

Diplomarbeit

**Stellenwert der Gefäßinfiltration beim
Pankreaskarzinom**

eingereicht von

Christoph Suppan

Mat.Nr.: 0334532

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie

unter der Anleitung von

Ass. - Prof. Dr. Michael Thalhammer

und o. Univ.-Prof. Dr. Hans – Jörg Mischinger

Graz, Dezember 2010

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Dezember 2010

Christoph Suppan

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Ass. – Prof. Dr. Michael Thalhammer für die Betreuung, vielfältige Hilfestellung und seine motivierende Art und Herrn o. Univ. – Prof. Dr. Hans – Jörg Mischinger für seine Unterstützung.

Für die statistische Auswertung unserer Ergebnisse möchte ich mich recht herzlich bei Herrn OA Dr. Peter Konstantiniuk bedanken.

Ein herzliches Dankeschön auch an meine liebe Familie, die mich die letzten Jahre mit aller Kraft unterstützt hat und immer mit Rat und Tat zur Seite stand, und an all meine Freunde, die während meines Studiums für mich da waren oder durch dieses zu solchen geworden sind – ohne Euch wäre es nur halb so schön gewesen!

Zusammenfassung

Hintergrund: Aufgrund der zunehmenden Inzidenz beim Pankreaskarzinom in den letzten Jahren ist die Frage nach der richtigen Behandlung und Vorgehensweise von großer Bedeutung. Galt vor mehreren Jahren das Operieren eines Pankreaskarzinoms mit Gefäßinfiltration noch als eine Seltenheit, diskutiert man heute den Vorteil einer Gefäßresektion mit anschließender Rekonstruktion. Anhand einer retrospektiven Datenanalyse von PatientInnen an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz und einer Literaturrecherche sollen mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben beschrieben werden.

Methodik: Es wurden 88 PatientInnen, bei denen ein Pankreaskarzinom mit Gefäßinfiltration in der Zeit von Juni 2000 bis Mai 2010 an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz diagnostiziert wurde, näher untersucht. Die gewonnenen Daten sollen miteinander verglichen und ihr Einfluss auf das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben beschrieben werden.

Ergebnisse: Die retrospektive Datenanalyse hat ergeben, dass jene PatientInnen ohne nachgewiesene Gefäßinfiltration in Bezug auf die Überlebenszeit einen Vorteil gegenüber denen mit Gefäßinfiltration haben ($p = 0,027$). Weiters konnte festgestellt werden, dass ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den PatientInnen, die einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen wurden und jenen, die keine erhalten haben, besteht ($p = 0,009$). Die Personen, bei denen man eine Operation unter kurativer Zielsetzung durchgeführt hatte, unterschieden sich signifikant von denen, die einer anderen Behandlung unterzogen worden waren ($p = 0,001$). Bezüglich der R – Klassifikation konnten hinsichtlich des progressionsfreien und gesamten Überlebens aufgrund der niedrigen Anzahl von R1-Fällen keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse decken sich weitgehend mit denen aus der Literatur. Eine zusätzliche Gefäßresektion kann von uns empfohlen werden, da ähnliche Morbiditäts- und Mortalitätsergebnisse wie bei der standardmäßig durchgeführten Pankreatikoduodenektomie vorliegen. Die Gefäßinfiltration beim Pankreaskarzinom hat einen hohen Stellenwert und die adjuvante Chemotherapie einen nachgewiesenen Einfluss auf das Überleben.

Abstract

Background: Because of the increasing incidence of pancreatic cancer within the past years the question of right treatment and performance seems to be very important. Although a few years ago pancreaticoduodenectomies in the presence of vascular involvement were not very common the advantages of vascular resection with reconstruction are debated in the present time. A retrospective analysis as well as a literature research shall help to describe possible factors influencing survival.

Methods: From June 2000 to May 2010 88 patients with the diagnosis pancreatic cancer with vascular involvement were investigated at the surgical department of the Medical University of Graz. These data shall be compared concerning progression and over-all survival. Moreover their influence on progression free survival and over-all survival shall be described.

Results: Our retrospective data analysis showed that the survival of patients with or without histologically documented vascular infiltration was statistically different ($p = 0,027$). Furthermore adjuvant chemotherapy significantly influenced the over-all survival of our patients ($p = 0,009$). The survival of patients undergoing an operation with curative intention was significantly different from those, who had not been operated ($p = 0,001$). As far as the correlation between the R-classification and the over-all survival is concerned, significant results could not be found because of the low number of R1 cases.

Conclusion: Our results are mainly in accordance with the findings of other series. We can highly recommend vascular resection during pancreaticoduodenectomies because morbidity and mortality were not increased in our patients compared to standard pancreaticoduodenectomy. Vascular invasion in pancreatic cancer is of high significance and adjuvant chemotherapy has a substantial influence on survival.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der anatomischen Rekonstruktion nach Pankreasresektion.....	12
Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben.....	19
Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben nach OP-Art.....	21
Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben nach Art der Gefäßinfiltration.....	24
Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben nach Grading 1, 2, 3 oder 4.....	27
Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben nach Tumorstadium.....	28
Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben nach Lymphknotenstadien.....	30
Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben nach positiven Lymphknoten.....	31
Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben nach positiven Lymphknoten II.....	33
Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben nach M – Stadium.....	34
Abbildung 11: Gesamtüberleben.....	35
Abbildung 12: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und Chemotherapie....	38
Abbildung 13: Gesamtüberleben nach R - Klassifikation.....	40
Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Operationsart.....	43
Abbildung 15: Gesamtüberleben nach Gefäßinfiltration.....	45
Abbildung 16: Gesamtüberleben nach Gefäßarten.....	47
Abbildung 17: Gesamtüberleben nach Grading 1, 2, 3 oder 4.....	50
Tabelle 1: TNM - Klassifikation des Pankreaskarzinoms 2010.....	7

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
V.	Vena
AMS	Arteria mesenterica superior
VMS	Vena mesenterica superior
VP	Vena portae
CT	Computertomographie
PD	Pankreatikoduodenektomie
bzw.	beziehungsweise
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract.....	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen.....	vi
Inhaltsverzeichnis.....	vii
1. Einleitung	1
1.1. Gefäßversorgung des Pankreas.....	2
1.1.1. <i>Arterielle Versorgung</i>	2
1.1.2. <i>Venöse Versorgung</i>	2
1.1.3. <i>Lymphgefäße</i>	3
1.2. Pankreastumore.....	3
1.2.1. <i>Pankreaskarzinom</i>	3
1.3. Diagnose	4
1.4. Bildgebende Verfahren.....	5
1.5. Histologische Diagnosesicherung	6
1.5.1. <i>TNM-Klassifikation</i>	6
1.6. Operationsindikation.....	7
1.7. Operationsverfahren.....	8
1.7.1. <i>Pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie</i>	8
1.7.2. <i>Partielle Pankreatikoduodenektomie</i>	10
1.7.3. <i>Totale Pankreatektomie</i>	10
1.7.4. <i>Pankreaslinksresektion</i>	11
1.7.5. <i>Extendierte Lymphknotendissektion</i>	11
1.8. Postoperative Komplikationen	12
2. Material und Methoden	13
2.1. Material	13
2.2. Methoden	14
2.2.1. <i>Einschlusskriterien</i>	14
2.2.2. <i>Ausschlusskriterien</i>	15
3. Ergebnisse.....	16
3.1. Charakteristika	16

3.1.1.	<i>Zeitraum</i>	16
3.1.2.	<i>Alter</i>	16
3.1.3.	<i>Operationen</i>	17
3.1.4.	<i>Grading</i>	17
3.1.5.	<i>Tumorstadium</i>	18
3.1.6.	<i>Lymphknotenstatus</i>	18
3.1.7.	<i>M – Stadium</i>	18
3.2.	<i>Progression</i>	19
3.2.1.	<i>Progression total</i>	19
3.2.2.	<i>Progressionsfreies Überleben nach Operationsart</i>	20
3.2.3.	<i>Progressionsfreies Überleben nach Art der Gefäßinfiltration</i>	22
3.2.4.	<i>Progressionsfreies Überleben nach Tumorgröße</i>	25
3.2.5.	<i>Progressionsfreies Überleben nach Grading</i>	25
3.2.6.	<i>Progressionsfreies Überleben nach T – Stadium</i>	27
3.2.7.	<i>Progressionsfreies Überleben nach Lymphknotenstadien</i>	29
3.2.8.	<i>Progressionsfreies Überleben nach positiven Lymphknoten</i>	31
3.2.9.	<i>Progressionsfreies Überleben nach M – Stadium</i>	33
3.3.	<i>Gesamtüberleben</i>	35
3.3.1.	<i>Übersicht</i>	35
3.3.2.	<i>Gesamtüberleben nach Alter</i>	36
3.3.3.	<i>Gesamtüberleben nach Chemotherapie</i>	37
3.3.4.	<i>Überleben nach R – Klassifikation</i>	38
3.3.5.	<i>Gesamtüberleben nach Operationsart</i>	41
3.3.6.	<i>Überleben nach Gefäßinfiltration</i>	43
3.3.7.	<i>Gesamtüberleben nach Art der Gefäßinfiltration</i>	45
3.3.8.	<i>Gesamtüberleben nach Tumorgröße</i>	47
3.3.9.	<i>Gesamtüberleben nach Grading</i>	48
3.3.10.	<i>Gesamtüberleben nach T – Stadium</i>	50
3.3.11.	<i>Gesamtüberleben nach Lymphknotenstadien</i>	52
3.3.12.	<i>Gesamtüberleben nach positiven Lymphknoten</i>	52
3.3.13.	<i>Gesamtüberleben nach Anzahl der gefundenen Lymphknoten</i>	54
3.3.14.	<i>Gesamtüberleben nach M – Stadium</i>	55
3.4.	<i>Literaturrecherche</i>	56
3.4.1.	<i>PD und Gefäßresektion</i>	56

3.4.2.	<i>PD und Gefäßresektion 2009</i>	56
3.4.3.	<i>PD und Gefäßresektion 2004</i>	59
3.4.4.	<i>Stellenwert der Infiltration der V. portae</i>	60
3.4.5.	<i>Operative Resektion vs. palliative Chemotherapie</i>	61
3.4.6.	<i>Langzeitüberleben nach Pankreatikoduodenektomie</i>	61
3.4.7.	<i>Langzeitüberleben und Gefäßresektion</i>	62
4.	Diskussion	64
	Conclusio	71
	Literaturverzeichnis	72
	Curriculum vitae	75

1. Einleitung

Aufgrund der zunehmenden Inzidenz beim Pankreaskarzinom in den letzten Jahren ist die Frage nach der richtigen Behandlung und Vorgehensweise von großer Bedeutung. Galt vor mehreren Jahren das Operieren eines Pankreaskarzinoms mit Gefäßinfiltration noch als eine Seltenheit, diskutiert man heute den Vorteil einer Gefäßresektion mit anschließender Rekonstruktion. Durch moderne Bildgebung ist es möglich, die Grenzen zwischen Tumor und Gefäß genau darzustellen, wodurch die Einschätzung und Planung für das weitere Vorgehen bedeutend verbessert wurde.

