Möglichkeit der bildgebenden Diagnostik besteht durch die Positronen-Emissions-Tomografie (PET). Hierbei können Aussagen zur metabolischen Aktivität und Tumorperfusion getroffen werden. Sowohl Spezifität als auch Sensitivität dieser Untersuchung im Hinblick auf die Detektion des Primärtumors wurden aktuell mit jeweils 90% angegeben. (Kysucan et al., 2010) Endosonografisch sind vor allem kleine Tumoren gut zugänglich. (Rösch et al., 1991; Papanikolaou et al., 2010) Auch hierbei kann ein möglicher Gefäßbefall beurteilt werden, es bedarf aber viel Erfahrung seitens des Untersuchers. (Röder et al., 1994) Die diagnostische Sensitivität im Hinblick auf die lokale Tumorausdehnung erreicht in der Endosonografie 85-100%. (Fockens et al., 1993; Sakamoto et al., 2010)

Die histologische Sicherung eines suspekten Befundes ist vor allem bei einem prinzipiell resektablen Tumor umstritten. Potentielles Risiko einer Punktion zur Histologiegewinnung ist in erster Linie die mögliche Tumorzellverschleppung, die einen kurativen Ansatz gefährden kann. Darüber hinaus können durch eine Punktion Risiken wie Blutungen oder Auslösung einer Pankreatitis entstehen, welche in einer letzten Studie allerdings als sehr gering eingeschätzt wurden. (Warshaw et al., 1991; Carrara et al., 2010) Eine histologische Sicherung kann sowohl endosonografisch als auch durch eine CT-gesteuerte Feinnadelpunktion erfolgen. In der Literatur werden für diese Verfahren sehr hohe Werte für Sensitivität und Spezifität beschrieben. Jedoch ist die Trefferrate mit weniger als 70% nur relativ gering. (Hernandez et al., 2002) An einigen Zentren wird bereits routinemäßig zur abschließenden Einschätzung einer eventuellen Resektabilität diagnostisch laparoskopiert. In immerhin 10-15% aller Fälle kann eine bereits vorliegende Metastasierung radiologisch nicht nachgewiesen und erst durch die diagnostische Laparoskopie aufgedeckt werden. (Conlon et al., 1996; Gaujoux et al., 2010) Röder und Siewert dagegen beschrieben, dass aufgrund der zunehmend besseren präoperativen Diagnostik nur noch bei 6,7% aller Fälle erst intraoperativ ein nicht operables Tumorstadium konstatiert werden muss. (Röder et al., 1994) Die Laparoskopie ist sicherlich insofern umstritten, als dass sie nur in 10-14% eine nachfolgend notwendige Laparotomie verhindern kann. (Friess et al., 1998)

Die Tatsache, dass zum jetzigen Zeitpunkt noch kein geeigneter Tumormarker gefunden wurde, der eine frühe Diagnose des Pankreaskarzinoms ermöglichen könnte, trägt ebenfalls dazu bei, dass die Erkrankung in der Regel erst sehr spät diagnostiziert wird. (European group on tumor markers, 1999; Bussom et al. 2010) Aktuell ist der gängige Tumormarker CA 19-9 zusammen mit der bildgebenden Diagnostik der wichtigste Marker für die Primärdiagnose, wichtiger aber noch für die Verlaufsbeurteilung der Erkrankung. (DiMagno et al. 1999; European group on tumor markers, 1999; Lamerz, 1999; Hammad et al., 2010) Um kleinere Läsionen bereits in einem frühen Stadium im Hinblick auf einen möglicherweise malignen Befund einschätzen zu können, ist CA 19-9 in seiner Aussagekraft jedoch nicht ausreichend. In Zukunft sollten deshalb neue Biomarker wie beispielsweise genetische Alterationen Eingang in die routinemäßige Diagnostik des Pankreaskarzinoms finden. (Rosty et al., 2002) Solche Marker, die eine raschere Diagnose ermöglichen könnten, wären eventuell sogar im Sinne eines Screenings für Risikopatienten einsetzbar. (European Group on tumor markers, 1999) Die Bedeutung entsprechender molekularer Marker wird derzeit nicht nur im Blut sondern auch anhand gewonnenen Probenmaterials aus Feinnadelpunktionen eines Tumors untersucht. Dies scheint insofern erfolversprechend, als dass die bisher routinemäßig durchgeführte zytologische Interpretation des gewonnen Feinnadelspirates meist sehr schwierig ist und nicht zu richtungsweisenden Befunden führt, möglicherweise im Gegensatz zu einer molekulargenetischen Aufarbeitung. (McCarthy et al., 2003; Khalid et al., 2004) Für die meisten solcher Marker laufen derzeit noch Phase I oder II Studien. (Pepe et al., 2001; Buxbaum et al.; 2010)

Zwei wichtige Vertreter aus der Gruppe der durch genetische Alterationen entstandenen molekularen Tumormarker sind das Onkogen K-ras und das p53-Tumor-Suppressorgen. Optimalerweise werden diese Gene mittels molekularer Assays direkt im Pankreassekret detektiert, da hier meist höhere Konzentrationen an DNA als im Blut oder im Stuhl vorherrschen. Technisch ist dies im Rahmen einer ERCP durch Sekretgewinnung über die Katheterspitze möglich. (Yamada et al., 1998; Mulcahy et al., 1998; Wilentz et al., 1998) K-ras liegt bei 90% aller duktaalen Adenokarzinome in mutierter Form vor. Es ist allerdings nicht spezifisch für das Pankreaskarzinom, da es auch bei chronischer Pankreatitis, bei Rauchern und bei panINS (pankreatische intraepitheliale Neoplasien) häufig mutiert. (Kalthoff et al., 1993; Tada et al., 1993;

Moskaluk et al., 1997; Berger et al., 1999) Eine Quantifizierung der K-ras-Mutation könnte ihren diagnostischen Nutzen möglicherweise verbessern. (Shi et al., 2004) p53 findet sich bei 70% aller invasiven Pankreaskarzinome. (Redston et al., 1994)

Damit befinden sich derzeit viele neue Protein- und DNA-basierte Tumormarker für das Pankreaskarzinom in Abklärung auf ihre Wertigkeit. (Goggins et al., 2005) Hierin könnte eine Möglichkeit liegen, die Erkrankung zukünftig zum einen früher zu erkennen und zum anderen alternativen Therapiekonzepten selektiver zugänglich zu machen.

Die meist unspezifischen Symptome wie Gewichtsverlust oder Schmerzen sind häufig Ausdruck einer schon weit fortgeschrittenen Erkrankung. So lässt sich erklären, dass die genannten diagnostischen Verfahren erst sehr spät zum Einsatz kommen und deshalb in den meisten Fällen kein kurativer Therapieansatz mehr verfolgt werden kann.

1.3. Anatomische Aspekte

Eine weitere Ursache für die schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms wird in der anatomischen Lage des Pankreas gesehen. Das Pankreas liegt retroperitoneal auf Höhe des 1. und 2. Lendenwirbels im dorsalen Oberbauch und an die Bursa omentalis angrenzend. Der Pankreaskopf wird dabei umgeben vom Duodenum (sogenanntes duodenales C) und wird nach links vom linken Rand der Vena mesenterica superior begrenzt. Nach kaudal läuft der Pankreaskopf in den Processus uncinatus aus. Vom linken Rand der Vena mesenterica superior bis zum linken Rand der Aorta erstreckt sich das Pankreskorpus. Der Anteil, der links der Aorta liegt, wird als Pankreasschwanz bezeichnet. Die arterielle Gefäßversorgung des Pankreas erfolgt über den Truncus coeliacus und die Arteria mesenterica superior. Venöses Blut wird über die Vena lienalis, Vena mesenterica superior und die Pfortader drainiert. Das Pankreassekret gelangt über den Ductus wirsungianus in gemeinsamer Mündung mit dem Ductus choledochus über die Papilla Vateri ins Duodenum. Etwa 80% des Organs haben exokrine Drüsenfunktion, die durch die Azinuszellen und das Gangsystem ausgeübt wird. Die restlichen 20% in Form der Langerhans-Inseln sind als endokrines Organ für die Glucosehomöostase verantwortlich. (Bruch et al., 2008) Die enge Nachbarschaft zu den großen organversorgenden Gefäßen, sowie zu vielen Nachbarorganen lässt bereits

vermuten, dass ein lokal fortgeschrittener Tumor nur wenige Chancen der kurativen Resektion und damit der Heilung bietet.

1.4. Therapeutisches Vorgehen

Die rechtzeitige Diagnose eines Pankreaskarzinoms in einem operablen Tumorstadium und die vollständige (R0)-Resektion stellen heute die einzige Option eines kurativen Ansatzes dar. Dabei wird zur Resektion eines Karzinoms im Pankreaskopf eine partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple durchgeführt. Diese kann sowohl als klassische Whipple-OP, als auch als pyloruserhaltende Whipple-OP durchgeführt werden. Dabei ist die pyloruserhaltende Vorgehensweise mit der klassischen Form gleichzusetzen, was ihre onkologische Effektivität und die postoperative Morbidität betrifft. (Friess et al., 2003) Bei Pankreasschwanztumoren ist die Methode der Wahl eine Pankreaslinksresektion, während bei Korpustumoren eine subtotale oder sogar totale Duodenopankreatektomie durchgeführt werden muss.

Die Wertigkeit adjuvanter Therapien nach kurativer Resektion zur Verbesserung der Überlebensprognose waren lange Zeit Inhalt zahlreicher Studien. Dabei betrieb die *European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-1* die größte Studie mit 550 Patienten nach R0- bzw. R1-Resektion. Nach deren Ergebnissen bestand die beste adjuvante Behandlung aus einer Kombination aus 5-FU und Folinsäure, womit ein medianes Überleben von 21,6 Monaten erzielt werden konnte im Gegensatz zu nur 14,8 Monaten ohne nachfolgende Chemotherapie. Für adjuvante kombinierte Radiochemotherapien konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. (Neoptolemos et al. 2003)

Gemäß der im Oktober 2006 überarbeiteten und aktuell gültigen Leitlinie für das Pankreaskarzinom besteht für alle Patienten im Stadium UICC I-III nach R0-Resektion die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Prinzipiell stehen für die adjuvante Chemotherapie alle infusionalen 5-FU-Protokolle zur Verfügung. (Adler et al., 2007) Eine eindeutige Empfehlung wird in der Leitlinie jedoch nur für die adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin ausgesprochen, da die größte kontrollierte,

randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie derzeit mit Gemcitabin vorliegt. (Oettle et al., 2007)

Der Großteil der Erkrankungsfälle kann jedoch nur in palliativer Absicht therapiert werden. Bei lokal fortgeschrittenem Tumorbefund war über längere Zeit eine kombinierte Radiochemotherapie auf der Basis von 5-Fluorouracil Mittel der Wahl. Eine darüber hinausgehende Bestrahlung kann nur zum Ziel haben, das lokale Tumorstadium zu kontrollieren. Es zeigte sich jedoch kein direkter Einfluss auf das Patientenüberleben durch die Bestrahlung, da dieses in erster Linie durch eine Fernmetastasierung begrenzt wird.

Bei bereits eingetretener Fernmetastasierung kamen in der Vergangenheit vor allem Chemotherapien mit Gemcitabin oder 5-FU zum Einsatz. Daten aus mehreren Phase III-Studien etablieren Gemcitabin als Standarderstlinientherapie für die palliative systemische Behandlung. (Burris et al., 1997; Berlin et al., 2002; van Cutsem et al., 2004; Louvet et al., 2005; Heinemann et al., 2006) Die systemische Anwendung von Gemcitabin zeigt dabei einen klinischen Vorteil durch eine Verlängerung des medianen Überlebens und sollte als standardisierte Erstlinientherapie bei metastasiertem und lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eingesetzt werden. Protokolle aus 5-FU und Folsäure werden nicht mehr als Standardtherapie empfohlen. (Adler et al., 2007) In zahlreichen klinischen Studien wird derzeit untersucht, ob durch Kombinationstherapien bessere Ergebnisse erzielt werden können. (Kulke, 2002) Dabei haben sich aktuell in erster Linie für die Kombination aus Gemcitabin und dem EGF-R-Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib signifikante Vorteile im 1-Jahresüberleben im Vergleich zu einer Monotherapie mit Gemcitabin gezeigt. Diese Zahlen beziehen sich dabei ausschließlich auf ein metastasiertes und nicht auf ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium. Die Indikation zum Einsatz von Gemcitabin mit Erlotinib besteht daher bei Patienten, bei denen bereits eine Fernmetastasierung vorliegt. (Moore et al., 2007)

Palliative operative Maßnahmen dienen der Linderung von Symptomen. Dazu gehören in erster Linie biliodigestive Anastomosen zur Drainage des Gallensekretes bei zunehmendem Ikterus sowie Gastroenterostomien zur Umgehung von Magenausgangsstenosen. Solche palliativen Eingriffe können mit akzeptabler Morbidität und Mortalität durchgeführt werden. (Popiela et al., 2002) Eine suffiziente Schmerztherapie hat beim Pankreaskarzinom mehr noch als bei anderen

Tumorerkrankungen einen entscheidenden Stellenwert in der palliativen und supportiven Therapie.

1.5. Risikofaktoren

Vorsorgeuntersuchungen möglicher Risikogruppen im Hinblick auf die Entstehung eines Pankreaskarzinoms werden nur für bestimmte hereditäre Syndrome als sinnvoll erachtet. Bislang sind mehr als 12 Keimbahnmutationen für ihre Vergesellschaftung mit der Entstehung eines Pankreaskarzinoms bekannt. Die häufigste darunter ist die des Gens BRCA2. (Lowenfels et al., 2004) Daneben gelten auch Keimbahnmutationen von p16, STK 11, kationischem Trypsinogen und FANCC als Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms. (Lowenfels et al., 1993; Goldstein et al., 1995 ; Goggins et al., 1996 ; Lowenfels et al., 1997; Hruban et al., 1998; Goggins et al., 2000 ; Murphy et al., 2002 ; van der Heijden et al., 2003; Hahn et al., 2003)

Es gilt als gesichert, dass auch verschiedene von der äußeren Umgebung ausgehende Riskofaktoren im Hinblick auf die Entstehung eines Pankreaskarzinoms von Bedeutung sind. Dazu zählen in erster Linie der Nikotinabusus, weiterhin eine fettreiche Ernährung und damit verbunden ein erhöhter BMI sowie eine langjährig bestehende äthyltoxische chronische Pankreatitis. (Coughlin et al., 2000; Krejs, 2010) Auch ein bestehender Diabetes mellitus wurde als prädisponierender Faktor nachgewiesen. (Johansen et al., 2010) Der Nikotinabusus gilt dabei mit als der wichtigste Faktor. (Lakatos et al. 2010; Maisonneuve et al. 2010) Vergleichbar der Adenom-Karzinom-Sequenz beim kolorektalen Karzinom wird eine intraduktale papillär muzinöse Neoplasie (IPMN) heute als Vorläufer eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas angesehen. (Hruban et al., 2004) Die Heilungsrate einer solchen Neoplasie erscheint dabei sehr hoch. (Tollefson et al., 2003; Sohn et al., 2001) Als häufigster Vorläufer eines duktales Pankreaskarzinoms wird jedoch eine pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN) angesehen. Es handelt sich dabei um mikroskopische Neoplasien, die in Resektaten von IPMN häufig gefunden werden. (Hruban et al., 2004) Diese sind durch bildgebende Verfahren nicht darstellbar, umso mehr werden diagnostische Marker als notwendig erachtet, um solche Neoplasien zu detektieren. (Goggins et al., 2005)

1.6. Tumornachsorge

Für das Pankreaskarzinom existieren keine festen Tumornachsorgeregime, wie man sie beispielsweise für das kolorektale Karzinom kennt. Der Grund dafür ist darin zu sehen, dass der Wert einer strukturierten Tumornachsorge beim Pankreaskarzinom bisher nicht belegt ist. Deshalb findet die Tumornachsorge lediglich symptomorientiert bzw. im Rahmen von Studien statt. (Adler et al., 2007)

Aus dieser und weiteren vorgenannten Beobachtungen stellt sich die Frage, welche Faktoren die schlechte Prognose für den Patienten maßgeblich mitbestimmen und welche Schlussfolgerungen hinsichtlich eines frühzeitigen diagnostischen Vorgehens sowie therapeutischer Verfahren zu ziehen sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war, herauszufinden, wodurch die Prognose des duktales Adenokarzinoms des Pankreas entscheidend beeinflusst wird.

Insbesondere stellte sich die Frage nach Faktoren, die nach erfolgter R0-Resektion das Überleben der Patienten negativ beeinflussen. Für einzelne Patientengruppen sollte weitergehend untersucht werden, ob der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie potentiell einen prognostischen Vorteil bringen kann.

2. Fragestellungen

Aufgrund der gegenwärtigen Überlegungen zur prognostisch insgesamt ungünstigen Erkrankung eines Pankreaskarzinoms stellen sich in der vorliegenden Arbeit im Einzelnen folgende Fragen:

1. Wie setzt sich das Würzburger Patientengut zum exokrinen Pankreaskarzinom im zurückliegenden 15-Jahres-Zeitraum zusammen? Welche Häufigkeitsverteilungen hinsichtlich Tumorstadium und Graduierung des Pankreaskarzinoms finden sich im erfassten Patientengut?
2. Durch welche Faktoren wird die Ausprägung der Serumentumormarker CEA und CA 19-9 beeinflusst?
3. Welche Faktoren bestimmen die Indikation zur Operation (*Intention to Treat, ITT*) und damit die Möglichkeit einer R0-Resektion?
4. Welche Faktoren nehmen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten nach Diagnosestellung?
5. Welche Faktoren spielen neben der R0-Resektion eine entscheidende Rolle im Hinblick auf das Patientenüberleben?
6. Gibt es Faktoren, die das Auftreten eines Rezidivs nach erfolgter R0-Resektion begünstigen? Wodurch wird dabei der zeitliche Abstand bis zum Auftreten eines Rezidivs mitbestimmt?

3. Material und Methoden

3.1. Patientengut

In vorliegender Arbeit wurden anhand einer retrospektiven Erhebung 224 Patienten mit der Diagnose eines Karzinoms des exokrinen Pankreas erfasst. Die Erhebung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum der Universität Würzburg. Die Selektion der Patienten erfolgte dabei anhand des ICD-Schlüssels, im Anschluss daran wurden durch Akteneinsicht relevante Parameter erhoben und analysiert. In die Studie eingeschlossen wurden dabei alle Patienten, die im Zeitraum von 1990 bis 2004 in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg mit der Diagnose eines exokrinen Pankreaskarzinoms behandelt wurden und die gleichzeitig durch das Tumorzentrum erfasst werden konnten. Der Beobachtungszeitraum dieser Patientengruppe erstreckte sich bis Ende 2008.