Diese Arbeit soll sich anhand einer retrospektiven Datenanalyse von PatientInnen, die an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz wegen eines Pankreaskarzinoms mit Gefäßinfiltration behandelt wurden und einer Literaturrecherche mit dem Thema Gefäßresektionen bei vollständigen Tumorresektionen und den Auswirkungen einer Gefäßinfiltration auf die Überlebenszeit auseinandersetzen.

Welchen Vorteil birgt die Resektion der V. portae, V. mesenterica superior, ihres gemeinsamen Konfluens oder der A. mesenterica superior während einer Pankreatikoduodenektomie im Vergleich zu einer Operation ohne Gefäßresektion? Unter welchen Umständen sollte man sich für oder gegen eine Gefäßresektion entscheiden?

Von 565 Personen mit Pankreaserkrankungen, die in der Zeit von Januar 2000 bis Juni 2010 an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz operiert wurden, beobachteten wir 88 PatientInnen, bei denen eine Gefäßinfiltration im Rahmen eines Pankreaskarzinoms diagnostiziert wurde. Durch die unterschiedliche Vorgehensweise in der Behandlung – chirurgische Resektion versus palliative Chemotherapie – ergeben sich unterschiedliche Überlebenszeiten bei den PatientInnen, die im Zuge dieser Arbeit aufgeschlüsselt werden sollen.

Mit dieser retrospektiven Analyse erhoffen wir uns, genauere Informationen zum Krankheitsverlauf dieser PatientInnen, die an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz behandelt wurden, zu erhalten, um einerseits Empfehlungen für die zukünftige Vorgehensweise in der Behandlung aussprechen zu können und andererseits den Fortschritt in der Pankreaschirurgie zu veranschaulichen.

Um dies zu untermauern und den aktuellen Stand der Wissenschaft zu dokumentieren, soll zusätzlich eine Literaturrecherche durchgeführt werden. International bekannte Pankreaschirurgen setzen sich mit der Resektion und Rekonstruktion der Gefäße bei Infiltration, mit dem Langzeitüberleben nach erfolgreichen Pankreasoperationen, mit Unterschieden zwischen operativer und medikamentöser Behandlung oder auch mit neuen Behandlungsmöglichkeiten beim Pankreaskarzinom auseinander.

Eine Zusammenfassung verschiedener Artikel soll eine Brücke zu den von uns gewonnenen Ergebnissen der PatientInnen an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz bauen und mögliche Gemeinsamkeiten oder Unterschiede verdeutlichen.

1.1. Gefäßversorgung des Pankreas

1.1.1. Arterielle Versorgung

Arteriell versorgt wird der Pankreaskopf über zwei Gefäßarkaden, die aus der A. pancreaticoduodenalis superior - aus der A. gastroduodenalis hervorgehend - und aus der A. pancreaticoduodenalis inferior - aus der A. mesenterica superior stammend - entspringen, und sich jeweils in einen vorderen und hinteren Ast aufteilen, die gleichzeitig das Duodenum versorgen. Die A. lienalis versorgt Corpus und Cauda pancreatis und gibt die A. pancreatica dorsalis ab, welche nach kaudal verläuft und sich in einen rechten Ast, der mit der vorderen pankreatikoduodenalen Arkade kommuniziert, und in einen linken Ast teilt, der sich als A. pancreatica transversa mit dem Milzhilus vereinigt.(1)

1.1.2. Venöse Versorgung

Die venöse Versorgung erfolgt über die obere und untere pankreatikoduodenale Arkade, die über die V. gastroduodenalis und durch direkte Äste in die Pfortader, in die V. mesenterica superior oder in die erste Jejunalvene münden. Die Korpus-Kaudaregion wird durch kurze Äste über die V. lienalis bzw. die Vena mesenterica superior in die Pfortader geleitet.(1)

1.1.3. Lymphgefäße

Zu den Lymphknotenstationen zählen die Lymphknoten-Gruppen oberhalb und unterhalb von Caput, Corpus und Cauda, die vorderen und hinteren pankreatikoduodenalen Lymphknoten-Gruppen, sowie die Lymphknoten entlang des Ductus choledochus, am Milzhilus und zöliakal.(1)

1.2. Pankreastumore

Zu den benignen exokrinen Tumoren zählen das duktales Adenom, das Zystadenom sowie das azinäre Adenom. Maligne exokrine Tumoren sind differenzierte oder pleomorphe duktales Karzinome, azinäre Karzinome, intraduktales papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN), periampulläre Karzinome und mesenchymale Tumore. (2)

Tumoren mit histologisch endokrinem Aufbau werden neuerdings unter dem Terminus NET des Pankreas subsummiert.

1.2.1. Pankreaskarzinom

Beim duktales Pankreasadenokarzinom handelt es sich mit über 90% (3) um den häufigsten malignen Pankreastumor und die vierthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung in der westlichen Welt. Häufiger sterben Männer noch an Lungen-, Prostata- und Kolonkarzinom; Frauen an Lungen-, Mamma- und Kolonkarzinom.(4)

Laut der jährlich aktualisierten Krebsstatistik der USA gleicht die krankheitsspezifische Todesrate bei 34.000 Sterbefällen pro Jahr ungefähr der Inzidenz, wodurch offensichtlich ein Langzeitüberleben kaum erreicht werden kann.(5)

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre für Männer und 76 Jahre für Frauen, vor dem 40. Lebensjahr sind Pankreaskarzinome sehr selten. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt selbst nach vollständiger Entfernung und adjuvanter Chemotherapie nur 20 – 25%. Hohe Chemotherapieresistenz, frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung und auch häufig eine Ausdehnung des Tumors über die medialen und dorsalen Resektionsgrenzen hinaus sind Gründe für den dramatischen Verlauf. Darüber hinaus sind schrittweise, genetische Veränderungen und eine Dysregulation von Wachstumsfaktorstimulation, Apoptosemechanismen,

Replikationszyklen, Angiogeneseaktivität sowie Tumorinvasion und –metastasierung zu erwähnen, auf denen die Aggressivität des Pankreaskarzinoms beruht.

Die einzige kurative Therapieoption stellt die vollständige chirurgische Resektion dar, die das Überleben signifikant verlängern kann. Zahlreiche Studien haben belegt, dass die mediane Überlebenszeit bei lokalisierten Tumoren nach Resektion 11 – 20 Monate betrug, bei lokal inoperablem Tumor ohne Metastasen die Patienten im Schnitt nur 6 – 11 Monate lebten. Bedauerlicherweise entwickeln jedoch 80% der Patienten ein Tumorrezidiv, was die Schwierigkeit der R0-Resektion und ihrer Definition verdeutlicht. (5)

Auch ist der Lymphknotenstatus nach komplett resezierten Adenokarzinomen von großer, die Prognose bestimmender Bedeutung. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei positivem Nachweis von Lymphknotenmetastasen ungefähr 10%, bei fehlendem Nachweis schon 25 – 30%.(6)

1.3. Diagnose

Der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom ergibt sich oft aufgrund von Anamnese, körperlicher Untersuchung, auffälligen Laborparametern (Cholestase, Pankreatitis, neuauftretener Diabetes mellitus, Tumoranämie, Tumormarker CA 19-9), einer Abdomensonographie oder einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikografie. Das klinische Vorgehen präoperativ erfolgt schrittweise und orientiert sich anhand der bildgebenden Diagnostik an der Ausdehnung des Tumors, der venösen Gefäßinfiltration, einer möglichen lokalen Inoperabilität und dem Vorliegen von Fernmetastasen. (5)

Laut den aktuellen S3-Leitlinien sollte eine diagnostische Abklärung dann eingeleitet werden, wenn Oberbauch- und Rückenschmerzen, Ikterus oder eine akute Pankreatitis unklarer Genese bei Patienten über 50 Jahre auftreten. Bei Karzinomverdacht wird eine Oberbauchsonographie durchgeführt, bei akuter Pankreatitis unklarer Genese kommt eine Endosonographie dazu. Eine Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 ist zur Erstdiagnose nicht geeignet.(3,5)

1.4. Bildgebende Verfahren

Eine qualitativ hochwertige Bildgebung ist wichtig, um die Indikation für eine Operation stellen zu können und im weiteren Verlauf auch für die Operationsplanung bedeutend. Die Computertomographie scheint hier der Magnetresonanztomographie aufgrund der geringeren Kosten und besseren Verfügbarkeit überlegen zu sein, wobei die Ergebnisse von Sensitivität und Spezifität bezüglich des Nachweises eines Pankreaskarzinoms und der Beurteilung der Resektabilität vergleichbar sind.(5)

Im Juni 2000 erschien im „British Journal of Radiology“ eine Studie mit insgesamt 113 Patienten, deren Ziel es war, präoperative CT-Kriterien für Patienten, die bei wahrscheinlich resezierbaren Pankreaskarzinomen eine venöse Infiltration zeigten, auszuwerten. Verschiedene CT-Kriterien für eine venöse Invasion wurden untersucht. Betreffend die V. portae und V. mesenterica superior wurden die Länge des Tumorkontakts, die Beteiligung des Umfangs der Vene in Grad (0° , $0-90^\circ$, $90-180^\circ$, $>180^\circ$), der Stenosegrad, die Unregelmäßigkeit des Gefäßrandes, sowie die Tumorkonvexität gegenüber dem Gefäß beurteilt. Die zuverlässigsten Kriterien waren die Verengung der V. mesenterica superior und V. portae sowie die Beteiligung des Umfangs der Vene über 90 Grad. Man kam zu dem Ergebnis, dass die CT-Kriterien, obwohl sie keine hohe Sensitivität aufweisen, als wichtige Indikatoren für ein hohes Risiko einer Gefäßinfiltration und eine nicht-kurative Resektion dienen.(7)

Seit 2005 wird an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz bei allen PatientInnen, die für eine Pankreasoperation vorgesehen sind, eine Magnetresonanz-Angiographie durchgeführt, da es sich zeigte, dass diese Untersuchungsmodalität aufschlussreiche Zusatzinformationen bezüglich Operabilität ohne weitere Strahlenbelastung ermöglicht.

Für die präoperative Diagnostik von Gefäßinfiltrationen bei Pankreaskarzinomen eignet sich auch der endoskopische Ultraschall. Eine Studie vergleicht die präoperativen Ergebnisse des endoskopischen Ultraschalls mit dem chirurgischen Befund einer Gefäßanhaftung an den Tumor, welche die Resektion des Gefäßes während der Operation und die anschließende Feststellung einer Gefäßinfiltration durch den Pathologen erfordert. Sie zeigt, dass diese Untersuchung zwar eine Unterstützung der Operationsplanung darstellt, aber beim Fehlen sonographischer Merkmale eine Gefäßinfiltration von vornherein ausschließt und bei Vorhandensein dieser nicht zuverlässig für eine endgültige Diagnose ist. So sind Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung zwar nicht aussagekräftig genug, um davon die

Entscheidung für oder gegen eine Operation abhängig zu machen, jedoch ermöglicht sie einen positiven Vorhersagewert für die Diagnostik von Gefäßinfiltrationen.(8)

1.5. Histologische Diagnosesicherung

Sie umfasst die Dignitätsbestimmung und Typisierung des Tumors, die Beurteilung von Malignitätsgrad (Grading) und Tumorausbreitung (Staging) sowie die Frage, ob und in welchem Ausmaß ein Tumor im Gesunden entfernt worden ist.

1.5.1. *TNM-Klassifikation*

Für das Staging wird das sogenannte TNM-System verwendet, wobei die lokale Ausbreitung des Primärtumors (T), die regionäre Lymphknotenmetastasierung (N) und die hämatogenen Fernmetastasen (M) berücksichtigt werden.

Bei der pathologischen TNM-Klassifikation (pTNM) wird die Ausbreitung des Tumors am chirurgischen Tumorsektat und an den resezierten Lymphknoten oder im Rahmen einer Autopsie durchgeführt, die Feststellung von Fernmetastasen erfolgt durch eine histologische Untersuchung der als Metastase eingeordneten Läsion.

pT0 bedeutet, dass histologisch kein Hinweis auf einen Tumor besteht, pT4 bezeichnet ein organüberschreitendes Wachstum mit Infiltration benachbarter Organe. Für die Beschreibung der Größe des Primärtumors oder seiner Beziehung zu Organstrukturen eignen sich pT1 – pT3.

Ergänzt wird diese Klassifikation durch die Angabe des Fehlens oder Vorhandenseins eines Resttumors nach der Behandlung. Bei Rx kann man das Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilen.

R0 heißt, dass kein Resttumor vorhanden ist – der Tumor also im Gesunden entfernt wurde – und R1 und R2 beinhalten den mikroskopischen bzw. makroskopischen Nachweis eines Residualtumors.(2)

Tabelle 1: TNM - Klassifikation des Pankreaskarzinoms 2010

UICC - Stadium	Einteilung	Definition
Primärtumor	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumor begrenzt auf Pankreas \leq 2 cm
	T2	Tumor begrenzt auf Pankreas $>$ 2 cm
	T3	Tumorausdehnung über das Pankreas hinaus, aber ohne Beteiligung von Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
	T4	Infiltration von Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
regionale Lymphknoten (N)	N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
	N1	regionale Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

1.6. Operationsindikation

Eine Indikation zur Operation ist im Allgemeinen dann gegeben, wenn man von der Möglichkeit einer lokalen R0-Resektion der in der Bildgebung dargestellten Pankreasläsion ausgehen kann und keine Infiltration der Arteria mesenterica superior, der Arteriae hepaticae oder des Truncus coeliacus sowie keine Fernmetastasierung vorliegt. Ist die Indikation erfüllt, erfolgt eine Laparotomie mit der R0-Resektion als Ziel.

Bei PatientInnen mit eingeschränkter Operationstauglichkeit (hoher ASA-Score) erfolgt eine Biopsie zur Diagnosesicherung für eine eventuelle palliative Chemotherapie.

Eine Staging-Laparoskopie zum Ausschluss eines irresektablen Tumorstadiums kann bei Tumoren des Pankreaskorpus oder –schwanzes durchgeführt werden, in deren Rahmen in über 20% Befunde erhoben werden, die eine kurative Resektion ausschließen. Bei Pankreaskopftumoren nach hochauflösender CT-Darstellung kann die Staging-Laparoskopie nicht empfohlen werden, da nur in 10 – 14% der dortigen Patienten laparoskopisch erfassbare und der präoperativen CT-Diagnostik entgangene Irresektabilitätskriterien beobachtet wurden.

Die Biopsie ist bei hinreichendem Malignitätsverdacht und möglicher Resektabilität des Tumors zur Vermeidung von einer Tumorzellaussaat ebenfalls nicht empfehlenswert.

Einige Studien ergaben, dass bei lokal primär nicht resektablen Tumoren eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie durch „down-sizing“ zu einer Resektionsrate von bis zu 51% führen kann. Dies würde bedeuten, dass die Patienten doch noch die Möglichkeit erlangen könnten, eine R0-Resektion mit verbessertem Überleben im Vergleich zur rein palliativen Behandlung zu erhalten. Während das M.D. Anderson Center in den USA alle Patienten mit grenzwertigen Resektionskriterien in der CT zunächst neoadjuvant behandelt, und bei Ansprechen auch einer Pankreasresektion unterzieht, werden auch in Heidelberg Patienten neoadjuvant behandelt, die anfangs nicht die Operationsindikation erfüllen und anschließend anhand der CT- und Tumormarker-Verlaufskontrolle nochmals für eine Operation evaluiert. In spezialisierten Zentren wie der John-Hopkins-Universität oder der Universität Heidelberg konnten über 60% der in auswärtigen Krankenhäusern als inoperabel eingestuft Pancreaskarzinome operiert werden. Bei irresektablen Tumoren mit Fernmetastasen sollte eine histologische Sicherung vor Beginn einer palliativen Chemotherapie erfolgen.(5)

1.7. Operationsverfahren

Die Auswahl der resezierenden Verfahren beim Pancreaskarzinom wird durch die Tumorlokalisation bestimmt. Standardmäßig führt man bei Tumoren im Pancreaskopf die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie nach Whipple durch. Die klassische Whipple-Operation wurde 1912 durch Walther Kausch und 1935 durch Allen O. Whipple beschrieben. Ein weiteres Verfahren stellt die totale Pankreatektomie dar, die dann indiziert ist, wenn ein sicherer tumorfreier Schnittrand nicht zu erzielen ist.

Bei Tumoren im Pancreaskorpus- und Schwanzbereich bezieht man sich auf die Pankreaslinksresektion, die in vielen Fällen mit einer Splenektomie einhergeht.(5)

1.7.1. *Pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie*

Sie beginnt mit der Exploration des Abdomens, um eine Irresektabilität sowie eine Fernmetastasierung oder Peritonealkarzinose auszuschließen. Auffällige Herde werden intraoperativ durch die Schnellschnittdiagnostik histologisch untersucht.

Im Anschluss erfolgt die Mobilisation der rechten Kolonflexur, des Duodenums (Kocher-Manöver) sowie des Pancreaskopfes. Nach Durchtrennen des Ligamentum

gastrocolicum oder Ablösen des Omentum majus vom Querkolon erreicht man den Zugang zur Bursa omentalis. Jetzt wird die Vena mesenterica superior unterhalb des Pankreaskopfes dargestellt und bis unter die Bauchspeicheldrüse verfolgt, wodurch man die Tumorgöße, den Bezug zur Pfortader und eine Infiltration in das Retroperitoneum beurteilen kann.

Anschließend gibt die Präparation des Ligamentum hepatoduodenale Aufschluss über eine mögliche arterielle Gefäßinfiltration und eine eventuell vorhandene akzessorische/aberrierende rechte oder linke Leberarterie. Haben sich bis jetzt keine Hinweise auf Inoperabilität gezeigt, beginnt man mit der Resektionsphase bestehend aus Cholezystektomie, Standardlymphadenektomie, Durchtrennung von Ductus hepaticus, Arteria gastroduodenalis und des Duodenums unter Erhalt eines kurzen postpylorischen Duodenumsegmentes.(5)

Gemäß der S-3-Leitlinien von Fachgesellschaften in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften wird die standardisierte Lymphadenektomie definiert als komplette Dissektion der Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale, um die A. hepatica communis, um die Pfortader und den kranialen Anteil der A. mesenterica superior. Darüber hinaus erfolgt eine Lymphadenektomie rechts des Truncus coeliacus und entlang der rechten Hemizirkumferenz des Stammes der A. mesenterica superior. (6)

Entsprechend der pTNM-Klassifikation von 2009 sollte ein Präparat der regionären Lymphknoten zumindest zehn Lymphknoten für eine exakte Beurteilung des N-Status enthalten.

Anschließend wird das Pankreas auf der Pfortader untertunnelt und der Pankreaskorpus mit einem Skalpell durchtrennt, der Gallengangs- und Pankreasabsetzungsrand zur histologischen Schnellschnittdiagnostik eingesandt. Den Abschluss der Resektionsphase bilden die vollständige Mobilisierung von Pankreaskopf und Processus uncinatus und die Durchtrennung der Pars horizontalis des Duodenums mit einem Linear Stapler.

Zur Wiederherstellung der Passage erfolgen Pancreaticojejunostomie, Hepaticojejunostomie sowie Pylorojejunostomie.

Die Pankreasanastomose ist für den Chirurgen der wohl anspruchvollste Teil der Operation, da die Anastomoseninsuffizienz mit einer Pankreasfistel die postoperative Morbidität und Mortalität stark beeinflusst. Eine spannungsfreie Adaptation, eine gute

Perfusion und der Ausschluss einer Pankreasgangobstruktion sind die Basis einer erfolgreichen Pankreatikojejunostomie.

Die Hepatikojejunostomie wird 10 – 15 cm aboral der Pankreasanastomose angelegt, etwa 50 cm weiter distal wird der Pylorus antekolisch mit dem Jejunum anstomosiert.(5)

An der Abteilung für Allgemein Chirurgie der Universitätsklinik Graz werden zur Überbrückung der Hepatikojejunostomie zwei Websinger-Schienen eingelegt und circa 20 cm distal über die rechte Bauchwand hinausgeleitet, um einen ausreichenden Galleabfluss zu gewährleisten.

Abschließend erfolgen die Naht des Mesokolonschlitzes, die Einlage von 2 Wunddrainagen und der schichtweise Bauchdeckenverschluss.

1.7.2. Partielle Pankreatikoduodenektomie

Eine distale 1/3 – Magenteilresektion wird heutzutage eigentlich nur noch aus onkologischen Gründen, um eine R0-Resektion zu erzielen, durchgeführt, denn aufgrund der schnelleren Operationszeit, des geringeren Blutverlusts und dem Erhalt des Magens hat die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD) Vorteile.(5)

1.7.3. Totale Pankreatektomie

Sie findet dann Anwendung, wenn kein sicherer tumorfreier Schnittrand und somit keine R0-Resektion zu erzielen ist. Zu den Indikationen gab es unter den Autoren in den letzten Jahren unterschiedliche Auffassungen. Während einerseits die Vermeidung einer möglichen Pankreasfistel mit postoperativer Sepsis oder eines Lokalrezidivs dafür sprechen, gibt es andererseits Ergebnisse mit höherer postoperativer Morbidität und Mortalität und ein metabolisches Ungleichgewicht durch den kompletten Verlust der endo- und exokrinen Pankreasfunktion, die gegen eine totale Pankreatektomie sprechen.