In einem zweiten Schritt erfolgte eine Subgruppenanalyse von 64 Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom eines 4-Jahreszeitraumes, die zwischen 01/2000 und 12/2003 behandelt und erfasst wurden. Dieser Schritt diente der ausführlicheren Analyse weiterer Parameter im Erkrankungsverlauf und wurde durch Einsicht in die Krankenakten vollzogen. Die Patienten der Subgruppe wurden ebenfalls bis Dezember 2008 verfolgt.

3.2. Tumorlokalisation

Im Hinblick auf die Lokalisation des Primärtumors wurden in der vorliegenden Arbeit vier Kategorien unterschieden. Im Gesamtkollektiv war der Tumor in 73% der Fälle (n=163) im Pankreaskopf lokalisiert. Zu jeweils 10,5% (jeweils n=24) fand sich die Neubildung im Bereich des Korpus und des Schwanzes. Bei 6% (n=13) waren das gesamte Pankreas oder mehrere Teilbereiche befallen.

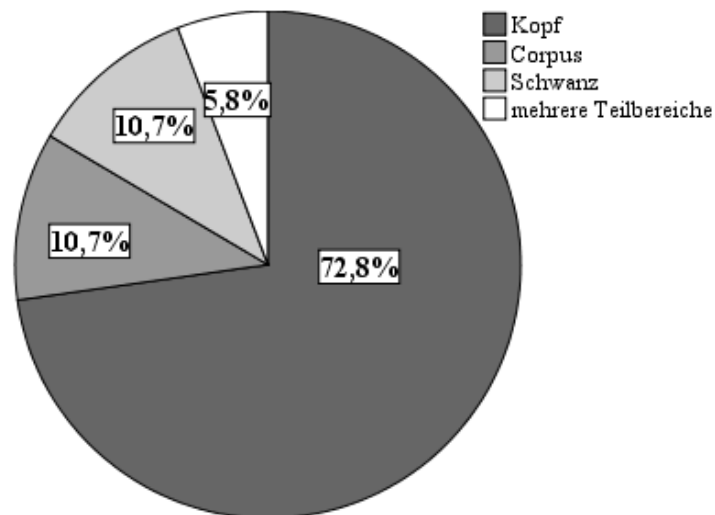


Abb.1: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors auf die Patienten des Gesamtkollektivs (n=224)

3.3. TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

Die Stadieneinteilung der erfassten Erkrankungsfälle erfolgte nach den Richtlinien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC), die sich aus der TNM-Klassifikation maligner Tumoren ergibt. Dabei erwies es sich im Fall des exokrinen Pankreaskarzinoms als schwierig, Patienten über einen größeren Zeitraum miteinander zu vergleichen. Im Beobachtungszeitraum von 1990 bis 2004 wurden sowohl die Kriterien der TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms, als auch die der UICC-Stadieneinteilung zweimal geändert. Die 4. Auflage war gültig von 1987 bis Ende 1996 (Hermanek, 1987), die 5. Auflage von 1997 bis 2002 (Wittekind, 1997), seither erfolgt die Einteilung nach der 6. Auflage (Wittekind, 2002).

Material und Methoden

	4. Auflage 1987-1996	5. Auflage 1997-2001	6. Auflage seit 2002
TNM			
T1	begrenzt auf Pankreas	begrenzt auf Pankreas ≤ 2 cm	begrenzt auf Pankreas ≤ 2 cm
T1a	≤ 2 cm	-----	-----
T1b	≥ 2 cm	-----	-----
T2	Duodenum, Gallengang, peripankreatisches Gewebe	begrenzt auf Pankreas ≥ 2 cm	begrenzt auf Pankreas ≥ 2 cm
T3	Magen, Milz, Colon, große Gefäße	Duodenum, Gallengang peripankreatisches Gewebe	jenseits Pankreas
T4	-----	Magen, Milz, Colon, große Gefäße	Truncus coeliacus, A. mesenterica sup.
N0	keine regionären LK	keine regionären LK	keine regionären LK
N1	regionäre LK befallen	-----	regionäre LK befallen
N1a	-----	solitärer regionaler LK	-----
N1b	-----	multiple regionale LK	-----
M0	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen	Fernmetastasen	Fernmetastasen
UICC			
I	T1,2 N0 M0	T1,2 N0 M0	-----
IA	-----	-----	T1 N0 M0
IB	-----	-----	T2 N0 M0
II	T3 N0 M0	T3 N0 M0	-----
IIA	-----	-----	T3 N0 M0
IIB	-----	-----	T1,2,3 N1 M0
III	jedes T N1 M0	T1,2,3 N1 M0	T4 jedes N M0
IV	jedes T jedes N M1	-----	jedes T jedes N M1
IVA	-----	T4 jedes N M0	
IVB	-----	jedes T jedes N M1	

Tab. 1: Vergleich der unterschiedlichen TNM-Klassifikationen und UICC-Stadien zwischen 1987 und 2002

In der vorliegenden Arbeit wurden zum einen die Patienten getrennt erfasst, die entsprechend dem Zeitpunkt ihrer Primärdiagnose nach der jeweils gültigen

Klassifikation eingeteilt wurden. Dabei wurde vorausgesetzt, dass seitens der Befunderhebung durch die Ärzte die jeweils gültige Klassifikation angewendet wurde. Zum anderen erfolgte eine weitestgehende Umsetzung aller Patienten mit der Primärdiagnose vor 2002 in die aktuell gültige TNM-Klassifikation, um die Gesamtzahl der Patienten miteinander vergleichen zu können.

Durch unvollständige bzw. in Einzelfällen fehlende Dokumentation vor 1997 war es nicht möglich, zwischen der T-Kategorie T1a und T1b zu unterscheiden, d.h. ob der Tumor in seiner lokalen Größenausdehnung eine Größe von 2 cm über- oder unterschritt. Deshalb wurden alle Patienten, deren Tumor auf das Pankreas begrenzt war, nach der aktuellen Klassifikation als T2-Tumoren eingeordnet. T2-Tumoren nach der 4. Auflage wurden zu T3-Tumoren, während T3-Tumoren zu T4-Tumoren der 6. Auflage wurden.

Die Unterteilung des Lymphknotenstatus in solitäre bzw. multiple befallene Lymphknoten, die in der 5. Auflage vorgenommen wurde, wurde bei der vorliegenden Auswertung nicht beachtet, so dass eine Unterteilung in N1a und N1b entfällt.

Des Weiteren erscheint es wichtig zu erwähnen, dass sich beim Übergang von der 5. auf die 6. Auflage die Definition der T3- und T4-Tumoren geringfügig verändert hat. Bei T4-Tumoren, die nach der 5. Auflage klassifiziert wurden, war nicht klar, ob benachbarte Organe wie Magen, Milz und Kolon oder auch bereits große Gefäße befallen waren. Bei der Umsetzung in die aktuelle Klassifikation wurde immer von einem Gefäßbefall ausgegangen und somit ein T4-Tumor angenommen.

Außer acht gelassen wurde die aktuell gültige Unterscheidung zwischen UICC Stadium IA und IB, da sich hierin erneut widerspiegelt, ob der Tumor größer oder kleiner als 2 cm im Durchmesser ist. So ergab sich ein zusammengefasstes UICC Stadium I für alle Patienten, deren Tumor auf das Pankreas begrenzt war und die weder einen regionalen Lymphknotenbefall noch eine Fernmetastasierung zeigten.

Schließlich wurde sowohl die pTNM- als auch cTNM-Klassifikation erhoben. In den Fällen, in denen aufgrund nicht erfolgter Resektion keine pathologische Beurteilung stattfinden konnte, wurde die klinische Klassifikation verwendet. In allen anderen Fällen hatte die pathologische Klassifikation Vorrang.

3.4. Histologischer Differenzierungsgrad

Der Differenzierungsgrad der Tumoren wurde durch die histopathologische Graduierung (*Grading*) festgestellt. Dabei wird eine Einteilung von 1 bis 4 vorgenommen. Es gilt:

G1: gut differenzierter Tumor

G2: mäßig differenzierter Tumor

G3: schlecht differenzierter Tumor

G4: undifferenzierter = entdifferenzierter = anaplastischer Tumor

3.5. Die Serumentumormarker CEA und CA 19-9

Zwei wichtige Parameter in der Subgruppenanalyse stellen die Tumormarker CEA und CA19-9 dar. Bestimmt wurden sie durch periphervenöse Blutentnahme und Messung zum Zeitpunkt der präoperativen Erstdiagnostik. Hierbei wurde keine Rücksicht auf die Entwicklung der Werte im Verlauf der Krankheit genommen, sondern lediglich ein Wert festgehalten. Bei der Auswertung der Daten wurden sowohl die absoluten Werte der Patienten analysiert, als auch Gruppen im Bezug auf die Ausprägung der Laborwerte gebildet.

3.6. Operationsindikation und -ausmaß

Bei der Therapieentscheidung (*Intention To Treat, ITT*) wurde zwischen kurativer und palliativer Behandlungsindikation unterschieden. Patienten mit kurativer ITT wurden mit dem Ziel operiert, den Tumor ohne Residuum zu entfernen. Das nachfolgende Operationsergebnis eines mikroskopisch oder makroskopisch verbliebenen Tumorrestes (R1- versus R2-Resektion) ist dabei zunächst unabhängig von der *Intention To Treat*. Insgesamt wurden 113 von 224 erfassten Patienten mit kurativer Absicht operiert. Davon wurde bei 65% der Fälle nach den Aufzeichnungen ein R0-Status erreicht. Demgegenüber stehen die Patienten, die von vornherein nur palliativ versorgt wurden. Dies geschah sowohl in Form palliativer Operationsverfahren wie z.B. der Anlage einer

Gastroenterostomie oder einer biliodigestiven Anastomose, als auch durch konservative Therapiemaßnahmen. Zu letzteren gehörten Chemotherapie- und Bestrahlungskonzepte. Somit ergibt sich bei der Unterscheidung des Operationsausmaßes eine Unterteilung in drei Kategorien: 1. Patienten, die radikal unter kurativer ITT operiert wurden; 2. Patienten, die palliativ chirurgisch versorgt wurden und 3. Patienten, deren Inoperabilität im Rahmen einer Explorativlaparotomie festgestellt wurde und die nachfolgend konservativen Therapieverfahren zugeführt wurden. Bei insgesamt 4 von 224 Patienten wurde überhaupt keine chirurgische Maßnahme durchgeführt.

3.7. Komplikationsfaktor postoperative Infektion

In der Patientensubgruppe wurde der Einfluss einer postoperativen Major-Infektion auf das Überleben untersucht. Hierbei wurden sowohl intraabdominelle Infektionen, ausgehend von postoperativen Folgen wie beispielsweise einer Anastomosensuffizienz berücksichtigt, als auch andere, im postoperativen Verlauf auftretende, vornehmlich pulmonale Infektionen.

3.8. Erfassung der Überlebenszeit

Die verschiedenen analysierten Parameter wurden in Bezug zum Patientenüberleben gesetzt. Sterbedaten und Informationen zum weiteren Krankheitsverlauf wurden durch halbjährliche Hausarztanfragen aber auch durch Anfragen bei Einwohnermeldeämtern akquiriert. Zudem waren viele Patienten in der Tumornachsorge der Chirurgischen Klinik angebunden, wodurch weitere Daten erhoben wurden.

Die Überlebenszeit eines Patienten wurde definiert als die Zeit zwischen der Primärdiagnose und dem Tod. Dabei ist zu beachten, dass die Unterscheidung zwischen tumorbedingtem und anderweitig bedingtem Tod nicht in ausreichendem Maße beurteilbar war. Nur bei einem sehr geringen Anteil von Verstorbenen wurde der Tumor als Todesursache sicher ausgeschlossen, das heißt der Tod ist durch eine andere nicht tumorbedingte Ursache eingetreten. Aus diesem Grund wurde in der späteren Auswertung die Todesursache als solche nicht berücksichtigt.

Bisher gilt als gesichert, dass Patienten, die R0 reseziert werden können, eine bessere Überlebensprognose haben. Deshalb schien es sinnvoll, R0-resezierte Patienten getrennt von allen anderen Patienten auf ihre Überlebenszeit in Abhängigkeit von zusätzlichen Faktoren zu untersuchen.

3.9. Statistische Methoden

Die gesammelten Daten wurden anhand verschiedener Tests auf ihre statistische Signifikanz hin überprüft. Zum Einsatz kamen dabei der Chi-Quadrat-Test und die Kaplan-Meier-Schätzung. Bei beiden Tests gelten Werte von $p \leq 0,05$ als signifikant.

Chi-Quadrat-Test:

Bei diesem Test handelt es sich um einen Anpassungstest. Es sollte getestet werden, ob die unbekannte Verteilungsfunktion F eines Untersuchungsmerkmals in der Grundgesamtheit gleich einer gegebenen hypothetischen Verteilungsfunktion F_0 ist oder nicht. Er diene also dazu, die Verteilung des Datenmaterials einer Stichprobe zu bestimmen. (Degen, 2002)

Kaplan-Meier-Schätzung:

Diese Methode diene zur Schätzung der Überlebensfunktion, wenn in einem Beobachtungszeitraum alle Patienten entweder nicht zum gleichen Zeitpunkt in die Beobachtung aufgenommen wurden und/oder aus verschiedenen Gründen nicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nachverfolgt werden konnten, d.h. der exakte Todeszeitpunkt nicht bekannt war. Für den Vergleich zweier oder mehrerer Überlebensfunktionen kam dabei der Logrank Test, auch Mantel-Haenszel-Test genannt, zum Einsatz. (Hüsler, 2001)

Der statistische Einfluss der überprüften prognoserelevanten Faktoren auf die Überlebenszeit und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs (*Time To Progress*) wurde dabei univariat analysiert. Die berechneten Signifikanzniveaus gelten somit für jeweils eine Ausprägung eines prognostischen Faktors.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. Geschlecht und Alter

Wie in Abb. 2 dargestellt, waren im Gesamtkollektiv der 224 Patienten zwischen 1990 und 2004 127 Patienten männlichen (57%) und 97 weiblichen (43%) Geschlechts.

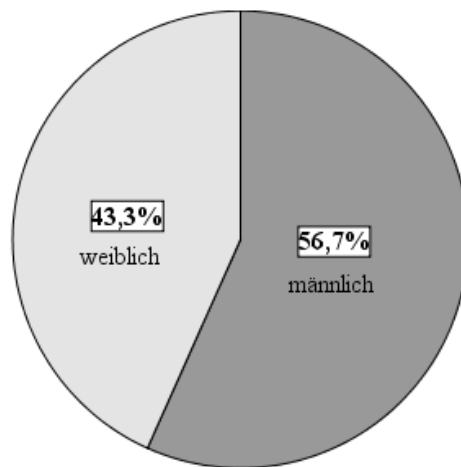


Abb. 2: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs (n=224)

Der größte Anteil der Patienten (38%; n=85) erkrankte dabei in der 7. Lebensdekade. (Abb. 3)

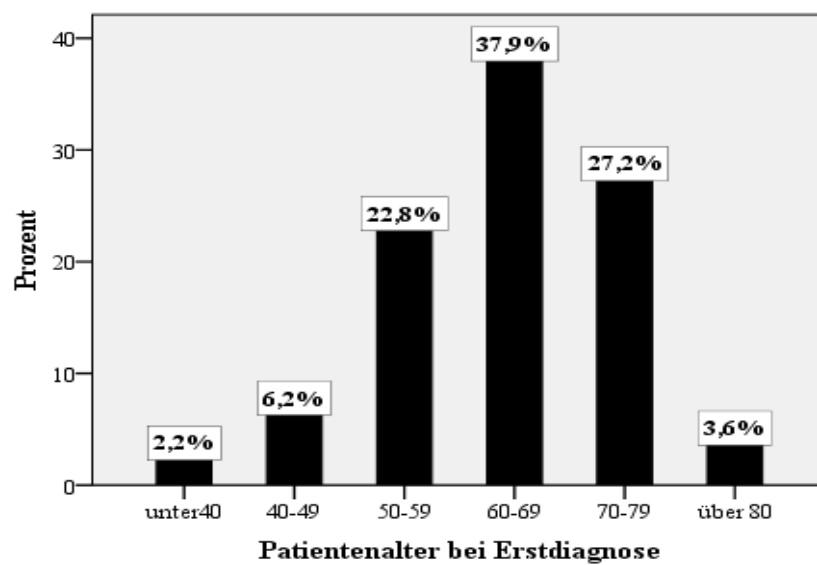


Abb. 3: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Primärdiagnose (n=224)

Ergebnisse

Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Erkrankungsalter zwischen männlichen und weiblichen Patienten ($p=0,02$). Unter den Männern erkrankten 76% vor dem 70. Lebensjahr, im Gegensatz zu nur 69% der Frauen. (Tab. 2)

	unter 40	40-49	50-59	60-69	70-79	über 80
männlich	2%	5%	24%	45%	23%	1%
weiblich	2%	6%	23%	38%	27%	4%

Tab.2: Altersverteilung bei Primärdiagnose abhängig vom Geschlecht

4.1.2. Erstsymptome

Bei der Erhebung der Symptome wurden alle Erstsymptome eines Patienten erfasst, so dass in der Auswertung zu bedenken ist, dass mehrere Symptome pro Patient auftreten konnten. Es zeigte sich sehr deutlich, dass über die Hälfte der Patienten ($n=120/224$; 54%) initial unter Oberbauchschmerzen litt und deshalb einen Arzt aufsuchte. Weiterhin von großer Bedeutung waren eine deutliche Gewichtsabnahme, welche bei 100 (45%) Patienten auftrat, sowie ein Ikterus bei 84 (38%) Patienten. (Abb. 4)

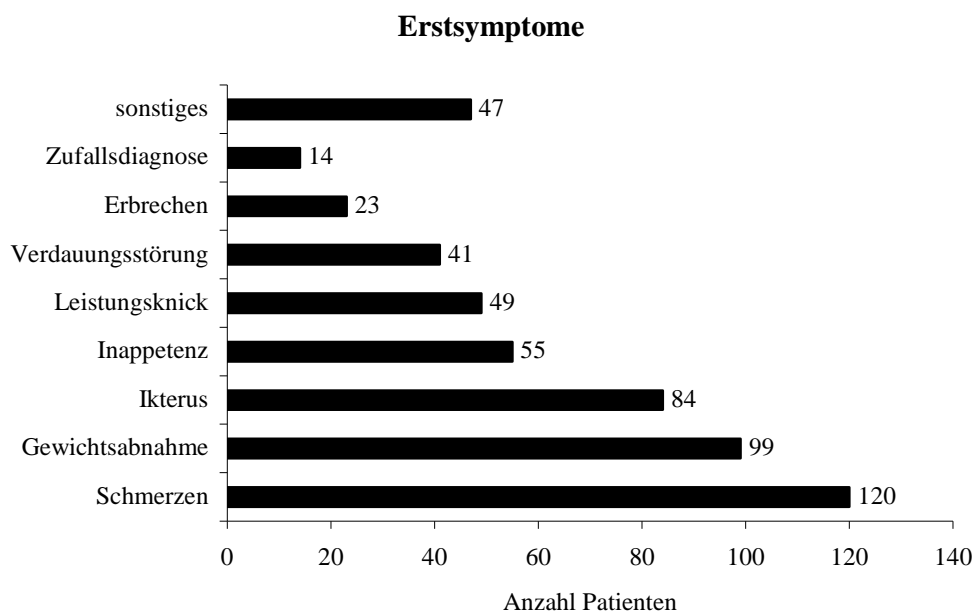


Abb. 4: Häufigkeit verschiedener Erstsymptome

4.1.3. TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

	1990-2004 (n=224)		2000-2003 (n=64)	
	Häufigkeit (n Patienten)	Prozent	Häufigkeit (n Patienten)	Prozent
T1	5	2%	3	5%
T2	25	11%	4	6%
T3	75	34%	25	39%
T4	80	36%	29	45%
TX	39	17%	3	5%
N0	48	22%	12	19%
N1	108	48%	32	50%
NX	68	30%	20	31%
M0	135	60%	44	69%
M1	65	29%	18	28%
MX	24	11%	2	3%

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung anhand der TNM-Stadien

Um eine praktikable Auswertung auf der Basis vergleichbarer Daten zu ermöglichen, wurden die T-Kategorien der Patienten in die aktuell gültige Version der 6. Auflage umgesetzt.

Wie in Tabelle 3 zu sehen, wiesen jeweils knapp 30% der Patienten aus beiden Erhebungszeiträumen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen auf.

Die Verteilung der TNM-Stadien unter den Patienten der Subgruppe unterschied sich nicht signifikant von der der Grundgesamtheit. Der Anteil an Patienten (n=39; 17%), bei denen die lokale Tumorausdehnung nicht beurteilt werden konnte, ist darauf zurückzuführen, dass der Tumor in diesen Fällen so weit fortgeschritten war, dass keine exakte Untersuchung erfolgte und beschrieben wurde. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass dieser hohe Anteil mit nur noch 5% deutlich rückläufig war, was für eine verbesserte Diagnostik und Beschreibung in jüngerer Zeit spricht. Allerdings ist in der Subgruppe der Anteil an Patienten mit einem T4 Tumor mit 45% deutlich höher als der in der Gesamtheit der Patienten mit 36%. Dies könnte darauf hindeuten, dass in den 90er Jahren die meisten schon weit fortgeschrittenen Tumoren hinsichtlich ihrer lokalen Ausdehnung nicht weiter beurteilt wurden, und dass sich deshalb unter dem hohen Anteil der als TX klassifizierten Malignome meist T4-Tumore verbargen.

Ergebnisse

Im betrachteten Gesamtkollektiv (n=224) waren Leber (n=38; 17%), Peritoneum (n=29; 13%), periphere Lymphknoten (n=23; 10%) sowie die Lunge (n=8; 4%) in absteigender Reihenfolge am häufigsten von Fernmetastasierung betroffen.

Frühere Tumorstadien fanden sich häufiger bei Patienten, bei denen das Karzinom im Pankreaskopf lokalisiert war. Unter ihnen fand sich im Gesamtkollektiv mit 67% ein signifikant höherer Anteil von Patienten ohne Fernmetastasen ($p=0,05$) als bei Patienten mit Tumoren an anderer Lokalisation innerhalb des Pankreas (Korpus und Schwanz). Daraus ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,05$) zwischen dem UICC-Stadium und der Tumorlokalisierung mit einem deutlich geringeren Anteil an UICC Stadium IV-Karzinomen im Pankreaskopf. Dies ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass Patienten mit Tumoren im Pankreaskopf früher Symptome wie beispielsweise einen Ikterus ausbilden und damit häufig früher einer Diagnostik und dann auch Therapie zugeführt werden können.

	1990-2004 (n=224)		2000-2003 (n=64)	
UICC Stadium	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
I	15	7%	3	4%
IIA	21	9%	7	11%
IIB	53	24%	19	30%
III	23	10%	14	22%
IV	65	29%	19	30%
X	47	21%	2	3%

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung der UICC-Stadien (6. Auflage, 2002)

Zur Erfassung des UICC-Stadiums wurden die Patienten wiederum in die aktuell gültige Fassung der UICC-Klassifikation umgeschrieben. Der Anteil der nicht nach UICC beurteilbaren Patienten im Gesamtkollektiv lag bei 20%, bedingt durch die Zahl nicht beurteilter bzw. dokumentierter T-Kategorien wie vorher beschrieben (4.1.3., S. 20). Dazu kommen auch Fälle, in denen nicht klar ersichtlich war, ob bereits eine Fernmetastasierung oder auch ein Lymphknotenbefall vorlag.

Es fällt auf, dass es in beiden Gruppen mehr Patienten im UICC Stadium IIB gibt (n=53/224; 24% bzw. n=19/64; 30%), als in Stadium III (n=23/224; 10% bzw. n=14/64; 22%). Dies bedeutet, dass zum Zeitpunkt der Primärdiagnose zwar häufiger noch keine maximale lokale Tumorausdehnung (T4) vorlag, jedoch bereits ein Befall der regionären Lymphknoten. Dagegen nimmt die Zahl der Patienten im UICC Stadium IV, das heißt Patienten mit bereits vorliegender Fernmetastasierung, in beiden Gruppen wieder deutlich zu.

4.1.4. Histologische Differenzierung und Tumorgraduierung

Im Gesamtkollektiv fanden sich 85% duktale Adenokarzinome, in der Subgruppe sogar mehr als 95%. Der Rest setzte sich zusammen aus Patienten, deren Histologie nicht näher bestimmt wurde und einigen wenigen Fällen mit am Pankreas sehr seltener histologischer Differenzierung wie beispielsweise einem Siegelringzellkarzinom. Deshalb erschien es bei der Auswertung irrelevant, diese Gruppen getrennt voneinander zu analysieren.

Hinsichtlich der Graduierung durch die Pathologen fanden sich in beiden Patientenkollektiven am häufigsten G2-Tumore, das heißt Tumore mit mäßiger histologischer Differenzierung.

Grading	1990-2004 (n=224)		2000-2003 (n=64)	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
1	17	8%	3	5%
2	98	44%	33	51%
3	64	28%	22	34%
4	1	0%	1	2%
X	44	20%	5	8%

Tab. 5: Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades (*Grading*)

4.1.5. Die Serumentumormarker CEA und CA 19-9

Die Ausprägung der Tumormarker wurde in der Patientensubgruppe (n=64) zwischen den Jahren 2000 und 2003 analysiert.

Das CEA wurde dabei bei 48 von 64 Patienten bestimmt. Es wurde ein unterer Schwellenwert (*cut-off-Wert*) von 5 ng/ml festgelegt. Von den untersuchten Patienten mit histologisch nachgewiesenem Pankreaskarzinom zeigten 58% kein erhöhtes CEA, 23% zeigten erhöhte Werte bis 10 ng/ml und bei 13% zeigte sich ein CEA über 30 ng/ml. (Abb. 5)

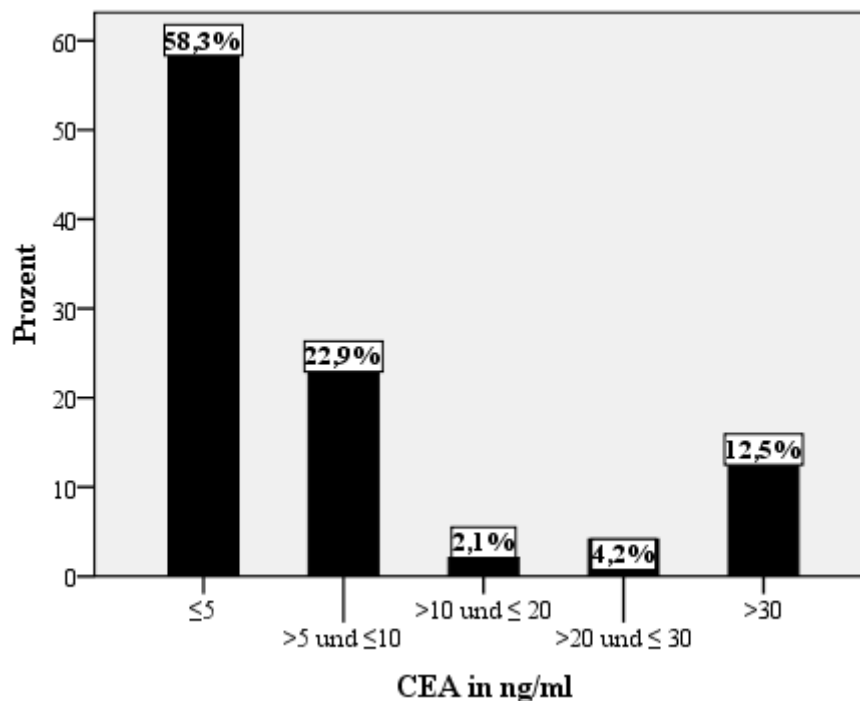


Abb. 5: CEA im Serum der Tumorpatienten (n=48)

Die Höhe des CEA im Serum zeigte sich dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Zum einen fiel auf, dass bei weiblichen Tumorpatienten CEA deutlich häufiger über den *cut-off-Wert* anstieg, als bei männlichen Patienten ($p=0,08$). 57% der Frauen zeigten Werte über 5 ng/ml, gegenüber nur 32% der Männer.

Zum anderen ließ sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p=0,008$) zwischen der Ausprägung des Tumormarkers CEA und dem Alter des Patienten bei Diagnose feststellen. Während in der Altersgruppe der 60 bis 70jährigen noch 75% aller Patienten

Ergebnisse

Werte unter dem *cut-off*-Wert von 5 ng/ml aufwiesen, waren es in der Gruppe der 70 bis 80jährigen nur noch 33%. Daraus lässt sich eine Altersabhängigkeit des Serum-CEA-Wertes schlussfolgern.

CEA hatte einen hochsignifikanten Einfluss auf das Therapieziel ($p=0,004$). Bei 86% aller Patienten mit einem CEA-Wert unter dem unteren Schwellenwert wurde eine kurative Behandlungsabsicht verfolgt, gegenüber nur 48% bei den Patienten mit Werten über 5 ng/ml.

Ein weiterer Tumormarker im Serum, der sich bisher vor allem für die Verlaufsbeurteilung des Pankreaskarzinoms von Bedeutung gezeigt hat, ist das CA 19-9. Im Subgruppenkollektiv der 64 Patienten zwischen den Jahren 2000 und 2003 wurde bei 55 Patienten das CA 19-9 im Serum bestimmt. Es wurde dabei ein generell üblicher Schwellenwert von 37 U/ml verwendet. Bei 18% der Patienten blieb der CA 19-9 -Wert unter dieser Grenze, bei den übrigen lag er wie in Abb. 6 dargestellt darüber.

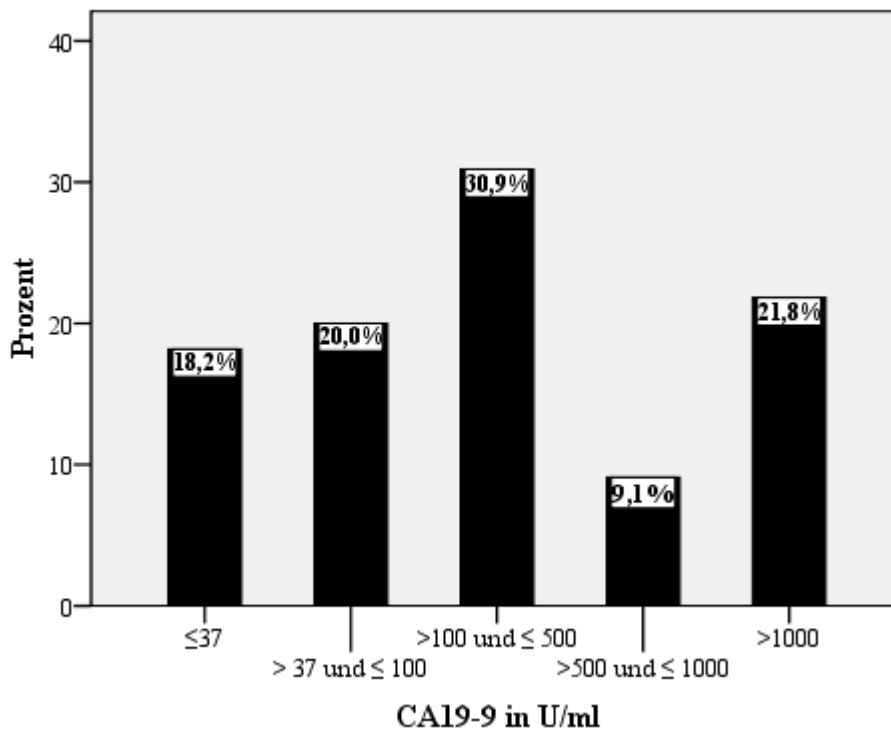


Abb. 6: CA 19-9 im Serum der Tumorpationen (n=55)

Das CA 19-9 zeigte sich signifikant abhängig von der lokalen Tumorausdehnung T ($p=0,05$). Unter allen Patienten, deren CA 19-9 unter dem unteren Schwellenwert blieb,

fand sich nur bei 30% eine maximale lokale Tumorausdehnung T4. Im Gegensatz dazu mussten in der Patientengruppe mit erhöhtem CA 19-9 51% als T4 Tumoren klassifiziert werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein erhöhter CA 19-9 Wert im Serum für eine bereits weit fortgeschrittene Ausdehnung des Primärtumors spricht. Entsprechend wurden Patienten mit erhöhtem CA 19-9 deutlich häufiger nur noch palliativen Therapien zugeführt ($p=0,004$), während Patienten mit Werten unter dem unteren Schwellenwert einer kurativen Operationsindikation häufiger zugänglich waren ($p=0,03$).

4.1.6. Gefäßinfiltration, Perineuralscheidenbefall und Lymphangiosis carcinomatosa

Histopathologische Untersuchungen beinhalteten die Beurteilung, ob die Tumore in Gefäße, Nerven und Lymphbahnen infiltrierten. Bei 28% der Patienten in der Subgruppenanalyse fand sich eine Gefäßinfiltration, bei 27% eine Lymphangiosis carcinomatosa und bei 32% ein Perineuralscheidenbefall. Die restlichen Patienten wurden entweder aufgrund einer fehlenden Tumorresektion nicht auf diese Parameter hin untersucht, oder das histologische Präparat zeigte keinen Befall der genannten Strukturen.

Die Analyse der Lymphangiosis carcinomatosa erwies sich letztlich als wenig sinnvoll, da nur zwei Patienten, bei denen sie nachgewiesen wurde gleichzeitig auch als N0-Status klassifiziert wurden. Im Fall eines positiven Lymphknotenstatus verliert ein Befall der Lymphgefäße an Bedeutung.

Der Befall der Blutgefäße zeigte sich überraschend als signifikant abhängig vom Geschlecht ($p= 0,006$). Bei 40% der männlichen Patienten konnten Gefäßinfiltrationen pathologisch gesichert werden im Gegensatz zu nur 8% bei weiblichen Patientinnen.

4.1.7. Operative Therapie

Im Gesamtkollektiv wurden 50% ($n=113/224$) der Patienten unter kurativer Absicht operiert. Darüber hinaus wurden 16% ($n=36$) mit palliativem Ziel operiert, 32% ($n=71$)

der Patienten wurden probelaparotomiert und 2% (n=4) der Patienten wurden keiner Operation unterzogen.

Insgesamt wurde bei 33% (n=73) der Patienten postoperativ ein R0-Status histopathologisch bestätigt. Gemessen an der unter kurativer Absicht operierten Patientengruppe wurden damit 65% der Patienten R0-reseziert.

Unter allen Patienten, die einer operativen Therapie zugeführt wurden, verteilten sich die OP-Verfahren wie folgt:

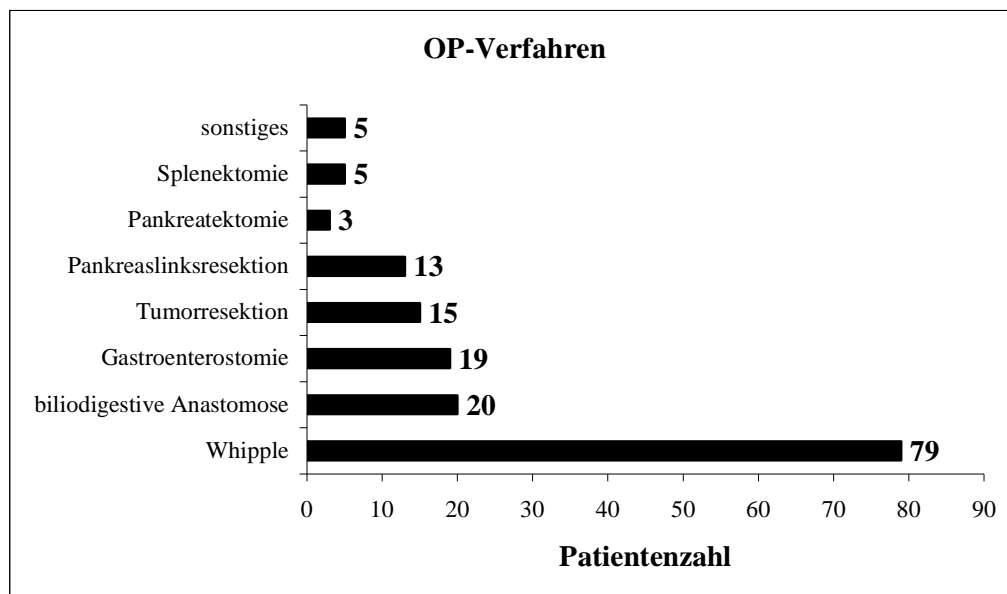


Abb. 7: Gesamtzahl der OP-Verfahren im Gesamtkollektiv (n=224)

In der Patientensubgruppe wurden 67% der Patienten unter kurativer Absicht operiert (n=43). Darunter wurden 33% der Patienten (n=21) R0 reseziert, bezogen auf die Patienten mit kurativer Therapieabsicht waren dies 49%. Von den 21 Patienten, die R0 reseziert wurden, wurden 18 nach Whipple operiert, 6 davon pyloruserhaltend. Zwei Patienten wurden einer Pankreaslinksresektion und ein Patient einer Pankreatektomie unterzogen.