Entsprechend der Daten der chirurgischen Klinik Heidelberg gibt es zwar keine randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich von PPPD und totaler Pankreatektomie, allerdings scheint sich abzuzeichnen, dass diese Operation mit einer vergleichbaren Morbidität, Mortalität und Lebensqualität durchgeführt werden kann, aber nur in vereinzelten Fällen zu einem besseren Langzeitüberleben führt.

Gerechtfertigt erscheint sie derzeit dann, wenn eine R0-Resektion nach begonnener Pankreaskopfresektion und positivem Schnittrand dadurch möglich ist, es sich um ein familiäres Pankreaskarzinom, multifokale Dysplasien oder eine intraduktale papillär muzinöse Neoplasie (IPMN) mit panpankreatischer Ausdehnung handelt oder das Pankreas extrem weich und dadurch die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz hoch ist.(5)

1.7.4. Pankreaslinksresektion

Sind Pankreaskorpus- und Schwanzbereich vom Tumor betroffen, kommt die distale Pankreasresektion – aus onkologischen Gründen meist gemeinsam mit einer Splenektomie – zur Anwendung.

Nach Durchtrennung des Ligamentum gastrolienale und Mobilisierung der linken Kolonflexur wird das Pankreas meist auf der V. mesenterica superior abgesetzt. Der Pankreasschwanz kann nach Durchtrennen der Arteria und Vena lienalis in toto mit der Milz reseziert werden. Um die Bildung einer Pankreasfistel postoperativ möglichst zu vermeiden, muss das Restpankreas sicher verschlossen werden.(5)

1.7.5. Extendierte Lymphknotendisektion

Bisher konnte in keiner prospektiven Studie ein Vorteil der extendierten Lymphknotendisektion gegenüber der Standardlymphadenektomie nachgewiesen werden. Es wurde sogar gehäuft von postoperativen Komplikationen berichtet, da durch die erweiterte Lymphadenektomie bei der Gefäßskelettierung das Nervengewebe entlang der Aorta, der A. mesenterica superior und der A. hepatica mitreseziert wird, wodurch schwere Durchfälle mit Mangelernährung auftreten können. (6)

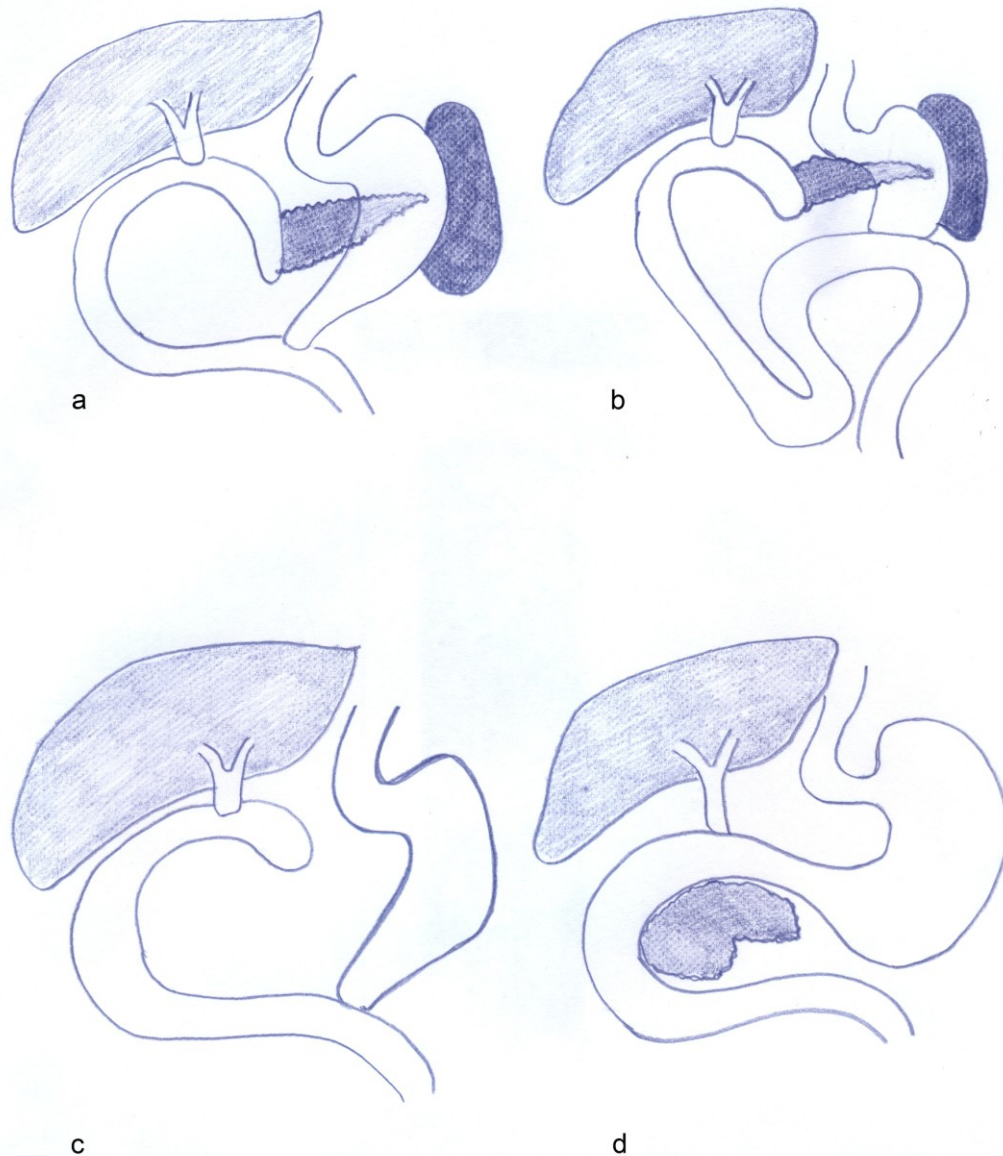


Abbildung 1: Schematische Darstellung der anatomischen Rekonstruktion nach Pankreasresektion.
a: pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie nach Whipple, **b:** klassische partielle Pankreatikoduodenektomie, **c:** Totale Pankreatektomie mit Splenektomie, **d:** Pankreaslinksresektion

1.8. Postoperative Komplikationen

Die postoperative Morbidität beträgt heutzutage immer noch 30-40%, was vor allem auf chirurgische Komplikationen zurückzuführen ist. Am meisten gefürchtet ist die Pankreasfistel, weil sie aufgrund der assoziierten Sepsis und Blutung für ca. 50% der Mortalität verantwortlich ist. Eine bestehende Erhöhung des C-reaktiven Proteins im Serum über den vierten postoperativen Tag hinaus kann früh auf eine Pankreasfistel

hinweisen. Unbehandelt führt sie oft zu einer lebensbedrohlichen Arrosionsblutung – häufig der Arteria gastroduodenalis – im Rahmen einer Anastomoseninsuffizienz und kann primär durch radiologische Embolisation gestillt werden.

Ist diese ohne Erfolg oder gar nicht durchführbar, muss rasch die Indikation zur operativen Re-Laparotomie gestellt werden. Zeitliches Auftreten, Lokalisation und hämodynamische Stabilität bestimmen das Management der postoperativen Blutung. In letzter Zeit finden auch zunehmend Komponenten der Fast-track Chirurgie mit früh-postoperativem Kostenaufbau und früher Mobilisierung unter modernen Analgesieverfahren nach Pankreasoperationen Anwendung.

Aktuelle Zahlen zeigen, dass die Mortalitätsrate mit steigender Fallzahl an Pankreasresektionen abnimmt und somit auch das Langzeitüberleben durch die Behandlung an spezialisierten Zentren signifikant besser ist, was einerseits auf die größere Erfahrung und Übung der Chirurgen, andererseits aber auch auf das optimierte interdisziplinäre peri- und postoperative Management mit adäquater Behandlung von eventuellen Komplikationen zurückzuführen ist. So lässt sich sagen, dass Patienten am besten in einem spezialisierten High-volume-Zentrum für Pankreaserkrankungen aufgehoben sind. (5)

2. Material und Methoden

2.1. Material

Für diese Arbeit wurden 88 PatientInnen, bei denen ein Pankreaskarzinom mit Gefäßinfiltration in der Zeit von Juni 2000 bis Mai 2010 an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz diagnostiziert wurde, näher untersucht. Um genügend Informationen zum Verlauf zu erhalten, wurden sämtliche Befunde in den elektronischen Krankenakten und Ambulanzkarten durchgesehen. Im Mittelpunkt des Interesses standen dabei Patientenalter, Operationsart, Art der Gefäßinfiltration, Grading, TNM-Stadium, R-Status und die Anzahl der befallenen und resezierten Lymphknoten. Um den Verlauf der einzelnen Personen dokumentieren zu können, waren außerdem das zeitliche Auftreten einer Progression, das letzte Kontrolldatum sowie das Todesdatum von Bedeutung.

Bei zehn PatientInnen konnte histologisch keine Gefäßinfiltration verifiziert werden, sodass diese eine eigene Gruppe darstellen und somit gesondert betrachtet wurden. Auffällig war, dass beim Großteil der PatientInnen der Tumor im Gesunden reseziert (R0) und ein positiver Lymphknotenstatus (N1) festgestellt wurde.

2.2. Methoden

Sämtliche Patientendaten wurden in eine Excel-Tabelle übertragen und anschließend statistisch ausgewertet. Hierfür wurde das Statistikprogramm SPSS in der Version 15.0 verwendet. Für eine generelle Übersicht über die gewonnenen Daten sollen die Charakteristika Zeitraum, Alter der PatientInnen, Operationsarten und Tumorgrading dienen. Anschließend werden die Ergebnisse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben beschrieben.

Unter den 88 PatientInnen wird unterschieden zwischen jenen, die unter kurativer Zielsetzung einer Operation zugeführt wurden und solchen, die wegen lokaler Inoperabilität lediglich explorativ laparotomiert wurden. Von den 49 Personen, die unter kurativer Zielsetzung operiert wurden, konnte bei zehn PatientInnen keine Gefäßinfiltration von den Pathologen bestätigt werden, sodass diese Gruppe in Hinblick auf die Prognose noch einmal gesondert betrachtet wird.

In der statistischen Auswertung wurde immer eine Signifikanzgrenze von $p = 0,05$ verwendet. Ein p – Wert $\leq 0,05$ bedeutet ein signifikantes Ergebnis, ein p – Wert $\leq 0,10$ weist auf einen positiven Trend hin.