Von allen Patienten, die R0-reseziert wurden, wurde bei 71% (n=15) ein Lokalrezidiv während des Beobachtungszeitraums gesichert.

Es zeigte sich ein deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen der *ITT* und der Tumorlokalisierung ($p < 0,001$). Tumoren des Pankreaskopfes wurden zu 53% unter kurativer Therapieabsicht operiert, im Gegensatz zu nur 33% der im Korpus

Ergebnisse

lokalisierten Tumoren. Dies lässt sich am ehesten durch die enge Nachbarschaft des Pankreaskorpus zu den Mesenterialgefäßen erklären, die nahelegt, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits oft eine Gefäßinfiltration vorliegt.

Die lokale Tumorausdehnung zeigte einen signifikanten Einfluss sowohl auf die *ITT*, als auch auf die R0-Resektion ($p < 0,001$). Hierbei ist zu bemerken, dass eine lokale Tumorausdehnung bis maximal zu einer T3-Kategorie gute Chancen für eine R0-Resektion bietet, während dies bei einer T4-Kategorie mit 6% kaum noch möglich war. (Tab. 6) Auch der regionale Lymphknotenstatus beeinflusste die Möglichkeit einer R0-Resektion signifikant ($p < 0,001$). (Tab. 6)

	T1	T2	T3	T4	TX	N0	N1	NX
<i>ITT</i> kurativ	100%	80%	80%	18%	39%			
R0	100%	76%	54%	6%	8%	54%	41%	4%

Tab. 6: Zusammenhang zwischen T- bzw. N-Kategorie und *ITT* bzw. histopathologischem Resektionsstatus R0 im Gesamtkollektiv (n=224)

Eine signifikante Abhängigkeit ($p < 0,001$) ergab sich auch zwischen dem UICC-Stadium und der *ITT* sowie dem R0-Resektionsstatus. Bis zu einem UICC-Stadium IIB konnte in mehr als der Hälfte der Patienten mit kurativer *ITT* eine R0-Resektion durchgeführt werden. (Tab. 7)

	I	IIA	IIB	III	IV	X
<i>ITT</i> kurativ	87%	81%	89%	44%	15%	36%
R0	87%	52%	70%	26%	2%	11%

Tab. 7: Zusammenhang zwischen dem UICC-Stadium, der *ITT* und dem histopathologischen Resektionsstatus R0 im Gesamtkollektiv (n=224)

Auffallend im eigenen Patientengut war, dass sich eine gewisse Grenze für eine kurative *ITT* und eine mögliche R0-Resektion zwischen dem UICC-Stadium IIB und III ergab. In beiden Stadien kann ein N1-Status vorliegen, UICC-Stadium III ist jedoch

gekennzeichnet durch einen T4-Tumorstatus. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die lokale Tumorausdehnung für die *ITT* und auch für das Erreichen des angestrebten R0-Status eine größere Rolle spielt als der regionale Lymphknotenbefall.

Bei Analyse der Patientensubgruppe zeigte sich, dass der Serummarker CEA einen signifikanten Einfluss auf die *ITT* nimmt ($p=0,004$). Insgesamt 86% ($n=24$) der Patienten, deren CEA-Wert präoperativ nicht erhöht war, wurden mit kurativer *ITT* operiert. Im Gegensatz dazu waren es nur 48% ($n=10$) der Patienten mit erhöhtem CEA-Wert, die unter kurativer *ITT* einer Operation zugeführt wurden. Auf das tatsächliche Operationsergebnis nahm der CEA-Wert schließlich keinen signifikanten Einfluss, so dass daraus zu folgern ist, dass der CEA-Wert bei der Festlegung der Therapieabsicht keine Rolle spielen sollte.

Im Gegensatz dazu wurde für den Serummarker CA19-9 ein signifikanter Einfluss auf den Erfolg einer radikalen Operation festgestellt ($p=0,03$). Von 10 Patienten mit nicht erhöhten CA19-9-Werten im Serum konnten 60% kurativ operiert werden. In der Gruppe der Patienten mit erhöhten CA19-9-Werten war dies nur bei 11% möglich. Der CA19-9-Wert im Serum scheint somit im Gegensatz zum CEA-Wert eine höhere Aussagekraft in Bezug auf die vorliegende Tumorausdehnung und damit auch auf die Möglichkeit einer R0-Resektion zu haben.

4.2. Patientenüberleben

4.2.1. Gesamtes mittleres Überleben

Die Überlebenszeit der Patienten wurde definiert als die Zeit ab dem Zeitpunkt der Primärdiagnose bis zum Versterben des Patienten. Bei noch Lebenden war entsprechend die letzte Information darüber, dass der Patient noch lebt, ausschlaggebend.

Die Überlebenszeiten wurden anhand einer Kaplan-Meier-Kurve bestimmt und dargestellt. Mittels des Log-Rank-Testverfahrens wurde der Einfluss verschiedener tumorassoziierter Faktoren auf die Überlebenszeit geprüft.

Im Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten ($n=224$) waren bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes 81% aller Patienten verstorben. Darunter waren 93%

nachweislich tumorbedingt verstorben. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis Dezember 2008.

Insgesamt zeigte sich ein mittleres Überleben der Patienten von 22,5 Monaten mit einer Standardabweichung von 2,5 Monaten. Das mediane Überleben betrug dabei 11 Monate bei einer Standardabweichung von 0,7 Monaten.

In der Patientensubgruppenanalyse konnten zwei von 64 Patienten mangels fehlender Informationen nicht weiter verfolgt werden. Von den 62 verfolgten Patienten waren bis Ende der Beobachtung 60 Patienten verstorben (96,8%). Ihr mittleres Überleben betrug 15 Monate mit einer Standardabweichung von 2 Monaten. Das mediane Überleben betrug 10 Monate mit einer Standardabweichung von 1,3 Monaten. Die längste dokumentierte Überlebenszeit bis zum Tod dauerte 66 Monate.

4.2.2. Prognoserelevante Faktoren

Zunächst wurden die Überlebenszeiten unabhängig von einer durchgeführten R0-Resektion analysiert. Um herauszufinden, welche Faktoren neben der R0-Resektion prognostischen Wert zeigten, wurden im Anschluss nur die Patienten im Bezug auf ihr Überleben analysiert, bei denen tatsächlich eine R0-Resektion erfolgte. Zunächst zeigte sich im Gesamtkollektiv eine hochsignifikante Abhängigkeit der Überlebenszeit vom R0-Resektionsstatus ($p < 0,0001$).

Bei Patienten, die R0-reseziert wurden, zeigte sich ein medianes Überleben von 18 Monaten (Standardabweichung 2 Monate). Demgegenüber wurde ein medianes Überleben von 8 Monaten (Standardabweichung 1 Monat) bei den Patienten beobachtet, bei denen keine kurative Operation möglich war. (Abb. 8; Tab. 8)

Neben der R0-Resektion waren das Diagnosealter, der Primärtumorstatus (T-Kategorie), der regionale Lymphknotenstatus (N-Kategorie), die Fernmetastasierung (M-Kategorie), das UICC-Stadium, der Tumormarker CEA im Serum und der histologische Differenzierungsgrad für die Überlebenszeit von signifikanter Bedeutung. Für CA 19-9 wurde im Gegensatz zu CEA dabei kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit festgestellt. (Abb. 9-15; Tab. 8)

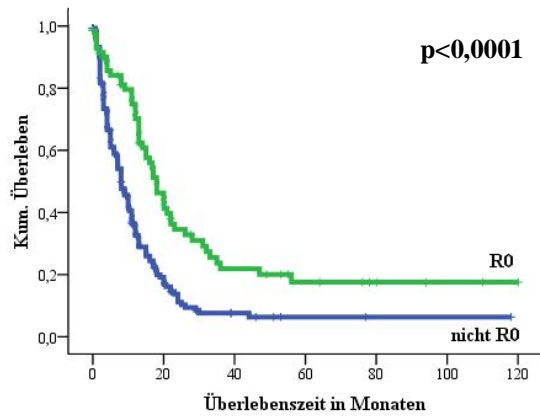


Abb. 8: Überlebenszeit in Abhängigkeit des histopathologischen Resektionsstatus R0 im Gesamtkollektiv (n=224)

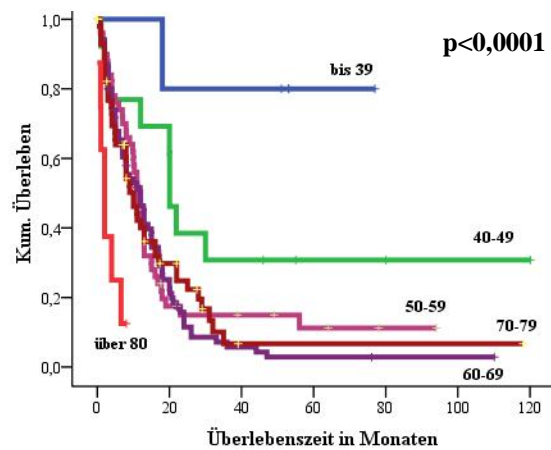


Abb. 9: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Primärdiagnose im Gesamtkollektiv (n=224)

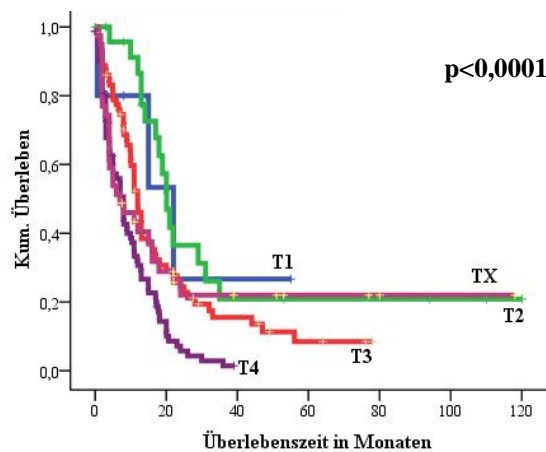


Abb. 10: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der lokalen Tumorausdehnung (T-Kategorie) im Gesamtkollektiv (n=224)

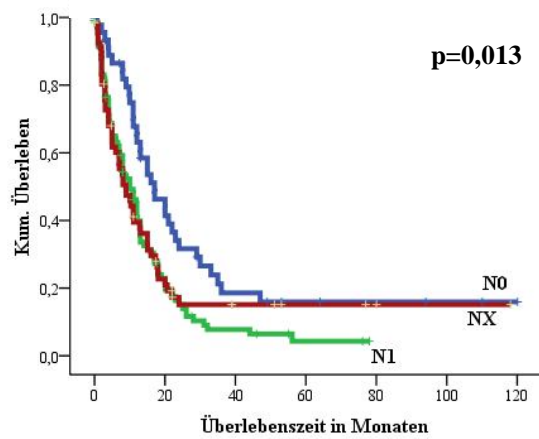


Abb. 11: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom regionalen LK-Status (N-Kategorie) im Gesamtkollektiv (n=224)

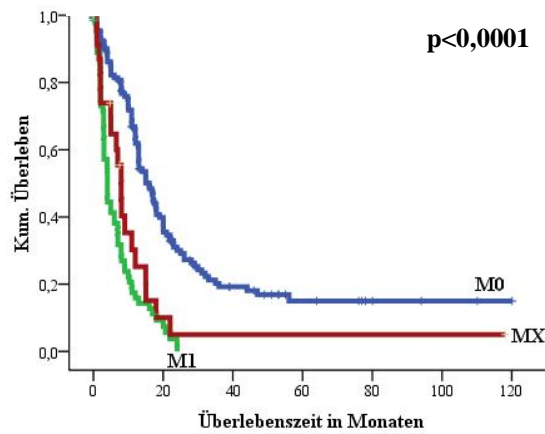


Abb. 12: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung (M-Kategorie) im Gesamtkollektiv (n=224)

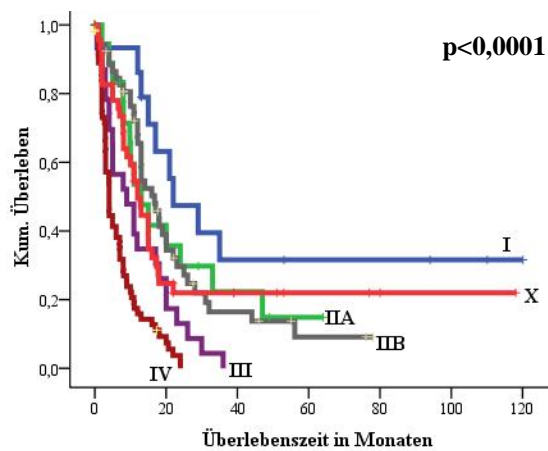


Abb. 13: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom UICC-Stadium im Gesamtkollektiv (n=224)

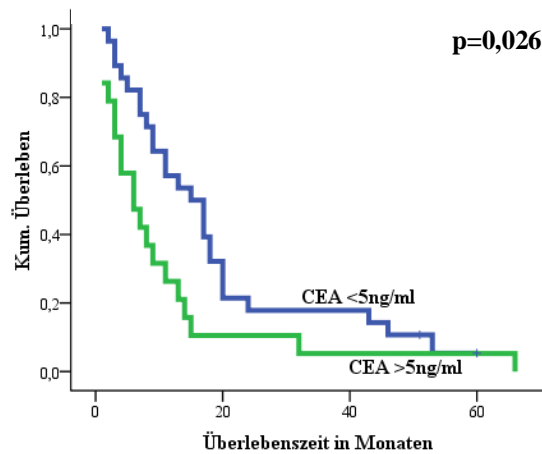


Abb. 14: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Serummarker CEA in der Subgruppe (n=48)

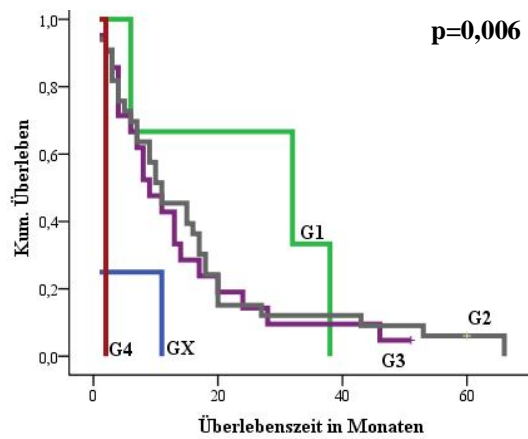


Abb. 15: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgraduierung G in der Subgruppe (n=62)

Folgende Tabelle stellt die Überlebenszeiten in Abhängigkeit der signifikant beeinflussenden Faktoren im Überblick dar:

Ergebnisse

		mÜL	S	medianes ÜL	S	p
R0 (n=224)	ja	35,3	5,3	18	2	<0,0001
	nein	16,6	25	8	1	
Diagnosealter (n=224)	<40	65	10,5			<0,0001
	40-49	47	13,7	20,1	1,1	
	50-59	20,9	4,1	11	0,4	
	60-69	15,4	2,2	12	1,9	
	70-79	19,3	4,5	10	1,3	
	≥80	3,1	1	2	0,7	
T (n=224)	1	24,7	9,7	22	9,1	<0,0001
	2	40,1	9,4	20,1	1,4	
	3	20,1	2,7	12	0,9	
	4	9,8	1	8	1	
	X	32	8	7	3,5	
N (n=224)	0	33,2	6,2	17	3,7	0,013
	1	14,8	1,8	10	1,2	
	X	25,1	5,2	8,9	1,8	
M (n=224)	0	31,5	3,8	16	1,6	<0,0001
	1	6,8	0,8	4	0,1	
	X	13,8	5,5	8	0,8	
UICC (n=224)	I	50,8	13,3	22	7	<0,0001
	IIA	23,2	5,1	13	3,4	
	IIB	23,2	3,3	16,8	2,3	
	III	11,9	2,1	9	3,6	
	IV	6,8	0,8	4	0,1	
	X	33,6	7,1	12	1,3	
CEA (n=48)	<5 ng/ml	19,2	3,1	15	3,2	0,026
	≥5 ng/ml	10,8	3,5	6	2,2	
Grading (n=62)	1	25,3	9,8	32	21,2	0,006
	2	16,3	3	11	2,9	
	3	14	2,9	9	2,3	
	4	2	0	2		
	X	3,5	2,5	1		

Tab. 8: Einfluss untersuchter Parameter auf das Überleben der Patienten

(mÜL: mittleres Überleben in Monaten; S: Standardabweichung; p: Signifikanzniveau; medianes ÜL: medianes Überleben in Monaten)

4.2.3. Prognoserelevante Faktoren R0-resezierter Patienten

Bei R0-resezierten Patienten zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das Überleben für den regionalen Lymphknotenstatus (N), die Tumordifferenzierung (G), den Perineuralscheidenbefall sowie das Auftreten einer postoperativen Infektion.

Patienten mit negativem Nodalstatus (N0) überlebten im Median 22 Monate, wohingegen das mediane Überleben bei Patienten mit Lymphknotenbefall nur 16,8 Monate betrug. Damit zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Lymphknotenstatus auf das mediane Überleben der Patienten ($p=0,05$). (Abb. 16; Tab. 9)

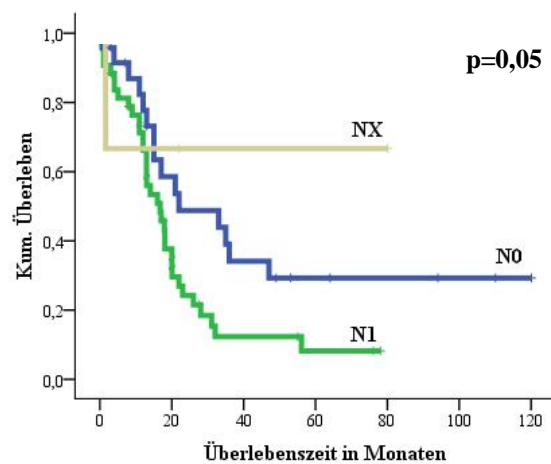


Abb. 16: Überlebenszeit R0-resezierter Patienten in Abhängigkeit von ihrem Lymphknotenstatus (n=73)

Patienten mit gut differenzierten Tumoren (G1) wiesen mit über 5 Jahren mittlerer Überlebenszeit bzw. knapp 3 Jahren medianer Überlebenszeit im Vergleich zu mäßig und insbesondere schlecht differenzierten Tumoren (G2 und G3) sowohl ein besseres mittleres als auch medianes Überleben auf. (Abb. 17; Tab. 9)

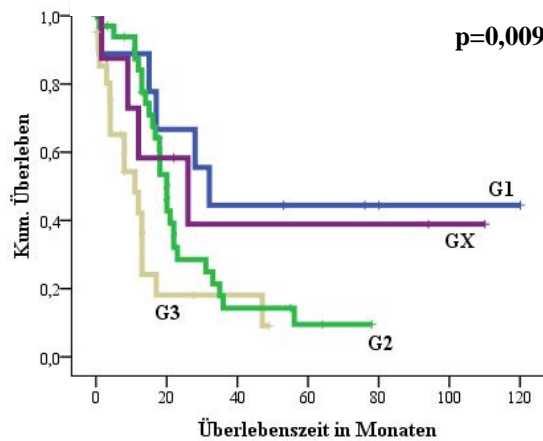


Abb. 17: Überlebenszeit R0-resezierter Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgraduierung (G) (n=73)

Bei 10 von 21 R0-resezierten Patienten aus der Subgruppenanalyse trat postoperativ eine Infektion auf. Diese Patienten zeigten ein schlechteres Überleben als solche Patienten, bei denen keine Infektion auftrat ($p=0,046$). Sie überlebten im Median 8 Monate ($S=3$ Monate) im Gegensatz zu den Patienten ohne Infektion, die ein medianes Überleben von 17 Monaten ($S=1$ Monat) aufwiesen. (Abb. 19; Tab. 9)

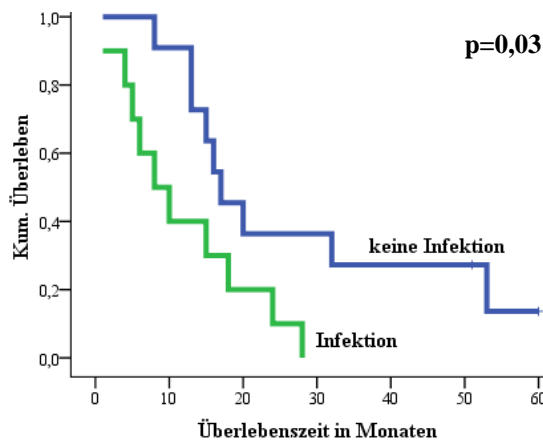


Abb. 18: Überlebenszeit R0-resezierter Patienten in Abhängigkeit vom Auftreten einer postoperativen Infektion (n=21)

Signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit R0-resezierter Patienten wies zudem der Perineuralscheidenbefall nach histopathologischem Befund auf ($p=0,019$). Dieser wurde im Rahmen der Subgruppenanalyse untersucht. Bei festgestelltem Befall der Perineuralscheiden betrug die mediane Überlebenszeit nach R0-Resektion 15 Monate

(S=3 Monate), gegenüber einem medianen Überleben von 24 Monaten (S=9 Monate) bei nicht nachgewiesenem Perineuralscheidenbefall. (Abb. 18; Tab. 9)

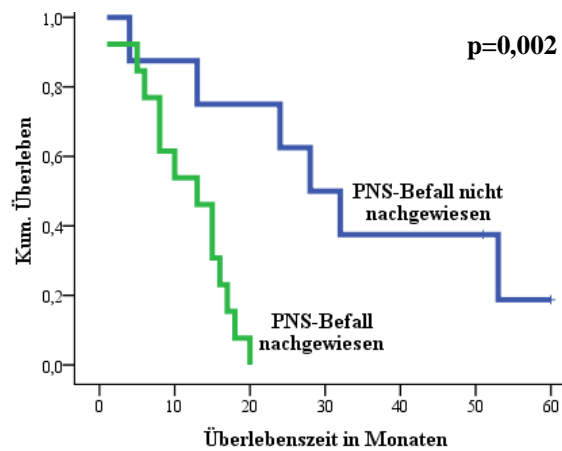


Abb. 19: Überlebenszeit R0-resezierter Patienten in Abhängigkeit vom Perineuralscheidenbefall des Tumors (n=21)

Angesichts der hiermit gezeigten Bedeutung des Zusammenhangs eines nachgewiesenen Perineuralscheidenbefalls mit einer schlechteren Prognose wurde nachträglich ein erweitertes Patientengut auf diesen Faktor hin untersucht.

Laut der abrufbaren Daten des Tumorregisters der Universitätsklinik Würzburg wurden aus der Chirurgischen Klinik von Januar 1998 bis Juli 2007 insgesamt 165 Patienten mit Pankreaskarzinom erfasst und fortlaufend dokumentiert. Davon wurden 56 Patienten R0-reseziert. Diese 56 Patienten wurden aktuell mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren bis Juli 2009 verfolgt und im Hinblick auf den Perineuralscheidenbefall des Tumorresektats gesondert untersucht. Exkludiert wurden zuvor alle Patienten, welche innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstarben, unter der Annahme, dass postoperative Komplikationen zum Tod geführt haben.

Bei 32 dieser 56 R0-resezierten Patienten (57%) wurde ein Perineuralscheidenbefall nachgewiesen. Diese wurden im Hinblick auf die Überlebenszeit nach R0-Resektion mit der Gruppe derer verglichen, bei denen die Perineuralscheiden als nicht tumorbefallen interpretiert wurden. Dabei zeigte sich insbesondere innerhalb des UICC-Stadiums IIB (n=35) ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, deren Tumorpräparat keinen Perineuralscheidenbefall zeigte (p=0,05). Patienten mit nachgewiesenem Perineuralscheidenbefall überlebten im Mittel 18,6 Monate versus 36,2 Monaten bei nicht nachgewiesenem Perineuralscheidenbefall.

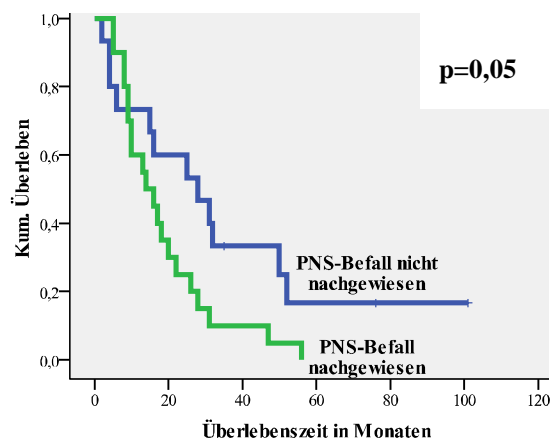


Abb. 20: Überlebenszeit R0-resezierter Patienten im Stadium IIB in Abhängigkeit vom Perineuralscheidenbefall (n=35)

Zusammenfassend sind für das Überleben der Patienten relevante Faktoren nach erfolgter R0-Resektion in Tabelle 9 dargestellt:

		mÜL	S	medianes ÜL	S	p
N (n=73)	0	49,1	10,2	22	11,9	0,05
	1	21,5	3,4	16,8	3	
G (n=73)	1	63,7	17	32,1	6	0,009
	2	26,3	3,8	20	1,1	
	3	15,2	3,8	11	2,7	
PNS-Befall (n=21)	ja	11,7	1,6	13	3,1	0,002
	nein	33,8	6,9	28	5,7	
PNS-Befall UICC IIB (n=35)	ja	18,6	3,0	14	3,4	0,05
	nein	36,2	8,7	28	9,7	
Infektion post-OP (n=21)	ja	11,9	2,9	8	3,2	0,03
	nein	27,6	5,6	17	2,8	

Tab. 9: Einfluss untersuchter Parameter auf das Überleben der Patienten nach R0-Resektion (PNS: Perineuralscheiden; mÜL: mittleres Überleben in Monaten; S: Standardabweichung; p: Signifikanzniveau; medianes ÜL: medianes Überleben in Monaten)

4.3. Auftreten eines Tumorrezidivs nach R0-Resektion

Im Subgruppenkollektiv wurden 33% der Patienten (n=21/64) mit dem histopathologischen Ergebnis einer R0-Resektion operiert. Es stellte sich somit die Frage, bei wie vielen Patienten davon während der Tumornachsorge ein Tumorrezidiv gesichert wurde, nach welcher Zeit es auftrat, und ob Faktoren vorlagen, die darauf Einfluss nehmen. Von 21 Patienten mit erfolgter R0-Resektion wurde bei 15 Patienten (71%) ein Rezidiv gesichert.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte für weibliche Patienten ein signifikant häufiger auftretendes Rezidiv als für männliche Patienten ($p=0,04$). Bei 100% der R0-resezierten Frauen (n=7) wurde ein Rezidiv gesichert im Gegensatz zu nur 57% bei den Männern (n=8).

Die Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs (*Time To Progress, TTP*) wurde festgelegt als die Zeit in Monaten zwischen der erfolgten R0-Resektion und der Diagnose des Tumorrezidivs. Bei Patienten mit einem Rezidiv betrug die mittlere *TTP* 11 Monate (S=3 Monate). Die mediane *TTP* betrug 8 Monate (S=1 Monat). Die *TTP* wurde signifikant beeinflusst durch die lokale Tumorausdehnung (T-Kategorie) ($p=0,019$) sowie den Perineuralscheidenbefall ($p=0,017$). (Abb. 20 und 21)

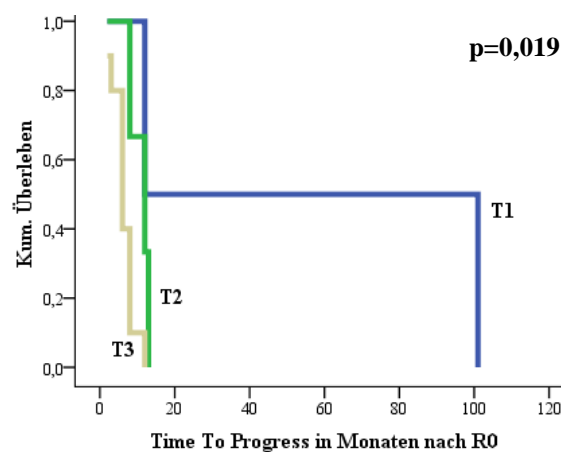


Abb. 21: Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs nach histopathologischer R0-Resektion in Abhängigkeit der lokalen Tumorausdehnung (T-Kategorie) im Subgruppenkollektiv (n=15)

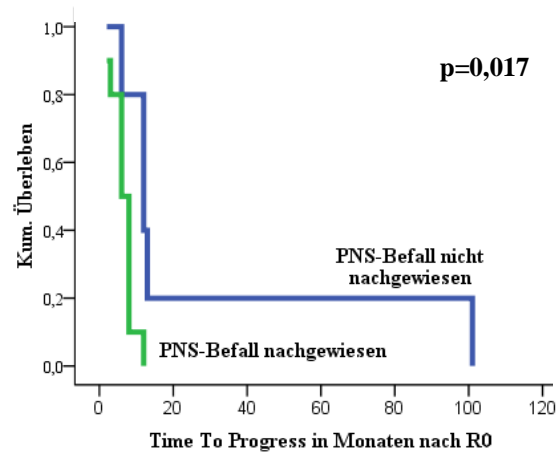


Abb. 22: Zeit bis zum Auftreten eines Tumorezidivs nach histopathologischer R0-Resektion in Abhängigkeit vom Perineuralscheidenbefall im Subgruppenkollektiv (n=15)

5. Beantwortung der Fragestellungen

Die zu Beginn der Arbeit gestellten Fragen werden wie folgt beantwortet:

1. Wie setzt sich das Würzburger Patientengut zum exokrinen Pankreaskarzinom im zurückliegenden 15-Jahres-Zeitraum zusammen? Welche Häufigkeitsverteilungen hinsichtlich Tumorstadium und Graduierung des Pankreaskarzinoms finden sich im erfassten Patientengut?

Das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms reichte von 28 bis 84 Jahren, wobei die meisten Patienten im Alter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr diagnostiziert wurden. Insgesamt zeigte sich mit 57% gegenüber 43% ein leichtes Überwiegen der Erkrankung beim männlichen Geschlecht. Knapp ein Drittel aller Patienten (30%) wies zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bereits Fernmetastasen auf und wurde damit dem UICC-Stadium IV zugeordnet. Der ebenfalls größte Anteil der Patienten zeigte mit 36% eine bereits weit fortgeschrittene lokale Tumorausbreitung (T-Kategorie) T4, in der Subgruppe betrug dieser Anteil sogar 45%. Bei Primärdiagnose wiesen bereits 50% der Patienten Lymphknotenmetastasen auf (N-Kategorie positiv). Die histopathologische Untersuchung (Differenzierungsgrad, *Grading*) der Tumore ergab in den meisten Fällen mäßig bis schlecht differenzierte Karzinome. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich das eigene Patientengut mit einem exokrinen Pankreaskarzinom (duktales Adenokarzinom) im Vergleich zur beschriebenen Literatur als repräsentativ und vergleichbar mit anderen Studien ansehen.

2. Durch welche Faktoren wird die Ausprägung der Serumentumormarker CEA und CA 19-9 beeinflusst?

Der Serummarker CEA wurde insgesamt bei 48 Patienten in der Subgruppe untersucht und zeigte sich trotz histologisch nachgewiesenem Pankreaskarzinom nur bei 42% der Patienten präoperativ erhöht. CEA stieg bei Frauen signifikant häufiger über den *cut-off-Wert* an als bei Männern. Ebenso stieg die Wahrscheinlichkeit eines positiven CEA-Wertes mit steigendem Alter des Patienten signifikant an. Durch tumorspezifische Faktoren wurde die Höhe des CEA nicht signifikant beeinflusst. Daraus lässt sich

ableiten, dass der Einsatz des CEA für das Pankreaskarzinom nur eine untergeordnete Bedeutung hat.

Der Serummarker CA 19-9 wurde bei insgesamt 55 Patienten bestimmt. Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit von der lokalen Tumorausbreitung (T-Kategorie). Sobald ein erhöhtes CA 19-9 vorlag, wurde die Wahrscheinlichkeit größer, dass es sich um ein lokal weit fortgeschrittenes Tumorgeschehen handelte. Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass ein erhöhtes CA 19-9 mit höherer Spezifität als CEA für das Pankreaskarzinom eingesetzt werden kann.

3. Welche Faktoren bestimmen die Indikation zur Operation (*Intention to Treat, ITT*) und damit die Möglichkeit einer R0-Resektion?

Einen deutlichen Vorteil in Bezug auf die angestrebte operative Therapie zeigte sich bei Patienten, deren Karzinom im Pankreaskopf lokalisiert war. Sie wurden signifikant häufiger einer radikalen Operation zugeführt als Patienten mit Karzinomen im Pankreaskorpus und -schwanz. Ebenfalls signifikanten Einfluss auf die *Intention To Treat* und auf den Erfolg der angestrebten R0-Resektion nahmen die lokale Tumorausdehnung (T-Kategorie) sowie der regionale Lymphknotenbefall (N-Kategorie). Auffallend war außerdem der signifikante Einfluss eines negativen CA 19-9-Serumwertes auf den Erfolg einer angestrebten R0-Resektion.

4. Welche Faktoren nehmen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten nach Diagnosestellung?

Signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten nahmen verschiedene Faktoren. Mit absteigendem Signifikanzniveau waren dies die R0-Resektion, das Erkrankungsalter, die lokale Tumorausdehnung (T-Kategorie), die Fernmetastasierung (M-Kategorie), das UICC-Stadium, der histologische Differenzierungsgrad, der regionäre Lymphknotenstatus (N-Kategorie) sowie das CEA im Serum.

5. Welche Faktoren spielen neben der R0-Resektion eine entscheidende Rolle im Hinblick auf das Patientenüberleben?

Nach erfolgter R0-Resektion wurde das mittlere Überleben der Patienten schließlich signifikant beeinflusst durch den Perineuralscheidenbefall, den histologischen Differenzierungsgrad, eine postoperative Major-Infektion wie intraabdominelle Infektionen und auch andere systemische Infektionen in erster Linie pulmonalen Ursprungs und den regionären Lymphknotenstatus (N-Kategorie).

6. Gibt es Faktoren, die das Auftreten eines Rezidivs nach erfolgter R0-Resektion begünstigen? Wodurch wird dabei der zeitliche Abstand bis zum Auftreten eines Rezidivs mitbestimmt?

Ein signifikanter Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs nach der R0-Resektion zeigte sich für das Geschlecht mit einer Benachteiligung der weiblichen Patienten. Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs war signifikant kürzer bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor ($T \geq 2$) und bei gesichertem Perineuralscheidenbefall.

6. Diskussion

Häufig trägt die anfänglich unspezifische Symptomatik des Pankreaskarzinoms zu seiner verspäteten Erkennung und damit schlechten Prognose bei. Dabei treten die meisten Symptome in einem Zeitraum von 3 Jahren vor Diagnosestellung auf. Es handelt sich jedoch in erster Linie um die unspezifischen Symptome wie Appetit- und Gewichtsverlust, Oberbauchschmerzen, Stuhlnunregelmäßigkeiten und Abgeschlagenheit. Ein Ikterus tritt erst bei bereits größerer Raumforderung und Stenose des Gallenganges auf. (Holly et al., 2004) Im Würzburger Patientengut war das am häufigsten beobachtete Symptom der Bauchschmerz (54% der untersuchten Patienten). Es folgten Symptome wie die Gewichtsabnahme (44%) und der Ikterus (38%). Eine ähnliche Verteilung wurde sowohl von Gloeckler Ries et al. (2003) als auch von Boadas et al. (2000) beschrieben.

Im eigenen Patientengut zeigte sich in Übereinstimmung mit anderen in der Literatur beschriebenen Patientenkollektiven bei Männern ein häufigeres Auftreten eines Pankreaskarzinoms als bei Frauen. Sowohl Krejs (2010) als auch Jung et al. (2010) stellten ein Überwiegen der Erkrankung bei Männern um das 1,5 bis 2fache fest.

Im Würzburger Patientengut trat die Erkrankung bei Männern im Vergleich zu Frauen entgegen anderer Literaturangaben in signifikant jüngerem Alter auf. (Saif et al., 2005) Insgesamt gilt als mittleres Erkrankungsalter die 7. Lebensdekade. (Takeuchi et al., 1998; Boadas et al., 2000; Ganti et al., 2002) In der vorliegenden Arbeit waren zum Zeitpunkt der Primärdiagnose 38% und damit der größte Anteil zwischen 60 und 70 Jahre alt. Zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr erkrankten 65% der Patienten. Dies entspricht weitgehend den Literaturangaben. (Fitzgerald et al., 2003; Hoshal et al., 2004) Jedoch waren auch gut 2 % des Würzburger Patientenguts jünger als 40 Jahre alt. In der Literatur gibt es diesbezüglich Angaben von bis zu 7% mit einem Alter bei Erstdiagnose von jünger als 40 Jahren. (Zhang et al., 2004)

Verbunden mit der Beobachtung des Häufigkeitsgipfels von zwei Dritteln bei Erkrankungsdiagnose jenseits des 60. Lebensjahres im eigenen Patientengut wurde das Pankreaskarzinom meist auch erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Im Würzburger Patientengut war dies im 15-Jahres-Erhebungszeitraum 1990 bis 2004 immerhin knapp ein Drittel (29%) aller untersuchten Patienten, die sich

bereits bei Primärdiagnose im UICC-Stadium IV befanden. Dies war mit 30% in der Subgruppenanalyse von 2000 bis 2003 ein ebenso hoher Anteil. Verglichen mit der bestehenden Literatur finden sich dort meist noch höhere Zahlen an Patienten mit Fernmetastasen bzw. lokal organüberschreitendem Tumorwachstum. Boadas et al. (2000) berichten in ihrer Arbeit von 42%, die im UICC-Stadium IV primärdiagnostiziert wurden.