2.2.1. *Einschlusskriterien*

In die retrospektive Datenanalyse wurden alle PatientInnen eingeschlossen, die wegen eines Pankreaskarzinoms mit dringendem Verdacht auf eine Gefäßinfiltration an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz behandelt wurden. Es handelte sich ausschließlich um PatientInnen mit einem duktalem Adenokarzinom. In den meisten Fällen wurde hier eine Operation mit Gefäßresektion und anschließendem Gefäßersatz durchgeführt. Die Infiltration der arteriellen und/oder venösen Gefäße wurde präoperativ radiologisch verifiziert und in der Folge von den Chirurgen perioperativ bestätigt.

2.2.2. *Ausschlusskriterien*

Nicht in die Datenanalyse einbezogen wurden alle PatientInnen, die in diesem Zeitraum wegen eines Pankreaskarzinoms ohne Infiltration der Gefäße operiert wurden. Hier konnte weder in einer präoperativen Bildgebung oder perioperativ vom Chirurgen, noch histologisch durch den Pathologen eine Invasion der Gefäße festgestellt werden.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika

In der Folge sollen die erhobenen Charakteristika aller in der retrospektiven Datenanalyse vorkommenden PatientInnen näher beschrieben werden.

3.1.1. Zeitraum

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
OPDatum	88	02-Jun-2000	27-Mai-2010	22-Mär-2005	24070:30:57,52 2
Gültige Werte (Listenweise)	88				

3.1.2. Alter

Deskriptive Statistik

		Statistik	Standardfehler
Alter	Mittelwert	64,173	1,0446
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		
	Untergrenze	62,096	
	Obergrenze	66,249	
	5% getrimmtes Mittel	64,450	
	Median	64,877	
	Varianz	96,027	
	Standardabweichung	9,7993	
	Minimum	37,2	
	Maximum	83,5	
	Spannweite	46,3	
	Interquartilbereich	11,9	
	Schiefe	-,450	,257
	Kurtosis	-,042	,508

3.1.3. Operationen

		OP-Art			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine	9	10,2	10,2	10,2
	Explorative Laparotomie	26	29,5	29,5	39,8
	Diagnostische Laparoskopie	4	4,5	4,5	44,3
	Linksresektion	4	4,5	4,5	48,9
	OP nach Whipple pyloruserhaltend	14	15,9	15,9	64,8
	Totale Pankreatektomie	8	9,1	9,1	73,9
	OP nach Whipple	23	26,1	26,1	100,0
	Gesamt	88	100,0	100,0	

3.1.4. Grading

		Grading			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	6	6,8	6,8	6,8
	2	51	58,0	58,0	64,8
	3	30	34,1	34,1	98,9
	4	1	1,1	1,1	100,0
	Gesamt	88	100,0	100,0	

Hier zeigt sich, dass der Großteil der PatientInnen als G2 klassifiziert wurde. Ungefähr ein Drittel entfiel auf G3, während G1 und G4 nur sehr selten verifiziert werden konnte.

3.1.5. Tumorstadium

Codierungen für kategoriale Variablen^b

		Häufigkeit	(1)	(2)
T-	T1 oder T2	3	1	0
Stadium	T3	41	0	1
	T4	5	0	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variable: Tneu

3.1.6. Lymphknotenstatus

Codierungen für kategoriale Variablen^c

		Häufigkeit	(1) ^b
N ^a	0	10	1
	1	39	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Die Variable (0,1) wurde umkodiert. Die Koeffizienten stimmen daher nicht mit den Koeffizienten für die Indikatorkodierung (0,1) überein.

c. Kategorie-Variable: N

3.1.7. M – Stadium

Codierungen für kategoriale Variablen^c

		Häufigkeit	(1) ^b
M ^a	0	43	1
	1	6	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Die Variable (0,1) wurde umkodiert. Die Koeffizienten stimmen daher nicht mit den Koeffizienten für die Indikatorkodierung (0,1) überein.

c. Kategorie-Variable: M

3.2. Progression

Im folgenden Kapitel sollen die Ergebnisse in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben beschrieben werden. Von 49 PatientInnen, die unter kurativer Zielsetzung einer Operation zugeführt wurden, konnten 15 Personen mit progressionsfreiem Überleben beobachtet werden.

3.2.1. Progression total

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
49	34	15	30,6%

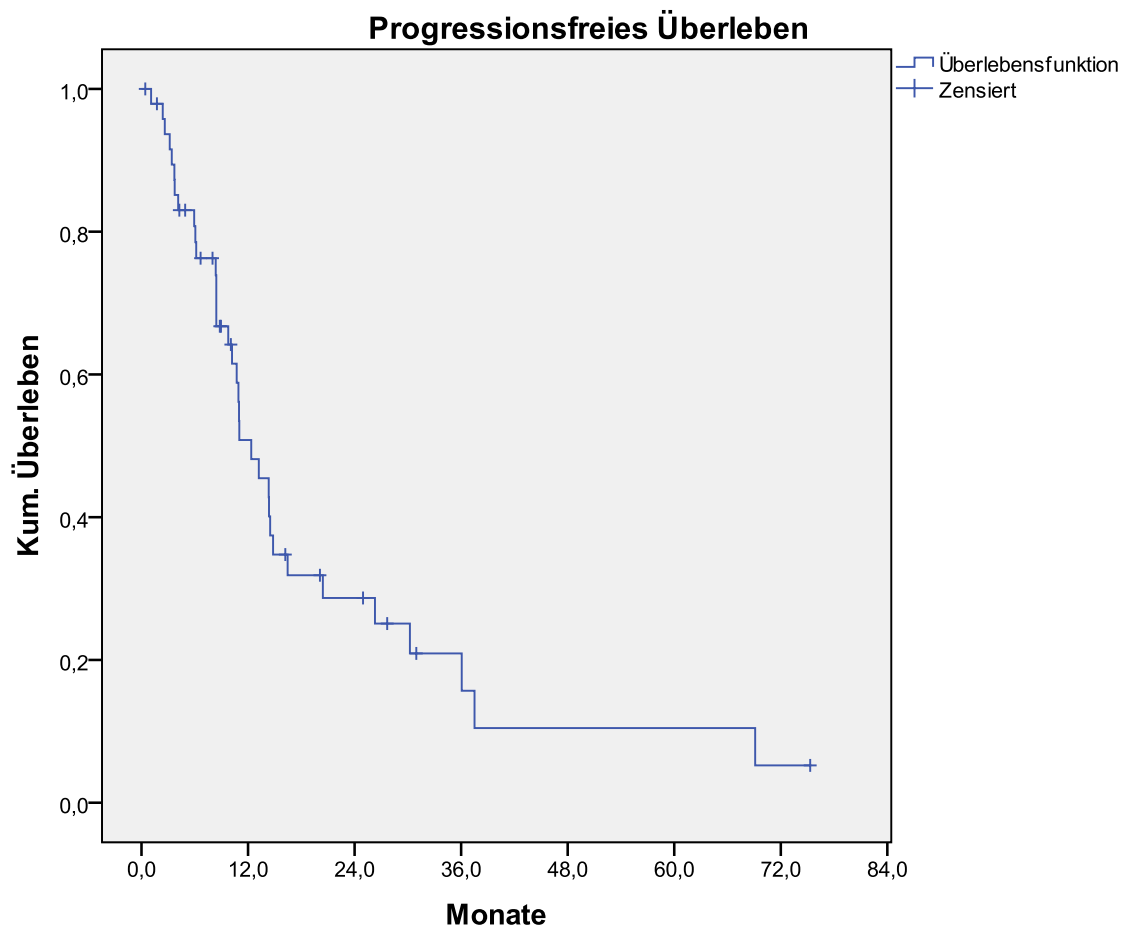


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben

3.2.2.

Progressionsfreies Überleben nach Operationsart

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

OP-Art	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Linksresektion	4	3	1	25,0%
p. Whipple	14	7	7	50,0%
Totale Pankreatikoduodenektomie	8	6	2	25,0%
Whipple	23	18	5	21,7%
Gesamt	49	34	15	30,6%

Die klassische Pankreatikoduodenektomie nach Whipple wurde am häufigsten durchgeführt. An zweiter Stelle steht die pylorus-erhaltende Operation nach Whipple.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

OP-Art	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Linksresektion	14,074	7,491	,000	28,757	2,623	8,404	,000	19,096
Whipple pylorus-erhaltend	35,100	9,852	15,790	54,410	10,984	3,468	4,186	17,781
Totale Pankreatikoduodenektomie	12,931	3,951	5,187	20,675	11,016	4,034	3,110	18,923
Whipple	19,257	4,379	10,674	27,839	13,213	2,433	8,444	17,982
Gesamt	20,384	3,596	13,335	27,433	12,361	2,003	8,435	16,286

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
OP_KF			2,799	3	,424	
OP_KF(1)	,576	,634	,826	1	,363	1,779
OP_KF(2)	-,410	,447	,840	1	,359	,664
OP_KF(3)	,351	,479	,537	1	,464	1,420

Abbildung 3 zeigt das progressionsfreie Überleben für die unterschiedlichen Operationsarten. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ist nicht ablesbar.