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 50% aller eingeschlossenen Patienten unter kurativer Absicht (*Intention To Treat*) operiert. Vergleichbare Ergebnisse hierzu schwanken in der bestehenden Literatur sehr stark. So konnten bei Fondevila et al. (1998) von 84 Patienten 30% mit kurativer Intention operiert werden, während in anderen Arbeiten 15-22% der Patienten bei Erstdiagnose als resektabel eingestuft wurden. (Testi et al., 2000; Li et al., 2004)

Somit ist für das eigene untersuchte Patientengut eine leichte Vorselektion der Patienten und eine Dunkelziffer nicht erfasster bzw. zuvor bereits ausgeschlossener, inoperabler Patienten zu vermuten, die nicht in der Chirurgischen Klinik vorgestellt und damit nicht im Tumorregister der Klinik erfasst wurden.

Für die Patienten, die anhand der präoperativen Diagnostik in ein UICC-Stadium I oder II eingestuft werden, sollte heute eine kurative Operation angestrebt werden. (Beger et al., 2002) Auch im UICC-Stadium III ist ein kurativer Ansatz durchaus je nach Einzelfall noch möglich, die Prognose ist allerdings nach erfolgter Tumorsektion zum einen durch ein erhöhtes Rezidivrisiko, zum anderen durch niedrigere Resektionsraten im Stadium III ungünstiger im Hinblick auf das Langzeit-Überleben. Sie ist jedoch besser als ohne operativen Ansatz zu bewerten.

In unserem Patientengut wurden von den 50% aller Patienten, die mit kurativer Absicht operiert wurden, 65% histopathologisch bestätigt R0-reseziert. Bezogen auf die Gesamtzahl der 224 untersuchten Patienten ergibt sich somit ein Anteil von 33% der kurativ behandelt werden konnte. Hier schwanken wiederum die Literaturangaben. Sogar 82% aller mit kurativer Intention operierter Patienten wurden nach der Arbeit von Gebhardt et al. (2000) R0-reseziert.

Die Gesamtrate erfolgter R0-Resektionen in der bestehenden Literatur schwankt insgesamt zwischen 8% und 17%. (Razak et al., 1999; Boadas et al., 2000; Marton et al., 2004)

Bei etwa einem Drittel der Würzburger Patienten, bei denen eine Whipplesche Operation durchgeführt wurde, wurde eine heute bevorzugte pyloruserhaltende Operationstechnik angewendet. Dabei wurde bereits durch Lin et al. (1999) beschrieben, dass keine signifikanten Unterschiede in der perioperativen Morbidität und Mortalität zwischen der konventionellen Whipple-OP und der pyloruserhaltenden Form bestehen. Der Vorteil der pyloruserhaltenden Operationstechnik liegt in der mit weniger Problemen verbundenen Nahrungsaufnahme und damit in einer höheren Lebensqualität. (Kim; 2008)

Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms ist von einer Rezidivrate zwischen 65 und 80% auszugehen. (Luttges et al., 1999; Raut et al., 2007) Die vorliegenden Ergebnisse eigener Patienten bestätigten diese Zahlen. Von allen Patienten, die aus der Subgruppenanalyse R0-reseziert wurden, konnte bei 71% ein Rezidiv während des Beobachtungszeitraumes gesichert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer Subgruppenanalyse des eigenen Patientengutes ferner die Wertigkeit des Tumormarkers CA 19-9 im Serum analysiert. CA 19-9 ist neben dem CEA einer von zwei klinisch üblicherweise bestimmten Tumormarkern, der weniger für die Primärdiagnostik als mehr für die Verlaufskontrolle des Pankreaskarzinoms Verwendung findet. Vielfach wurde seine Bedeutung und Aussagekraft bereits in der Literatur diskutiert.

So steigt CA 19-9 beispielsweise regelhaft im Rahmen einer Cholestase über die Norm an. Die Differenzierung einer malignen von einer benignen Ursache der Cholestase ist dabei anhand des CA 19-9, abgesehen von deutlich erhöhten Werten über 500 U/ml, nicht möglich. Nouts et al. (1998) stellten dazu fest, dass ein CA 19-9-Anstieg im Rahmen einer Cholestase bei gutartigen Erkrankungen im häufig beobachteten Wertebereich signifikant höher ist als bei malignen Grunderkrankungen wie in erster Linie dem Pankreaskarzinom. Dies bedeutet, dass der CA 19-9-Wert beim Pankreaskarzinom in der Regel nach Beseitigung der Cholestase durch z.B. eine ERCP-gesteuerte Stenteinlage nicht so stark abfällt wie beispielsweise bei einer durch Choledocholithiasis induzierten Cholestase. Bei fehlendem Ikterus hingegen und einem CA 19-9 ab 1000 U/ml wurde eine Spezifität für das Pankreaskarzinom von 100%

beschrieben (Peterli et al., 1999), in einer jüngeren Arbeit sogar von 95% ab einem CA 19-9 von 90 U/ml. (Marelli et al., 2009)

In unserem analysierten Patientengut wurde das CA 19-9 im 4-Jahres-Erhebungszeitraum der Subgruppenanalyse regelhaft präoperativ mitbestimmt. Bei 82% der Patienten zeigten sich erhöhte Werte oberhalb der üblichen oberen Normgrenze von 37 U/ml. Im Vergleich dazu berichten Carpelan-Holmstrom et al. (2002) über 63% aller in ihrer Studie untersuchten Patienten mit Pankreaskarzinom, deren CA 19-9 im Serum erhöht war. Dianxu et al. (2002) stellten bei 73% ihrer Patienten ein erhöhtes CA 19-9 fest.

Betrachtet man die absolute Höhe des CA 19-9 im Serum, so zeigt sich diese im Würzburger Patientengut signifikant abhängig von der lokalen Tumorausdehnung (T-Kategorie). Je weiter der Tumor lokal fortgeschritten ist, desto höher steigt das CA 19-9 im Serum an. Damit ergibt sich eine signifikante Abhängigkeit der Resektabilität vom Marker und bestätigt die von Safi et al. (1998) mit hoher Signifikanz beschriebenen Ergebnisse. Daraus resultierend ergibt sich in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem CA 19-9-Spiegel im Serum und einer nur noch palliativen Therapiemöglichkeit.

Die Rolle des CA 19-9 in der prätherapeutischen Diagnostik bleibt jedoch umstritten. Während dem Marker bislang kein Wert in der Primärdiagnostik eingeräumt wird, beschrieben andere Gruppen bei klinisch fehlendem Ikterus aber CA 19-9-Werten über 200 U/ml durchaus einen hohen prädiktiven Aussagewert des Markers für das Pankreaskarzinom. (Ritts et al., 1998) Dies wurde vor allem in Kombination mit einem bildgebenden Verfahren wie vorzugsweise einer Spiral-CT des Oberbauches so gesehen.

So wird auch ein signifikant längeres Überleben bei Patienten beschrieben, deren CA 19-9-Werte sich nach R0-Resektion normalisierten, im Gegensatz zu solchen, deren CA 19-9 im Serum weiterhin erhöht blieb. In unserem Würzburger Patientengut wurde das Überleben der Patienten durch den präoperativen CA 19-9 Wert nicht signifikant beeinflusst. Weder unabhängig von der R0-Resektion, noch nach einer solchen zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Tumormarkers auf die Prognose.

Ein noch besseres diagnostisches und prognostisches Signifikanzniveau für das CA 19-9 scheint nach unseren Ergebnissen durch Kombination mit anderen Tumormarkern

erreichbar zu sein. Dies ist in erster Linie bereits für die Kombination mit einer K-ras-Mutation gezeigt worden. (Dianxu et al., 2002; Zhang et al., 2004) Durch routinemäßige Bestimmung dieser beiden Marker könnte zumindest die Spezifität in der Diagnose des Pankreaskarzinoms gesteigert und letztlich sicher auch die Mehrheit aller Fälle frühzeitiger detektiert werden.

Der Tumormarker CEA hat für das Pankreaskarzinom im Gegensatz zu CA 19-9 eine nur untergeordnete Bedeutung. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität sind für CEA niedriger als für CA 19-9 im Hinblick auf das Pankreaskarzinom. (Nazli et al., 2000) Schneider et al. (2003) beschrieben beispielsweise für das CEA eine Sensitivität von nur 33,3% im Vergleich zu 87,5% für das CA 19-9. Nazli et al. (2000) haben wiederum festgestellt, dass die Spezifität des CEA bei einem angenommenen Referenzwert von 5 ng/ml zwar 100% für das Pankreaskarzinom im Vergleich zu benignen Erkrankungen des Pankreas beträgt. Vergleicht man aber das Pankreaskarzinom mit anderen Malignomen des oberen Gastrointestinaltraktes, so ist es nur wenig spezifisch. Es lässt sich daraus schließen, dass der Marker CA 19-9 in Bezug auf das Pankreaskarzinom von größerer Bedeutung ist. Für die präoperative Ausprägung beider Tumormarker ist in der Literatur ein Einfluss auf das Überleben im Sinne eines positiven oder negativen prognostischen Faktors beschrieben. Nicht nur für CA 19-9 sondern auch für das CEA wurde aufgezeigt, dass eine höhere präoperative Ausprägung im Serum eine niedrigere Überlebensrate nach sich zieht. (Kokhanenko et al., 2001) Die eigenen Ergebnisse zeigten für das CEA einen statistisch hochsignifikanten Einfluss zumindest auf die Therapieentscheidung. Bei 86% aller Patienten, deren präoperatives CEA unter dem Referenzwert von 5 ng/ml blieb, wurde letztlich eine kurative Therapieintention verfolgt.

Die in der Literatur beschriebenen sehr niedrigen Überlebensraten und kurze Überlebenszeiten für das Pankreaskarzinom nach Primärdiagnose bestätigten sich auch in der eigenen Arbeit. Für alle eingeschlossenen Patienten ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten zunächst unabhängig davon, ob eine kurative Operation durchgeführt wurde. In früheren Studien betrug sie sogar nur 4 bis 6 Monate für das gesamte untersuchte Patientengut. (Conlon et al., 1996; Lefevbre et al., 2009) Die längste von uns dokumentierte Überlebenszeit betrug 6,5 Jahre, was für den Fall eines

Pankreaskarzinoms sicherlich die Ausnahme darstellt. In der Regel versterben die Patienten im Laufe von 2 Jahren nach Diagnosestellung. (Wingo et al., 1995; Brennan et al., 1993) Hier hat sich auch in jüngerer Zeit nichts grundlegend geändert. Andererseits wurden bereits mehrfach auch 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 20% nach R0-Resektion nachgewiesen (Trede et al., 1990; Cameron et al., 1991; Geer et al., 1993; Nitecki et al., 1995; Ridwelski et al., 2005; Helm et al. 2008, Decker et al. 2010), was erneut verdeutlicht, dass die R0-Resektion wann immer möglich doch angestrebt werden sollte. Demgegenüber steht aber auch die Beobachtung, dass es vielen Autoren nicht gelungen ist, in ihren Untersuchungen überhaupt 5-Jahres-Überlebensraten zu dokumentieren. (Harris et al., 1990; Lim et al., 2003) Zudem scheint erwähnenswert, dass für den Fall des Pankreaskarzinoms ein 5-Jahres-Überleben nicht mit einer Heilung gleichzusetzen ist. Conlon et al. (1996) zeigten in ihrer Arbeit, dass fast die Hälfte der Patienten, die 5 Jahre überlebt hatten, im Verlauf doch am Lokalrezidiv oder einer Fernmetastasierung verstarben. Letztendlich muss nach ihrer Auffassung auch die kurative R0-Resektion für das Pankreaskarzinom als nur bestmögliche Palliation angesehen werden. Umso mehr lag bereits in ihren Augen die wichtigste Zielsetzung in der Erarbeitung und Etablierung wirksamer adjuvanter Therapiekonzepte.

Signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten im eigenen Patientengut unabhängig von einer erfolgreichen Tumorresektion das Alter, die TNM- und UICC-Klassifikation und die Tumordifferenzierung. Zu bemerken ist, dass es mit der Änderung, die 1997 mit der 5. Auflage der TNM-Klassifikation in Kraft trat, erstmals zu einer signifikant unterschiedlichen Prognose der Patienten in Stadium II und III gekommen ist. (Ott et al., 2000)

Die R0-Resektion erwies sich, wie vermutet, auch in der vorliegenden Arbeit als führender prognostischer Faktor mit hoher Signifikanz im Hinblick auf die Überlebenszeit. Am gesamten beobachteten Patientengut betrug das mediane Überleben nach R0-Resektion 18 +/- 2 Monate, gegenüber einem medianen Überleben von 8 +/- 1 Monaten, wenn keine R0-Resektion möglich war. Vergleichbare Überlebenszahlen fanden sich auch in anderen Arbeiten. (Conlon et al., 1996; Zhou et al., 2005) Auch ein leicht verbessertes medianes Überleben von knapp 2 Jahren nach R0-Resektion wurde beschrieben. (Helm et al., 2009) Wiederum erscheint dagegen ein in jüngerer Zeit

veröffentlichtes medianes Überleben von 54 Monaten nach R0-Resektion eher auffällig lang. (Garcea et al., 2007)

Neben der R0-Resektion wurden ebenso von anderen Autoren das Diagnosealter, die lokale Tumorausdehnung (T-Kategorie), der Lymphknotenstatus (N-Kategorie), der Perineuralscheidenbefall und der Einbruch in Lymphgefäße als prognostisch teils hochsignifikante Faktoren bestätigt. (Sperti et al., 1996; Badger et al., 2010)

Dominiert wurde das Überleben im Würzburger Patientengut in erster Linie von der Tatsache der R0-Resektion. Unter den so chirurgisch (R0) therapierten Patienten ergab sich entscheidender, das heißt signifikanter, prognostischer Einfluss für den regionalen Lymphknotenstatus, die Tumordifferenzierung und den bislang in anderen Publikationen zum Thema nur sporadisch und widersprüchlich berichteten Perineuralscheidenbefall.

Es konnte bereits in der Literatur gezeigt werden, dass das Überleben nach R0-Resektion weder durch äußere Begleiteinflüsse wie Rasse, Alkohol- oder Nikotinabusus (Yang et al. 2010), noch durch intraoperative Faktoren wie beispielsweise das Ausmaß des Blutverlustes oder die Operationsdauer oder -technik beeinflusst wird. (Kedra et al., 2001; Moon et al., 2003; Lim et al., 2003; Garcea et al., 2008) Vielmehr kommt den tumorbiologischen Parametern, wie in dieser Arbeit klar aufgezeigt, signifikante Bedeutung im Hinblick auf das Überleben der Patienten zu.

Bestätigung finden diese Parameter in der Literatur. (Cameron et al., 1991; Geer und Brennan, 1993; Meyer et al., 2000; Han et al., 2006; Winter et al., 2006) Eine jüngere Arbeit weist dabei auch auf den Einfluss des Befalls der Lymphgefäße hin. (Helm et al., 2009) Keinen Einfluss auf das Überleben hatten nach den Ergebnissen dieser Gruppe wiederum überraschend der regionale Lymphknotenbefall, der Befall der Blutgefäße und auch die Perineuralscheideninfiltration. In einer weiteren Arbeit wurde zwar für den Lymphknotenbefall, nicht aber für die Perineuralscheideninfiltration, ein signifikanter prognostischer Einfluss nachgewiesen (Gebhardt et al., 2000).

Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach R0-Resektion zeigte sich dagegen auch in einer japanischen Arbeit für den Lymphknotenbefall, eine Mitbeteiligung der Pfortader und eben die Perineuralscheideninfiltration. (Ozaki et al., 1999)

Diskussion

Eine vierte Veröffentlichung aus jüngster Zeit zur Frage der Bedeutung des Perineuralscheidenbefalls bestätigt wiederum dessen prognostische Bedeutung neben anderen Parametern, wie einer Gefäßinfiltration, einem regionalen Lymphknotenbefall und einem Tumornachweis in den Resektionsrändern. (Garcea et al., 2007)

Eine fünfte Auswertung aus 2009 bestätigt einen signifikanten Einfluss des Perineuralscheidenbefalls auf das Überleben nach R0-Resektion. (van Roest et al., 2009) Dort fand man bei 51 Patienten nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms ein medianes Überleben von 13,1 Monaten bei nachgewiesener Perineuralscheideninfiltration gegenüber 36 Monaten bei tumorfreien Perineuralscheiden. Der Einfluss zeigte sich dabei hochsignifikant. Im eigenen Patientengut fand sich bestätigend ein signifikanter Einfluss des Perineuralscheidenbefalls auf die Überlebenszeit nach R0-Resektion. (s. auch Tab. 10)

	N	G	PNS	T	V	L
Cameron et al., 1991	+			+	+	
Geer and Brennan, 1993	+	+		+		
Ozaki et al., 1999	+		+			
Gebhardt et al., 2000	+					
Meyer et al., 2000	+	+		+		
Garcea et al., 2007	+		+		+	
Helm et al., 2009		+		+		+
van Roest et al., 2009			+			
Würzburger Ergebnisse der eigenen Arbeit	+	+	+			

Tab. 10: Prognostischer Einfluss der untersuchten Faktoren nach R0-Resektion im Vergleich mit der bestehenden Literatur

(N: regionaler Lymphknotenbefall, G: Tumordifferenzierung, PNS: Perineuralscheidenbefall, T: lokale Tumorausdehnung, V: Gefäßinfiltration, L: Befall Lymphgefäße)

Bei der für das Pankreaskarzinom typischen Perineuralscheideninfiltration handelt es sich um das Einwachsen von malignen Zellen in das mittlere Perineurium peripherer Nerven. (Nagakawa 1992) Durch den Mechanismus des Perineuralscheidenbefalls lässt sich zum einen die Schmerzcharakteristik des Pankreaskarzinoms erklären, welche im fortgeschrittenen Stadium häufig aus starken Oberbauchschmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken besteht. Zum anderen darf vermutet werden, dass das in vielen Fällen nach R0-Resektion beobachtete Lokalrezidiv von hier aus seinen Ausgang nimmt. (Abiatar,

2009) In histologischen Präparaten reicht das Vorliegen eines Perineuralscheidenbefalls nach Literaturangaben von 45 bis 100%. (Matsuda et al., 1983; Nagakawa et al., 1992; Kayahara et al., 1995; Takahashi et al., 1997; Meyer et al., 2000) So wurde das perineurale Infiltrationsmuster für das Pankreaskarzinom auch bereits als das führende im Gegensatz zum Fortschreiten auf lymphatischem oder vaskulärem Weg beschrieben. (Pour et al., 1991) Die molekularbiologischen Grundlagen für diesen Mechanismus sind am ehesten in einer hohen Affinität der Pankreaskarzinomzellen zu nervalen Strukturen zu sehen. (Kenmotsu et al., 1990; Zhu et al., 1999 ; Tezel et al., 2000; Niedergethmann et al., 2000; Sakamoto et al., 2001)

Alle bislang zum prognostischen Einfluss des Perineuralscheidenbefalls existierenden Arbeiten (Ozaki et al., 1999; Garcea et al., 2007; van Roest et al., 2009), einschließlich der eigenen Arbeit, weisen geringe Fallzahlen in ihren Untersuchungen auf. Dadurch, dass sich die Signifikanz in der eigenen Arbeit jedoch durch eine weitere, überprüfende Erhebung auch in einem erweiterten Patientenkollektiv und hierbei auch isoliert für das UICC-Stadium IIB bestätigte, erscheint eine Einflussnahme der Perineuralscheideninfiltration auf die Prognose wahrscheinlich. In beiden untersuchten Gruppen betrug das mediane Überleben nach R0-Resektion bei nachgewiesenem Perineuralscheidenbefall nur 13 bzw. 14 Monate gegenüber jeweils 28 Monaten bei fehlendem Nachweis einer Nerveninfiltration.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird deutlich, dass in Zukunft ein besonderes Augenmerk auf die weitere Erforschung der Grundlagen des Perineuralscheidenbefalls auf Protein- und molekulargenetischer Ebene gelegt werden sollte. Als charakteristisches Wachstums- und Infiltrationsmuster scheint es für das Pankreaskarzinom von einer bislang unterschätzten Bedeutung für den Patienten. In dem Wissen, dass es einen prognostischen Einfluss ausübt, drängen sich umso mehr Fragen zu den einzelnen molekularen Mechanismen auf. Mit dem Ziel, die molekularen Vorgänge des Perineuralscheidenbefalls zu durchbrechen, eröffnen sich möglicherweise neue Wege hin zu wirksamen Therapieprinzipien.