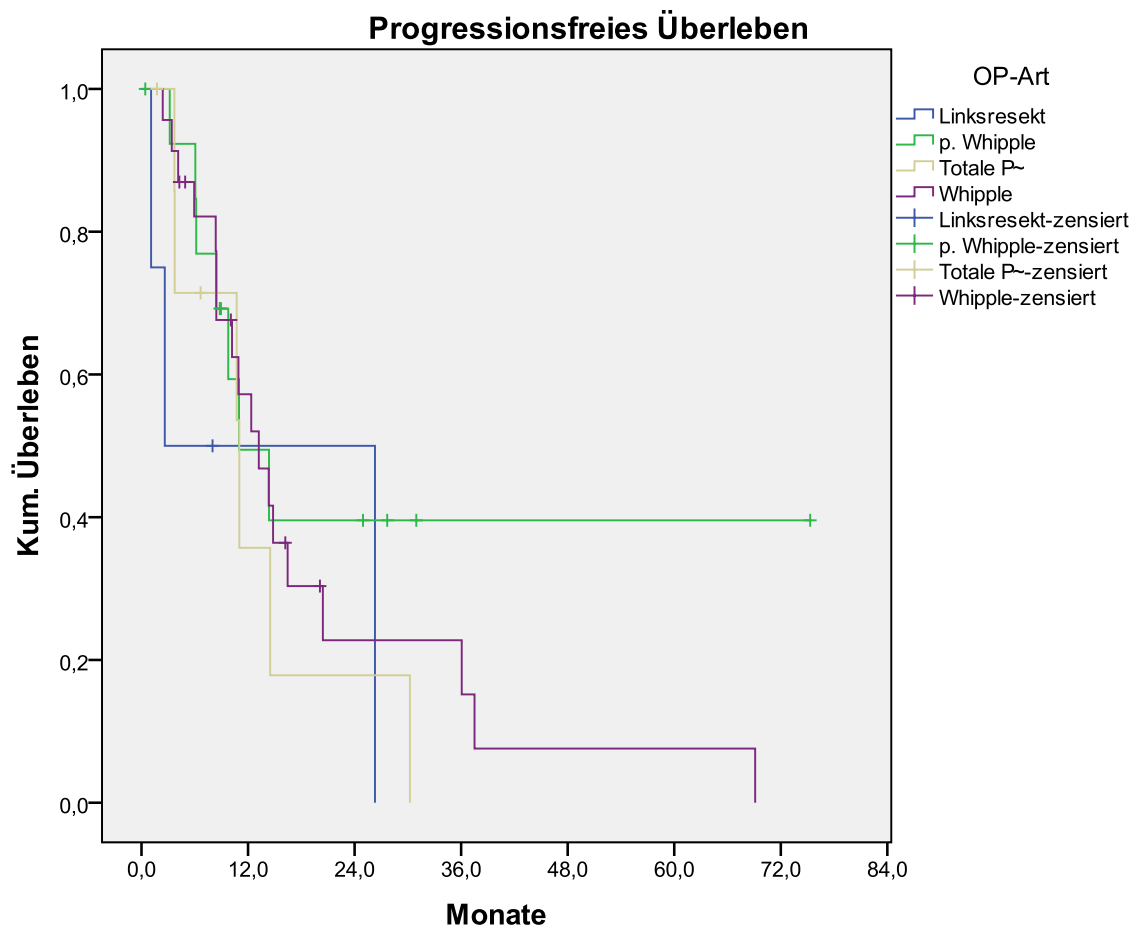


Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben nach OP-Art

3.2.3. Progressionsfreies Überleben nach Art der Gefäßinfiltration

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Gefäß-infiltration	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
keine	11	7	4	36,4%
Arteriell	3	2	1	33,3%
VMS	8	8	0	,0%
VP	18	12	6	33,3%
Venen-einbrüche	9	5	4	44,4%
Gesamt	49	34	15	30,6%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Gefäßinfiltration	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere			Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
Keine	28,694	8,059	12,899	44,489	16,459	2,933	10,711	22,207
Arteriell	8,514	3,193	2,256	14,771	5,934	2,061	1,894	9,975
VMS	12,693	3,583	5,669	19,716	8,426	1,298	5,882	10,971
VP	21,596	6,847	8,176	35,015	11,016	1,459	8,157	13,876
Veneneinbrüche	14,413	3,821	6,923	21,903	20,426	8,947	2,890	37,962
Gesamt	20,384	3,596	13,335	27,433	12,361	2,003	8,435	16,286

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Ein progressionsfreies Überleben mit 28 Monaten ist laut Kaplan – Meier – Berechnung für Personen ohne histopathologische Gefäßinfiltration möglich. Man beachte das 95% - Konfidenzintervall, das zwischen 12,9 und 44,5 liegt.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,442	4	,349

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Gefäßinfiltration.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Gefäßinfiltration			4,204	4	,379	
Arteriell	-,817	,602	1,842	1	,175	,442
VMS	,147	,842	,030	1	,862	1,158
VP	,203	,578	,124	1	,725	1,226
Venen- einbrüche	-,298	,541	,303	1	,582	,742

Es kann kein signifikanter Unterschied zwischen den betroffenen Gefäßen hinsichtlich eines progressionsfreien Überlebens errechnet werden.

Abbildung 4 zeigt das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Art der Gefäßinfiltration. Die Berechnung zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gefäßen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

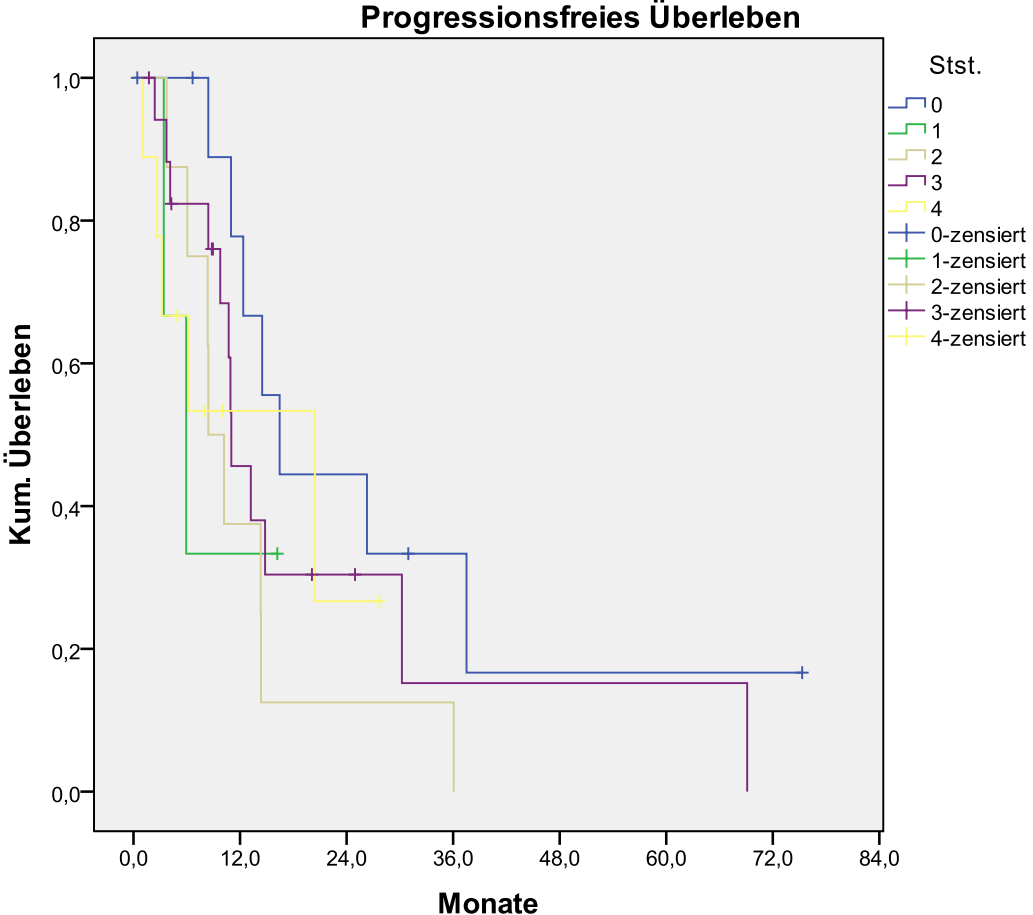


Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben nach Art der Gefäßinfiltration. 0 = keine Infiltration, 1 = arteriell, 2 = VMS, 3 = VP, 4 = Veneneinbrüche

3.2.4.

Progressionsfreies Überleben nach Tumorgröße

Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis ^a	34	69,4%
	Zensiert	14	28,6%
	Insgesamt	48	98,0%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	0	,0%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	1	2,0%
	Insgesamt	1	2,0%
Insgesamt		49	100,0%

a. Abhängige Variable: t_Progr

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Tumorgröße (cm)	,093	,133	,489	1	,484	1,098

Die Untersuchung der Korrelation zwischen dem progressionsfreien Überleben und der Tumorgröße ergibt keinen signifikanten Wert.

3.2.5.

Progressionsfreies Überleben nach Grading

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

G	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
1	4	2	2	50,0%
2	23	18	5	21,7%
3 oder 4	22	14	8	36,4%
Gesamt	49	34	15	30,6%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

G	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
1	33,869	3,639	26,736	41,002	30,230	.	.	.
2	18,963	4,407	10,325	27,600	13,213	2,524	8,265	18,161
3 oder 4	25,267	7,209	11,137	39,398	10,197	1,182	7,880	12,514
Gesamt	20,384	3,596	13,335	27,433	12,361	2,003	8,435	16,286

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Codierungen für kategoriale Variablen^b

		Häufigkeit	(1)	(2)
G	1=1	6	1	0
	2=2	51	0	1
	3=3 oder 4	31	0	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variablen: G1_3

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
G1_3			2,220	2	,330	
G1_3(1)	-,398	,548	,528	1	,467	,671
G1_3(2)	,260	,257	1,026	1	,311	1,297

Abbildung 5 zeigt das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Grading. Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich eines progressionsfreien Überlebens.

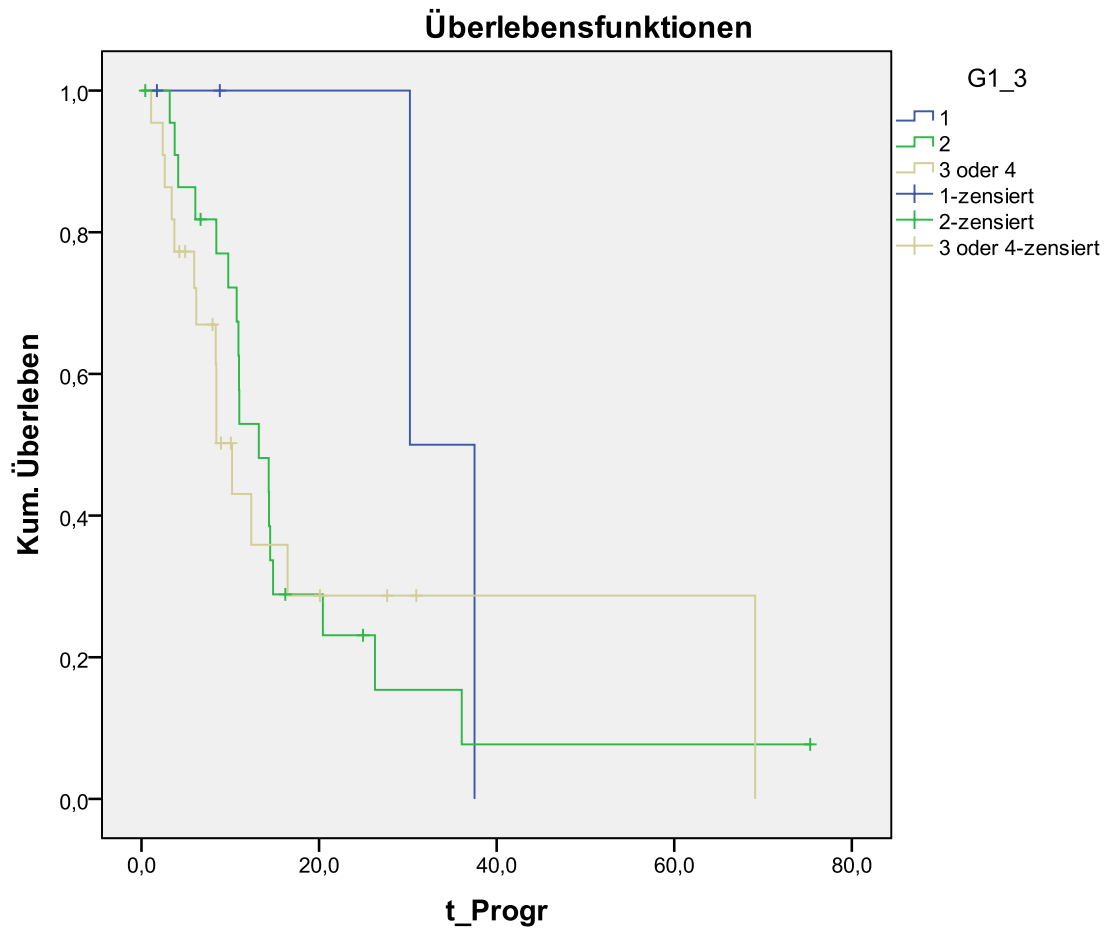


Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben nach Grading 1, 2, 3 oder 4

3.2.6. Progressionsfreies Überleben nach T – Stadium

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

T - Stadium	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
T1 oder T2	3	2	1	33,3%
3	41	27	14	34,1%
4	5	5	0	,0%
Gesamt	49	34	15	30,6%

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,892	2	,640

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Tneu.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Tneu			,872	2	,647	
Tneu(1)	-,370	,844	,192	1	,661	,691
Tneu(2)	,297	,524	,321	1	,571	1,346

Abbildung 6 zeigt die Korrelation zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem T – Stadium. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tumorstadien hinsichtlich eines progressionsfreien Überlebens konnte nicht festgestellt werden.