Verschiedene Arbeitsgruppen arbeiten bereits seit neuestem an der Erforschung der molekularen Grundlagen bei der Entstehung des Perineuralscheidenbefalls. So wurden beispielsweise aktuell dem Mikrotubulus-assoziierten Protein MAPRE2, aber auch Proteinen der Kinesin-Familie (KIF14) und dem Rho-GDP-Dissoziations-Inhibitor

wichtige Rollen in diesem Prozess zugeschrieben. (Abiatari et al., 2009) Als ein weiterer vielversprechender molekularer Marker wurde jüngst Synuclein Gamma erforscht. (Hibi et al., 2009) Neue sogenannte gezielte Therapiestrategien (*Targeted Therapies*) auf molekularer Ebene könnten damit möglicherweise in Zukunft die Perineuralscheideninfiltration und die Tumorausbreitung beim Pankreaskarzinom hemmen.

7. Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom steht mit seit mehreren Jahren steigender Inzidenz an dritter Stelle unter den malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Es stellt trotz immer modernerer Krebstherapien für den Patienten heute noch eine Erkrankung mit eingeschränkter Überlebensprognose dar. Aktuelle Studien berichten über bislang nur geringfügige Verbesserungen des kurz- und mittelfristigen Überlebens. Für den onkologisch tätigen Mediziner bedeutet dieses Krankheitsbild folglich weiterhin eine Herausforderung. Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit prognoserelevante Faktoren für das exokrine Pankreaskarzinom anhand des eigenen Patientengutes eines 15-Jahreszeitraumes untersucht.

Kennzeichnend für das Pankreaskarzinom ist, dass vorrangig Patienten in der 7. und 8. Lebensdekade daran erkranken; annähernd drei Viertel der betroffenen Patienten befanden sich nach der Analyse des eigenen Patientengutes jenseits des 60. Lebensjahres. Charakteristisch sind ferner anfänglich wenig richtungsweisende Beschwerdebilder. Führendes Symptom der untersuchten eigenen Patienten waren Schmerzen im Oberbauch oder Rücken, gefolgt von einem Gewichtsverlust. Ein danach in der Häufigkeit folgender Ikterus als Erstsymptom wies in der Regel auf ein fortgeschrittenes Tumorgeschehen hin. Knapp ein Drittel der untersuchten Patienten befand sich infolge dessen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bereits in einem fernmetastasierten Stadium (UICC Stadium IV).

Bezogen auf den primären Organbefall zeigte mit 36% der größte Anteil der Patienten eine bereits weit fortgeschrittene lokale Tumorausbreitung (T4-Kategorie), und die Hälfte der Patienten wies zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bereits Lymphknotenmetastasen auf. Die Mehrzahl der Tumore waren histologisch mäßiggradig bis schlecht differenzierte Karzinome. Damit lässt sich das eigene Patientengut mit exokrinem Pankreaskarzinom (duktales Adenokarzinom) als repräsentativ und vergleichbar mit Kollektiven der gängigen Literatur betrachten.

Es spiegelt aber auch die in vielen Fällen vorliegenden therapeutischen Limitationen aus onkologischer Sicht wider. Adjuvante und auch palliative Therapiekonzepte sind somit weiter zu verbessern. Dazu ist eine bessere Risikoabschätzung für jeden Patienten individuell einzufordern.

Signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten übt an erster Stelle die Tatsache einer R0-Resektion aus. Es folgen Parameter wie das Erkrankungsalter, die lokale Tumorausdehnung (T-Kategorie) sowie der regionale Lymphknotenbefall (N-Kategorie). Signifikanten Einfluss auf den Erfolg einer angestrebten R0-Resektion hatte daneben ein negativer CA 19-9 Serumwert.

Nach erfolgter R0-Resektion wurde das tumorbedingte Überleben nicht nur vom regionären Lymphknotenstatus (N-Kategorie) und dem Differenzierungsgrad (Graduierung G), wie bereits in anderen Studien beschrieben, beeinflusst, sondern auch von dem histologisch nachgewiesenen Perineuralscheidenbefall. Dies drückte sich im Falle eines gesicherten Perineuralscheidenbefalls in einer verkürzten Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs aus. Die wenigen bislang zum prognostischen Einfluss des Perineuralscheidenbefalls publizierten Arbeiten weisen in ihren Untersuchungen geringe Fallzahlen auf und repräsentieren entsprechend keine multivariate Faktorenanalyse. Die vorliegenden eigenen Ergebnisse zeigen hierzu nach R0-Resektion bei nachgewiesenem Perineuralscheidenbefall ein medianes Überleben von 13 Monaten gegenüber 28 Monaten bei fehlendem Nachweis einer Nerveninfiltration. Aufgrund dieser Ergebnisse wird deutlich, dass in Zukunft ein besonderes Augenmerk auf die weitere Erforschung der molekularbiologischen Grundlagen des Perineuralscheidenbefalls gelegt werden sollte. Mit dem Ziel, die molekularen Vorgänge des Perineuralscheidenbefalls zu durchbrechen, eröffnen sich möglicherweise neue Chancen für wirksamere Therapieprinzipien für das Pankreaskarzinom.

8. Literaturverzeichnis

1. Abiatari I, DeOliveira T, Kerkadze V, Schwager C, Esposito I, Giese NA, Huber P, Bergman F, Abdollahi A, Friess H, Kleeff J. Consensus transcriptome signature of perineural invasion in pancreatic carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2009 Jun;8(6):1494-504.
2. Abiatari I, Gillen S, DeOliveira T, Klose T, Bo K, Giese NA, Friess H, Kleeff J. The microtubule-associated protein MAPRE2 is involved in perineural invasion of pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 2009 Nov;35(5):1111-6.
3. 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, Kopp I. S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007 Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.-14.10.2006) *Z Gastroenterol* 2007;45:487-523.
4. Ardengh JC, Lopes CV, Campos AD, Pereira de Lima LF, Venco F, Modena JL. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration in chronic pancreatitis: differential diagnosis between pseudotumoral masses and pancreatic cancer. *J Pancreas* 2007; 8:413-21.
5. Badger SA, Brant JL, Jones C, McClements J, Loughrey MB, Taylor MA, Diamond T, McKie LD. The role of surgery for pancreatic cancer: a 12-year review of patient outcome. *Ulster Med J* 2010 May; 79(2): 70–5.
6. Beger HG, Gansauge F, Leder G. Pancreatic cancer: who benefits from curative resection? *Can J Gastroenterol* 2002 Feb;16(2):117-20.
7. Berger DH, Chang H, Wood M, Huang L, Heath CW, Lehman T, Ruggeri BA. Mutational activation of K-ras in nonneoplastic exocrine pancreatic lesions in relation to cigarette smoking status. *Cancer* 1999 Jan;85(2):326-32.
8. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP et al. Phase III Study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E 2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-5.
9. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Laméris JS, Stoker J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005 Jul-Aug;29(4):438-45.
10. Boadas J, Balart J, Capella G, Lluís F, Farré A. Survival of cancer of the pancreas. Bases for new strategies in diagnosis and therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2000 May;92(5):316-25.
11. Brennan MF, Kinsella TJ, Casper ES. Cancer of the pancreas. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott;1993:849-882.
12. Bruch HP, Trentz O. *Berchtold-Chirurgie*; 6. Auflage; Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag; 2008;943-4.
13. Burris HA^{3rd}, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.

14. Bussom S, Saif MW. Methods and rationale for the early detection of pancreatic cancer. Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010. *J Pancreas* 2010 Mar 5;11(2):128-30.
15. Buxbaum JL, Eloubeidi MA. Molecular and Clinical Markers of Pancreas Cancer. *J Pancreas* 2010 Nov;11(6):536-44.
16. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;166:120-5.
17. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Haglund C. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002 Jul-Aug;22(4):2311-6.
18. Carrara S, Arcidiacono PG, Mezzi G, Petrone MC, Boemo C, Testoni PA. Pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: complication rate and clinical course in a single centre. *Dig Liver Dis* 2010 Jul;42(7):520-3.
19. Carter DC. Cancer of the head of pancreas or chronic pancreatitis? A diagnostic dilemma. *Surgery* 1992 Jun;111(6):602-3.
20. Cascinu S, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 May;4:37-40.
21. Conlon KC, Dougherty E, Klimstra DS, Coit DG, Turnbull AD, Brennan MF. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann Surg* 1996 Feb;223(2):134-40.
22. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1996 Mar;223(3):273-9.
23. Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, Thun MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000 Dec;11(10):915-23.
24. Decker GA, Batheja MJ, Collins JM, Silva AC, Mekeel KL, Moss AA, Nguyen CC, Lake DF, Miller LJ. Risk Factors for Pancreatic Adenocarcinoma and Prospects for Screening. *Gastroenterol Hepatol* 2010 April;6(4):246-54.
25. Degen H, Lorscheid P. Statistik-Lehrbuch mit Wirtschafts- und Bevölkerungsstatistik, 2. bearbeitete Auflage, Oldenbourg Verlag München 2002;335-40.
26. Dianxu F, Shengdao Z, Tianquan H, Yu J, Ruoqing L, Zurong Y, Xuezhi W. A prospective study of detection of pancreatic carcinoma by combined plasma K-ras mutations and serum CA 19-9 analysis. *Pancreas* 2002 Nov;25(4):336-41.
27. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. Epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma, *Gastroenterology* 1999; 117:1463-84.
28. Eskelinen MJ, Haglund UH. Prognosis of human pancreatic adenocarcinoma: review of clinical and histopathological variables and possible uses of new molecular methods. *Eur J Surg* 1999 Apr;165(4):292-306.
29. European Group on tumor markers. Tumor markers in gastrointestinal cancers-EGTM recommendations: European Group on tumor markers. *Anticancer Res* 1999;19:2811-5.

30. Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, Coit DG, Fong Y, Chung S, Tang L, Klimstra D, Allen PJ. Pancreatic adenocarcinoma: the actual 5-year survivors. *J Gastrointest Surg* 2008 Apr;12(4):701-6.
31. Fitzgerald TL, Smith AJ, Ryan M, Atri M, Wright FC, Law CH, Hanna SS. Surgical treatment of incidentally identified pancreatic masses. *Can J Surg* 2003 Dec;46(6):413-8.
32. Flook R, van Zanten SV. Pancreatic cancer in Canada: incidence and mortality trends from 1992 to 2005. *Can J Gastroenterol* 2009 Aug;23(8):546-50.
33. Fockens P, Huibregtse K. Staging of pancreatic and ampullary cancer by endoscopy. *Endoscopy* 1993 Jan;25(1):52-7.
34. Fondevila C, Cubiella J, Sans M, Sabater L, Ayuso C, Castells A, Navarro S, Fernandez-Cruz L, Teres J. Usefulness of ultrasonography and computerized tomography in predicting respectability of pancreatic carcinoma. *Med Clin (Barc.)* 1998 Nov;111(16):604-7.
35. Freitas D, Fernandes Gdos S, Hoff PM, Cunha JE. Medical management of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology* 2009;9(3):223-32.
36. Friess H, Kleeff J, Fischer L, Müller M, Büchler MW. Surgical standard therapy for cancer of the pancreas. *Chirurg* 2003 Mar;74(3):183-90.
37. Friess H, Kleeff J, Silva JC, Sadowski C, Baer HU, Büchler MW. The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies. *J Am Coll Surg* 1998 Jun;186(6):675-82.
38. Ganti AK, Potti A, Koch M, Tendulkar K, Hanekom D, Koka V, Levitt R. Predictive value of clinical features at initial presentation in pancreatic adenocarcinoma: a series of 308 cases. *Med Oncol* 2002;19(4):233-7.
39. Garcea G, Dennison AR, Ong SL, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Mann CD, Berry DP. Tumor characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Eur J Surg Oncol* 2007 Sep;33(7):892-7.
40. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, DP Berry. Survival Following Curative Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. A Systematic Review of the Literature. *J Pancreas* 2008;9(2):99-132.
41. Gaujoux S, Allen PJ. Role of staging laparoscopy in peri-pancreatic and hepatobiliary malignancy. *World J Gastrointest Surg* 2010 Sep;2(9):283-90.
42. Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH. Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2000 Jan;385(1):14-20.
43. Geer RJ, Brennan MF. Resection of pancreatic adenocarcinoma: prognostic indicators for survival. *Am J Surg* 1993;165:68-73.
44. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 2003;8(6):541-52.
45. Goggins M, Canto M, Hruban R. Can we screen high-risk individuals to detect early pancreatic carcinoma? *J Surg Oncol* 2000 Aug;74(4):243-8.
46. Goggins M, Schutte M, Lu J, Moskaluk CA, Weinstein CL, Petersen GM, Yeo CJ, Jackson CE, Lynch HT, Hruban RH, Kern SE. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996 Dec 1;56(23):5360-4.

47. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul;23(20):4524-31.
48. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zimetkin DP, Fontaine LS, Organic SM, Dracopoli NC, Clark WH Jr, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995 Oct;333(15):970-4.
49. Grenacher L, Klauss M, Dukic L, Delorme S, Knaebel HP, Dux M, Kauczor HU, Büchler MW, Kauffmann GW, Richter GM. Diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: MRI versus multislice-CT -- a prospective study. *Röfo* 2004 Nov;176(11):1624-33.
50. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, Gerdes B, Kress R, Ziegler A, Raeburn JA, Campra D, Grützmann R, Rehder H, Rothmund M, Schmiegel W, Neoptolemos JP, Bartsch DK. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003 Feb;95(3):214-21.
51. Hammad N, Heilbrun LK, Philip PA, Shields AF, Zalupski MM, Venkatramanamoorthy R, El-Rayes BF. CA19-9 as a predictor of tumor response and survival in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine based chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010 Jun;6(2):98-105.
52. Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas* 2006;32:271-5.
53. Harris GJ, Gaskill HV, Cruz AB. Carcinoma of the pancreas: a retrospective review. *J Surg Oncol* 1990;45:184-9.
54. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3946-52.
55. Helm JF, Centeno BA, Coppola D, Druta M, Park JY, Chen DT, Hodul PJ, Kvols LK, Yeatman TJ, Carey LC, Karl RC, Malafa MP. Outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma: 20-year experience at a single institution. *Cancer Control* 2008 Oct;15(4):288-94.
56. Helm J, Centeno BA, Coppola D, Melis M, Lloyd M, Park JY, Chen DT, Malafa MP. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer. *Cancer* 2009 Sep;115(18):4080-9.
57. Hermanek, Scheibe, Spiessl, Wagner. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 4. vollständig überarbeitete Auflage, Springer Verlag Heidelberg; 1987;69-71.
58. Hernandez LV, Mishra G, Forsmark C, Draganov PV, Petersen JM, Hochwald SN, Vogel SB, Bhutani MS. Role of endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration in the diagnosis and treatment of cystic lesions of the pancreas. *Pancreas* 2002 Oct;25(3):222-8.
59. Hibi T, Mori T, Fukuma M, Yamazaki K, Hashiguchi A, Yamada T, Tanabe M, Aiura K, Kawakami T, Ogiwara A, Kosuge T, Kitajima M, Kitagawa Y, Sakamoto M. Synuclein-gamma is closely involved in perineural invasion and distant metastasis in mouse models and is a novel prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009 Apr;15(8):2864-71.

60. Hidajat N, Schjedel H, Vogl T, Schröder RJ, Keck H, Felix R. Spiral CT of the pancreas. A clinical comparison with conventional CT and dynamic CT. *Röfo* 1995 Jul;163(1):16-23.
61. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 Jun;2(6):510-7.
62. Hoshal VL Jr, Benedict MB, David LR, Kulick J. Personal experience with the Whipple operation: outcomes and lessons learned. *Ann Surg* 2004 Feb;70(2):121-5.
63. Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, Kern SE. Genetics of pancreatic cancer. From genes to families. *Surg Oncol Clin N Am* 1998 Jan;7(1):1-23.
64. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M, Yonezawa S. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004 Aug;28(8):977-87.
65. Hüsler J, Zimmermann H. Statistische Prinzipien für medizinische Projekte, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Verlag Hans Huber Bern; 2001;215-27.
66. Johansen D, Stocks T, Jonsson H, Lindkvist B, Björge T, Concin H, Almquist M, Häggström C, Engeland A, Ulmer H, Hallmans G, Selmer R, Nagel G, Tretli S, Stattin P, Manjer J. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 Sep;19(9):2307-17.
67. Jung KW, Park S, Kong HJ, Won JY, Boo YK, Shin HR, Park EC, Lee JS. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality and Survival in 2006-2007. *J Korean Med Sci* 2010 Aug;25(8):1113-21.
68. Kalthoff H, Schmiegel W, Roeder C, Kasche D, Schmidt A, Lauer G, Thiele HG, Honold G, Pantel K, Riethmüller G et al. p53 and K-RAS alterations in pancreatic epithelial cell lesions. *Oncogene* 1993 Feb;8(2):289-98.
69. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K et al. Surgical strategy for carcinoma of the pancreas head area based on clinicopathological analysis of nodal involvement and plexus invasion. *Surgery* 1995;117:616-23.
70. Kedra B, Popiela T, Sierzega M, Precht A. Prognostic factors of long-term survival after resective procedures for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1762-6.
71. Kenmotsu M, Gochi A, Ishii H et al. Relationship between perineural invasion and local recurrence of rectal carcinoma: a preliminary study with immunohistochemical staining with anti-NCAM: preliminary report. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1990;91:1759-63.
72. Kim SC. Surgical management of pancreatic cancer. *Korean J Gastroenterol* 2008 Feb;51(2):89-100.
73. Khalid A, Pal R, Sasatomi E, Swalsky P, Slivka A, Whitcomb D, Finkelstein S. Use of microsatellite marker loss of heterozygosity in accurate diagnosis of pancreaticobiliary malignancy from brush cytology samples. *Gut* 2004 Dec;53(12):1860-5.

74. Kokhanenko NIu, Ignashov AM, Varga EV, Polkanova MS, Aleshina LA, Kimbarovskaia AA, Osipenko SK, Lebedev EG. Role of the tumor markers CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis, treatment and prognosis of pancreatic cancer. *Vopr Onkol* 2001;47(3):294-7.
75. Kopka L, Funke M, Fischer U, Vosshenrich R, Oestmann JW, Grabbe E. Parenchymal liver enhancement with bolus-triggered helical CT: preliminary clinical results. *Radiology* 1995 Apr;195(1):282-4.
76. Krejs GJ. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis* 2010;28(2):355-8.
77. Kulke MH. Metastatic pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002 Dec;3(6):449-57.
78. Kysucan J, Lovecek M, Klos D, Tozzi I, Koranda P, Buriánková E, Neoral C, Havlík R. Benefit of PET/CT in the preoperative staging in pancreatic carcinomas. *Rozhl Chir* 2010 Aug;89(7):433-40.
79. Lakatos G, Tulassay Z. The epidemiology of pancreatic cancer. *Orv Hetil* 2010 Oct 31;151(44):1816-22.
80. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:145-9.
81. Lee MX, Saif MW. Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma: an urgent call! *J Pancreas* 2009;10:104-8.
82. Lefebvre AC, Maurel J, Boutreux S, Bouvier V, Reimund JM, Launoy G, Arsene D. Pancreatic cancer: incidence, treatment and survival trends--1175 cases in Calvados (France) from 1978 to 2002. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 Oct-Nov;33(10-11):1045-51.
83. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-57.
84. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003;237:74-85.
85. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999 May;86(5):603-7.
86. Louvet C, Labianca R, Hammel P et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-16.
87. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, DiMagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993 May 20;328(20):1433-7.
88. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997 Mar 19;89(6):442-6.
89. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004 May;34(5):238-44.
90. Luttgies J, Zamboni G, Kloppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of

- the exocrine pancreas. A proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. *Dig Surg* 1999;16(4):291-6.
91. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Dig Dis* 2010;28(4-5):645-56.
 92. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, Pinto E, Roviello F. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009 Sep;198(3):333-9.
 93. Marton J, Rigo B, Farkas G. Results of surgical treatment of pancreatic cancer. *Magy Onkol* 2003;47(4):361-5.
 94. Matsuda M, Nimura Y. Perineural invasion of pancreas head carcinoma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1983;84:719-28.
 95. McCarthy DM, Maitra A, Argani P, Rader AE, Faigel DO, Van Heek NT, Hruban RH, Wilentz RE. Novel markers of pancreatic adenocarcinoma in fine-needle aspiration: mesothelin and prostate stem cell antigen labeling increases accuracy in cytologically borderline cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003 Sep;11(3):238-43.
 96. McSweeney SE, O'Donoghue PM, Jhaveri K. Current and emerging techniques in gastrointestinal imaging. *J Postgrad Med* 2010;56:109-16.
 97. Meyer W, Jurowich C, Reichel M, Steinhäuser B, Wunsch PH, Gebhardt C. Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Surg Today* 2000;30(7):582-7.
 98. Moon HJ, Jang KT, Heo JS, Choi SH, Joh JW, Kim YI. A result of surgical treatment for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:156-63.
 99. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;15:1960-6.
 100. Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997 Jun 1;57(11):2140-3.
 101. Mossa AR, Levin B. The diagnosis of "early" pancreatic cancer: the University of Chicago experience. *Cancer* 1981 Mar 15;47(6):1688-97.
 102. Mulcahy HE, Lyautey J, Lederrey C, Chen X, Anker P, Alstead EM, Ballinger A, Farthing MJ, Stroun M. A prospective study of K-ras mutations in the plasma of pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998 Feb;4(2):271-5.
 103. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, Hruban RH, Kern SE. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002 Jul 1;62(13):3789-93.
 104. Nagakawa T, Kauahara M, Ueno K et al. A clinicopathologic study on neural invasion in cancer of the pancreatic head. *Cancer* 1992;15;69:930-5.
 105. Nazli O, Bozdog AD, Tansug T, Kir R, Kaymak E. The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000 Nov-Dec;47(36):1750-2.
 106. Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H, Bassi C, Stocken DD, Tait DM, Dunn JA, Dervenis C, Lacaine F, Hickey H, Raraty MG, Ghaneh P, Büchler

- MW. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. *Ann Oncol* 2003 May;14(5):675-92.
107. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. on behalf of the ESPAC group. ESPAC-1: Final results of a European randomised controlled trial to assess the roles of adjuvant chemotherapy and adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. *Pancreatology* 2003;3:209-69.
108. Niedergethmann M, Hildenbrand R, Wolf G et al. Angiogenesis and cathepsin expression are prognostic factors in pancreatic adenocarcinoma after curative resection. *Int J Pancreatol* 2000;28:31-39.
109. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 1995 Jan;221(1):59-66.
110. Nouts A, Levy P, Voitot H, Bernades P. Diagnostic value of serum CA 19-9 antigen in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 Feb;22(2):152-9.
111. Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama* 2007;297:267-77.
112. Ott K, Bottcher K, Werner M, Busch R, Roder JD. Does the new UICC classification allow better prognostic assessment for ductal pancreatic carcinoma? *Chirurg* 2000 Feb;71(2):189-95.
113. Ozaki H, Hiraoka T, Mizumoto R, Matsuno S, Matsumoto Y, Nakayama T, Tsunoda T, Suzuki T, Monden M, Saitoh Y, Yamauchi H, Ogata Y. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. *Surg Today* 1999;29(1):16-22.
114. Pantalone D, Ragionieri I, Nesi G. Improved survival in small pancreatic cancer. *Dig Surg* 2001;18(1):41-6.
115. Papanikolaou IS, Karatzas PS, Triantafyllou K, Adler A. Role of pancreatic endoscopic ultrasonography in 2010. *World J Gastrointest Endosc* 2010 October;2(10):335-43.
116. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, Winget M, Yasui Y. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001 Jul 18;93(14):1054-61.
117. Peterli R, Meyer-Wyss B, Herzog U, Tondelli P. CA 19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice. *Schweiz Med Wochenschr* 1999 Jan;129(3):77-9.
118. Popiela T, Kedra B, Sierzega M, Kubisz A. Surgical palliation for pancreatic cancer. The 25-year experience of a single reference centre. *Zentralbl Chir* 2002 Nov;127(11):965-70.
119. Pour PM, Egami H, Takiyama Y. Patterns of growth and metastases of induced pancreatic cancer in relation to the prognosis and its clinical implications. *Gastroenterology* 1991;100:529-36.
120. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, Hwang R, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007 Jul;246(1):52-60.

121. Razak H, Ladny JR, Laszkiewicz L, Rog M, Puchalski Z. Diagnosis and surgical treatment of pancreatic carcinoma. *Wiad Lek* 1999;52(9-10):480-7.
122. Redston MS, Caldas C, Seymour AB, Hruban RH, da Costa L, Yeo CJ, Kern SE. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer Res* 1994 Jun;54(11):3025-33.
123. Richter A, Gaa J, Niedergethmann M, Georgi M, Trede M, Post S. Ultrafast magnetic resonance tomography changes the standard in pancreas diagnosis. *Chirurg* 2001 Jun;72(6):697-703.
124. Ridwelski K, Meyer F, Schmidt U, Lippert H. Results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after R0-resection. *Zentralbl Chir* 2005 Aug;130(4):353-61.
125. Ritts RE, Pitt HA. CA 19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998 Jan;7(1):93-101.
126. Röder JD, Rösch T, Bautz W, Gerhardt P, Siewert JR. Pancreatic carcinoma-preoperative diagnosis and indications for surgery. *Chirurg* 1994 Apr;65(4):225-31.
127. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991 May-Jun;37(3):347-52.
128. Rosty C, Goggins M. Early detection of pancreatic carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002 Feb;16(1):37-52.
129. Saif MW, Sveglian H, Carpenter M. Impact of Ethnicity on Outcome in Pancreatic Carcinoma. *J Pancreas* 2005;6(2):246-54.
130. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998 Jan-Feb;45(19):253-9.
131. Sakamoto H, Kitano M, Kamata K, El-Masry M, Kudo M. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasonography. *World J Radiol* 2010 Apr;2(4):122-34.
132. Sakamoto Y, Kitajima Y, Edakuni G, et al. Expression of Trk tyrosine kinase receptor is a biologic marker for cell proliferation and perineural invasion of human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2001;8:477-84.
133. Schneider J, Schulze G. Comparison of tumor M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* 2003 Nov-Dec;23(6D):5089-93.
134. Shi C, Eshleman SH, Jones D, Fukushima N, Hua L, Parker AR, Yeo CJ, Hruban RH, Goggins MG, Eshleman JR. LigAmp for sensitive detection of single-nucleotide differences. *Nat Methods* 2004 Nov;1(2):141-7.
135. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Lillemoe KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg* 2001 Sep;234(3):313-21.
136. Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Ginès MA et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004;99:492-501.

137. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Surg* 1996;83:625-31.
138. Statistisches Bundesamt Wiesbaden-Gesundheitswesen; Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2003, Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2005.
139. Statistisches Bundesamt Wiesbaden-Gesundheitswesen; Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2007, Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2009.
140. Tada M, Omata M, Kawai S, Saisho H, Ohto M, Saiki RK, Sninsky JJ. Detection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993 Jun;53(11):2472-4.
141. Takahashi T, Ishikura H, Motohara T et al. Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 1997;65:164-70.
142. Takeuchi M, Kondo S, Sugiura H, Katoh H. Pre-operative predictors of short-term survival after pancreatic cancer resection. *Hepatogastroenterology* 1998 Nov-Dec;45(24):2399-403.
143. Testi W, Coratti A, Tani F, Lorenzi M, Poggialini M, Genovese A, Spagnulo M, Terreni C, Picchianti D, Stefanoni M, Mancini S. Surgical treatment of pancreatic carcinoma. Our experience. *Minerva Chir* 2000 Jul-Aug;55(7-8):505-12.
144. Tezel E, Nagasaka T, Nomoto S et al. Neuroendocrine-like differentiation in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000;89:2230-6.
145. Tollefson MK, Libsch KD, Sarr MG, Chari ST, DiMagno EP, Urrutia R, Smyrk TC. Intraductal papillary mucinous neoplasm: did it exist prior to 1980? *Pancreas* 2003 Apr;26(3):55-8.
146. Tominaga S, Kuroishi T. Epidemiology of pancreatic cancer. *Semin Surg Oncol* 1998 Jul-Aug;15(1):3-7.
147. Trede M, Schwall G, Saeger H-D. Survival after pancreaticoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447-58.
148. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1430-8.
149. van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer Res* 2003 May 15;63(10):2585-8.
150. van Roest MH, Gouw AS, Peeters PM, Porte RJ, Slooff MJ, Fidler V, de Jong KP. Results of pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary adenocarcinoma: perineural growth more important prognostic factor than tumor localization. *Ann Surg* 2009 Mar;249(3):545-6.
151. Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991 Jan;161(1):26-9.
152. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993 Nov;25(9):555-64.

153. Wilentz RE, Chung CH, Sturm PD, Musler A, Sohn TA, Offerhaus GJ, Yeo CJ, Hruban RH, Slebos RJ. K-ras mutations in the duodenal fluid of patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1998 Jan 1;82(1):96-103.
154. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
155. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1199-210.
156. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage, Springer Verlag Heidelberg; 2002;86-8.
157. Wittekind C, Wagner G. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 5. Auflage, Springer Verlag Heidelberg; 1997;148-54.
158. Yamada T, Nakamori S, Ohzato H, Oshima S, Aoki T, Higaki N, Sugimoto K, Akagi K, Fujiwara Y, Nishisho I, Sakon M, Gotoh M, Monden M. Detection of K-ras gene mutations in plasma DNA of patients with pancreatic adenocarcinoma: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 1998 Jun;4(6):1527-32.
159. Yang R, Cheung MC, Byrne MM, Jin X, Montero AJ, Jones C, Koniaris LG. Survival Effects of Adjuvant Chemoradiotherapy After Resection for Pancreatic Carcinoma. *Arch Surg* 2010;145(1):49-56.
160. Zhang QH, Ni QX; Coordination Group of The Committee on Pancreatic Cancer. Clinical analysis of 2340 cases of pancreatic cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004 Feb 2;84(3):214-8.
161. Zhou GW, Wu WD, Xiao WD, Li HW, Peng CH. Pancreatectomy combined with superior mesenteric-portal vein resection: report of 32 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005 Feb;4(1):130-4.
162. Zhu Z, Friess H, diMola FF et al. Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2419-28.

9. Anhang

9.1. Abbildungsverzeichnis

Seite

Abb. 1: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors auf die Patienten des Gesamtkollektivs.....	12
Abb. 2: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs.....	18
Abb. 3: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.....	18
Abb. 4: Häufigkeit verschiedener Erstsymptome.....	19
Abb. 5: CEA im Serum der Tumorpatienten.....	23
Abb. 6: CA 19-9 im Serum der Tumorpatienten.....	24
Abb. 7: Gesamtzahl der OP-Verfahren im Gesamtkollektiv.....	26
Abb. 8: Überlebenszeit in Abhängigkeit des histopathologischen Resektionsstatus R0 im Gesamtkollektiv.....	30
Abb. 9: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Primärdiagnose im Gesamtkollektiv.....	30
Abb. 10: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der lokalen Tumorausdehnung (T-Kategorie) im Gesamtkollektiv.....	30
Abb. 11: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom regionalen LK-Status (N-Kategorie) im Gesamtkollektiv.....	31
Abb. 12: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung (M-Kategorie) im Gesamtkollektiv.....	31
Abb. 13: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom UICC-Stadium im Gesamtkollektiv.....	31
Abb. 14: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Serummarker CEA in der Subgruppe.....	32
Abb. 15: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgraduierung G in der Subgruppe.....	32
Abb. 16: Überlebenszeit R0-resezierter Patienten in Abhängigkeit von ihrem Lymphknotenstatus.....	34
Abb. 17: Überlebenszeit R0-resezierter Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgraduierung (G)	35

	Seite
Abb. 18: Überlebenszeit R0-resezierter Patienten in Abhängigkeit vom Auftreten einer postoperativen Infektion.....	35
Abb. 19: Überlebenszeit R0-resezierter Patienten in Abhängigkeit vom Perineuralscheidenbefall des Tumors.....	36
Abb. 20: Überlebenszeit R0-resezierter Patienten im Stadium IIB in Abhängigkeit vom Perineuralscheidenbefall.....	37
Abb. 21: Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs nach histopathologischer R0-Resektion in Abhängigkeit von der lokalen Tumorausdehnung (T-Kategorie) im Subgruppenkollektiv.....	38
Abb. 22: Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs nach histopathologischer R0-Resektion in Abhängigkeit vom Perineuralscheidenbefall im Subgruppenkollektiv.....	39

9.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Vergleich der unterschiedlichen TNM-Klassifikation und UICC-Stadien zwischen 1987 und 2002.....	13
Tab. 2: Altersverteilung bei Primärdiagnose abhängig vom Geschlecht.....	19
Tab. 3: Häufigkeitsverteilung anhand der TNM-Stadien.....	20
Tab. 4: Häufigkeitsverteilung der UICC-Stadien (6. Auflage, 2002).....	21
Tab. 5: Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades (<i>Grading</i>).....	22
Tab. 6: Zusammenhang zwischen T- bzw. N-Kategorie und <i>ITT</i> bzw. histopathologischem Resektionsstatus R0 im Gesamtkollektiv.....	27
Tab. 7: Zusammenhang zwischen dem UICC-Stadium, der <i>ITT</i> und dem histopathologischen Resektionsstatus R0 im Gesamtkollektiv.....	27
Tab. 8: Einfluss untersuchter Parameter auf das Überleben der Patienten.....	33
Tab. 9: Einfluss untersuchter Parameter auf das Überleben der Patienten nach R0-Resektion.....	37
Tab. 10: Prognostischer Einfluss der untersuchten Faktoren nach R0-Resektion im Vergleich mit der bestehenden Literatur	50

Danksagung

Der Leiterin der Abteilung für Molekulare Onkoimmunologie an der Chirurgischen Klinik I der Universität Würzburg, Frau Prof. Dr. rer. nat. Ana Maria Waaga-Gasser, danke ich für die Überlassung des Themas meiner Dissertation.

Ihr und ihrem Ehemann, meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Gasser, Oberarzt der Chirurgischen Klinik I der Universität Würzburg verdanke ich die Anleitung zu eigenständigem wissenschaftlichem Arbeiten.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Gasser gilt dabei mein besonderer Dank für immerwährende Geduld und den stetigen Ansporn, die Arbeit neben der Assistenzarztstätigkeit im Klinikum Aschaffenburg voranzubringen.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Uwe Mäder für die exzellente Betreuung bei allen statistischen Fragen und Problemen.

Frau Helene Nilsson, Mitarbeiterin des Tumorzentrums, danke ich herzlich für die Bereitstellung der von ihr gesammelten Daten und die oft sehr zeitaufwendige Vervollständigung der Dokumentation.

Ich bedanke mich bei meinem Bruder Martin Becker für die große Unterstützung im Hinblick auf die optische Gestaltung der Arbeit.

Nicht zuletzt gilt mein persönlicher Dank meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und die zu jeder Zeit zu mir stehen und mich unterstützen.