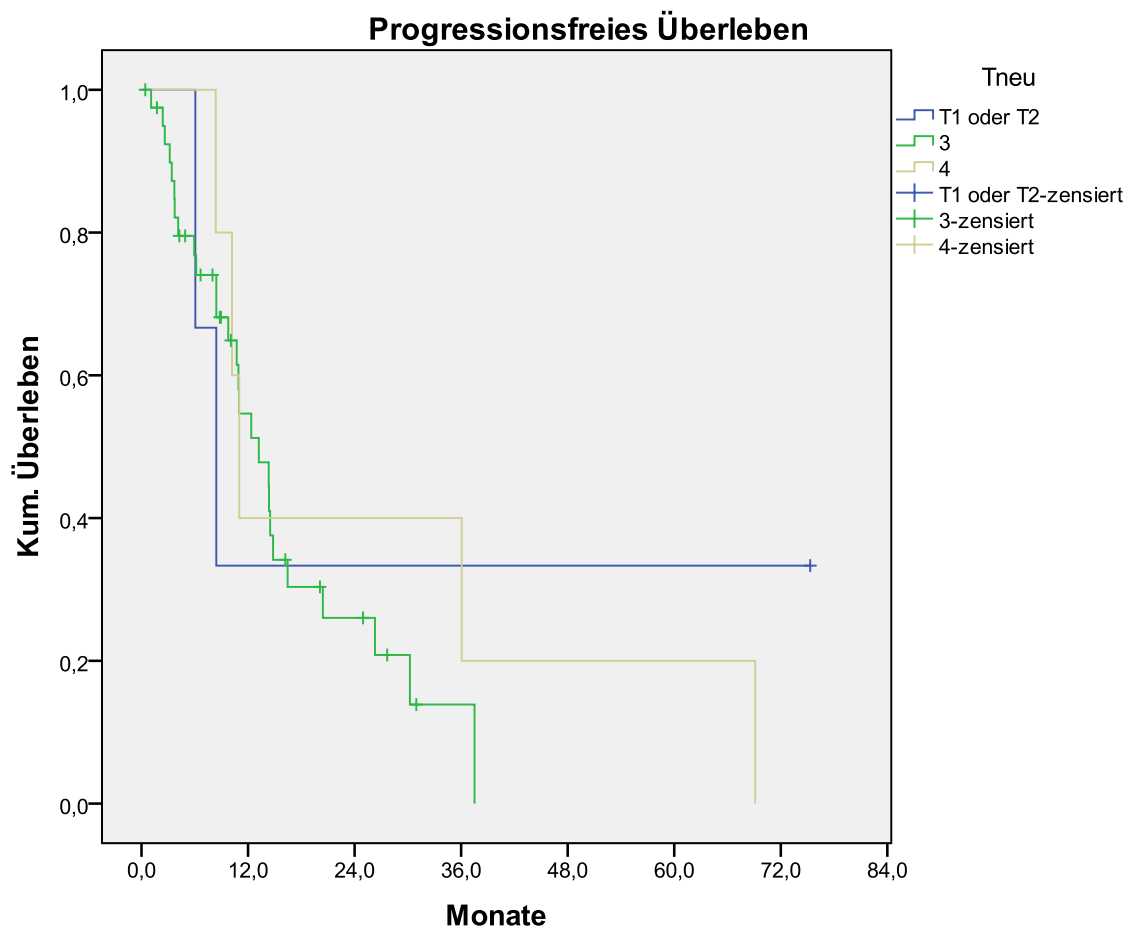


Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben nach Tumorstadium

**3.2.7. Progressionsfreies Überleben nach
Lymphknotenstadien**

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

N	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
0	10	5	5	50,0%
1	39	29	10	25,6%
Gesamt	49	34	15	30,6%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

N	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
			0	23,976			10,224	3,936
1	18,734	3,486	11,902	25,566	10,984	1,121	8,787	13,180
Gesamt	20,384	3,596	13,335	27,433	12,361	2,003	8,435	16,286

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Nach Kaplan – Meier beträgt das mittlere progressionsfreie Überleben für PatientInnen mit N0 – Status ungefähr 24, für jene, die als N1 klassifiziert wurden, etwa 18 Monate. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich eines progressionsfreien Überlebens lässt sich aufgrund der niedrigen statistischen Power jedoch nicht feststellen, da lediglich 10 Personen mit N0 – Status beobachtet wurden.

Codierungen für kategoriale Variablen^c

	Häufigkeit	(1) ^b
N ^a 0	10	1
1	39	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Die Variable (0,1) wurde umkodiert. Die Koeffizienten stimmen daher nicht mit den Koeffizienten für die Indikatorcodierung (0,1) überein.

c. Kategorie-Variablen: N

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
N	-,424	,490	,749	1	,387	,655

Abbildung 7 zeigt die Korrelation zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Lymphknotenstatus. Es ist kein signifikanter Unterschied ablesbar.

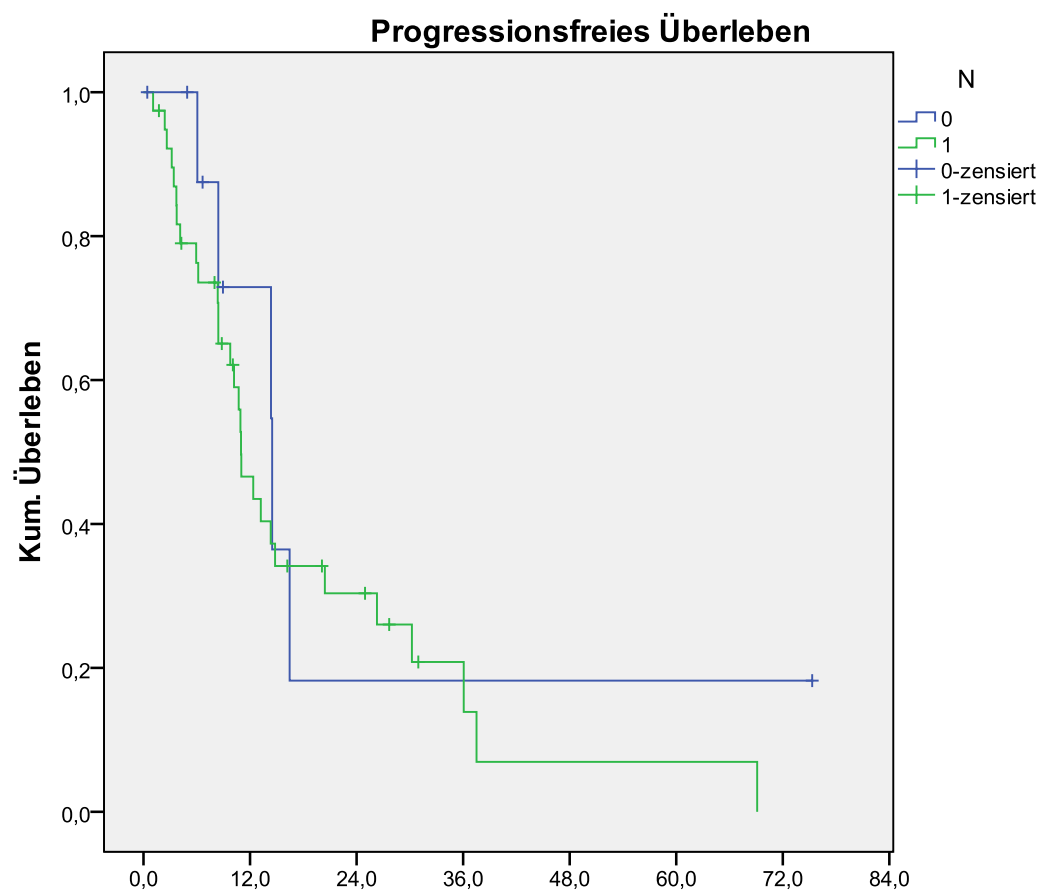


Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben nach Lymphknotenstadien

3.2.8. Progressionsfreies Überleben nach positiven Lymphknoten

Codierungen für kategoriale Variablen^b

	Häufigkeit	(1)
LKpos_neu ^a 1=0-2 pos LK	27	1
2=> 2 pos LK	22	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variable: LKpos_neu

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
LKpos_neu	-,357	,356	1,008	1	,315	,700

In der oben beschriebenen Variante wird das progressionsfreie Überleben bei PatientInnen mit 0 – 2 Lymphknoten und mehr als 2 befallenen Lymphknoten beschrieben. Ein signifikanter Unterschied ist nicht abzulesen.

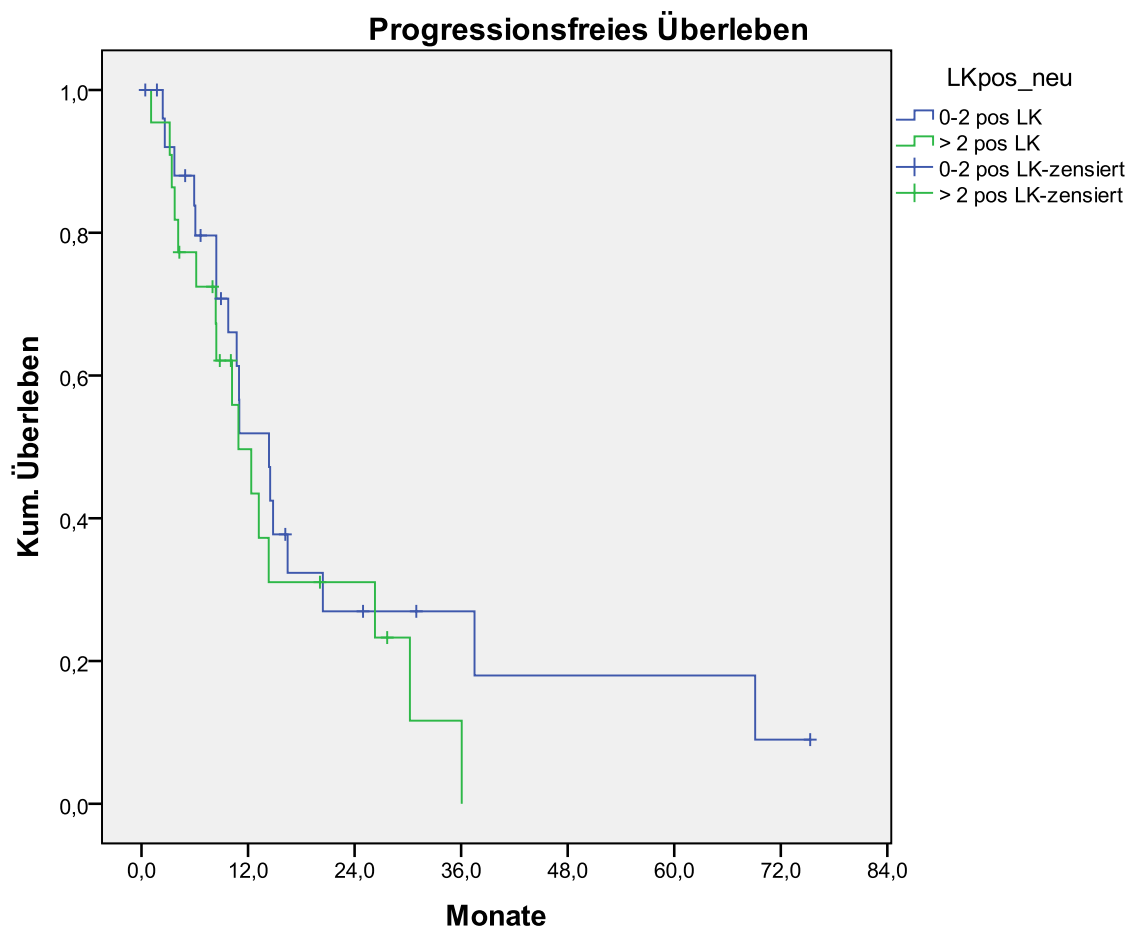


Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben nach positiven Lymphknoten

Um die Korrelation zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem positiven Lymphknotenstatus besser beschreiben zu können, soll noch eine zweite Variante dargestellt werden, die PatientInnen mit 0 – 1 positiven Lymphknoten sowie jene mit mehr als 1 befallenen Lymphknoten zeigt.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

LK_pos_neu2	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
0 oder 1 pos LK	17	10	7	41,2%
> 1 pos LK	32	24	8	25,0%
Gesamt	49	34	15	30,6%

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
LK_pos_neu2	-,822	,415	3,911	1	,048	,440

Der Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zwischen 0 oder 1 und mehr als 1 Lymphknoten ist signifikant.

Abbildung 9 zeigt die Korrelation zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Lymphknotenstatus bei 0 oder 1 und mehr als 1 befallenen Lymphknoten.

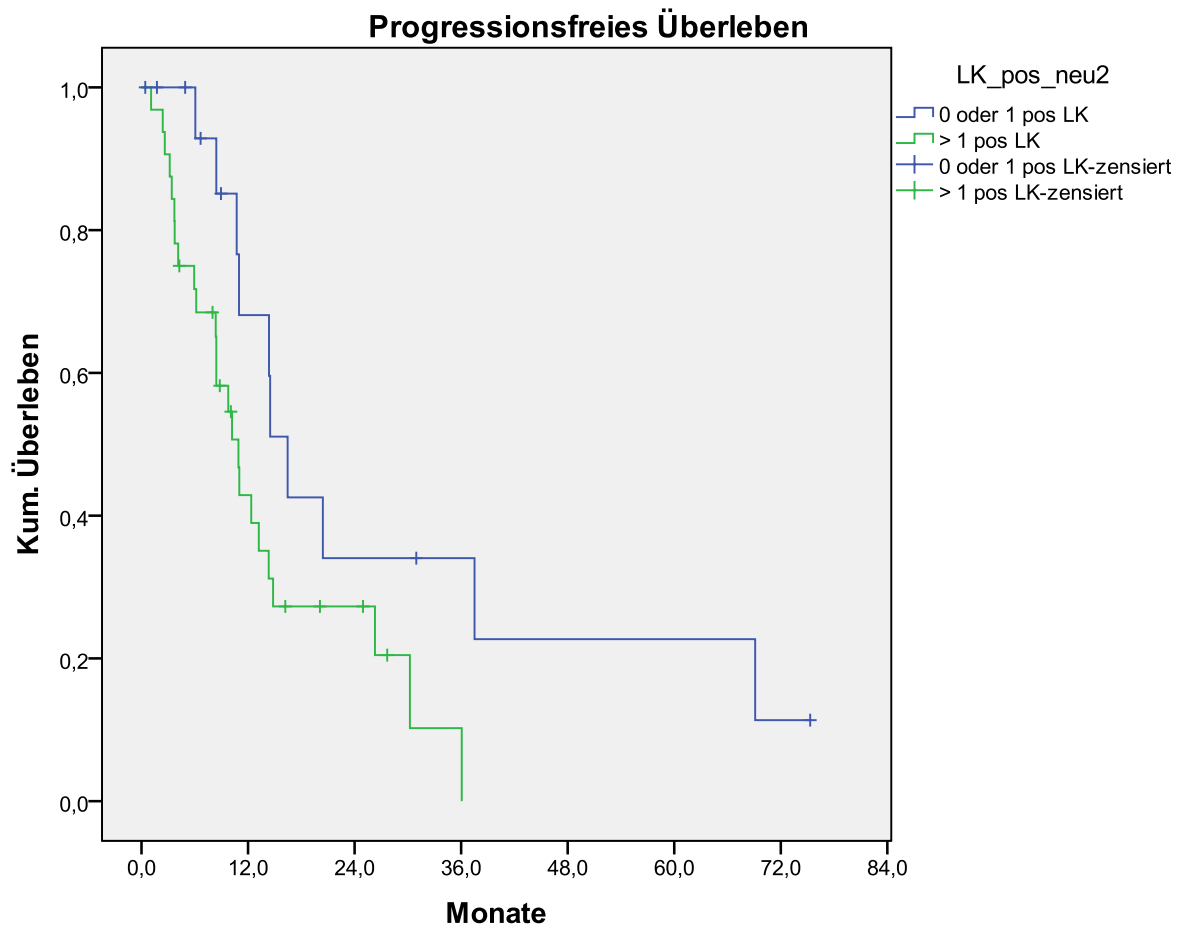


Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben nach positiven Lymphknoten II

3.2.9. Progressionsfreies Überleben nach M – Stadium

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

M	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
0	43	29	14	32,6%
1	6	5	1	16,7%
Gesamt	49	34	15	30,6%

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
M	-,635	,491	1,669	1	,196	,530

Die Unterscheidung zwischen M0 und M1 hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ist aufgrund der niedrigen statistischen Power (nur 6 M1 – Fälle) nicht signifikant.

Abbildung 10 zeigt das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom M – Stadium.

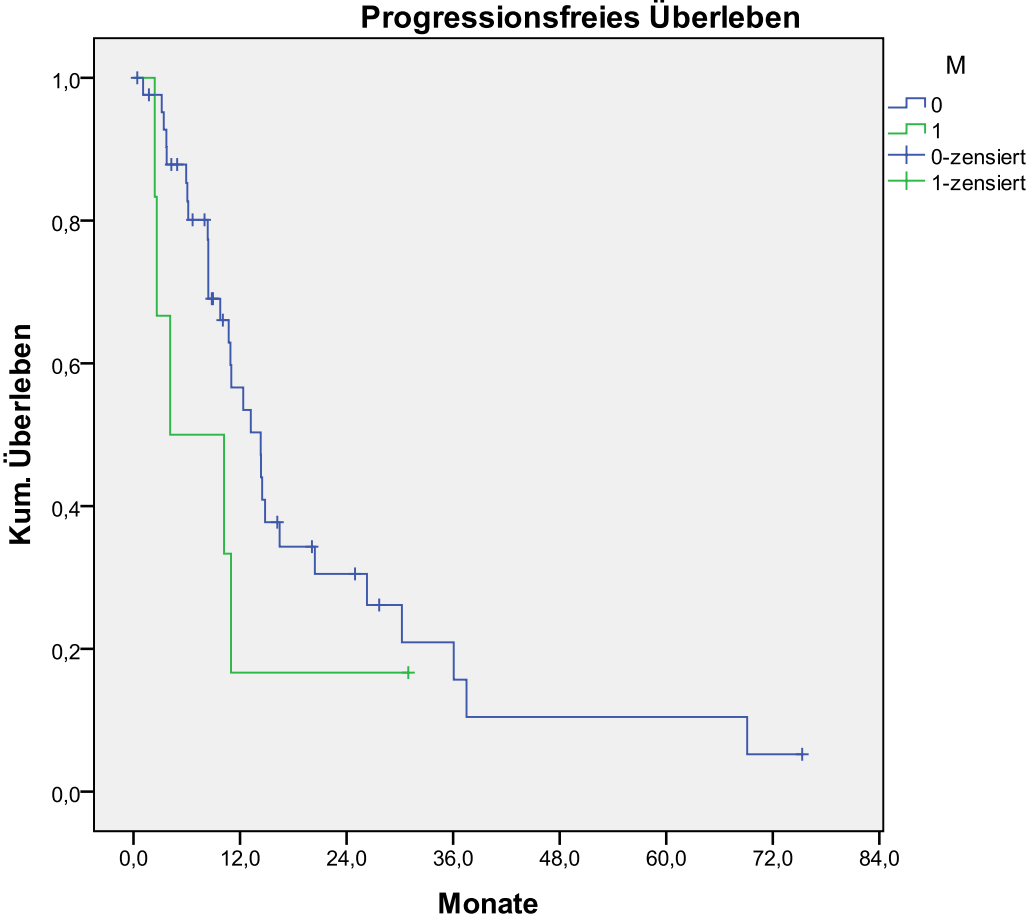


Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben nach M – Stadium

3.3. Gesamtüberleben

3.3.1. Übersicht

		OP-Art			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine	9	10,2	10,2	10,2
	Explorative Laparotomie	26	29,5	29,5	39,8
	Laparoskopie	4	4,5	4,5	44,3
	Linksresektion	4	4,5	4,5	48,9
	OP nach Whipple pyloruserhaltend	14	15,9	15,9	64,8
	Totale Pankreatektomie	8	9,1	9,1	73,9
	OP nach Whipple	23	26,1	26,1	100,0
	Gesamt	88	100,0	100,0	

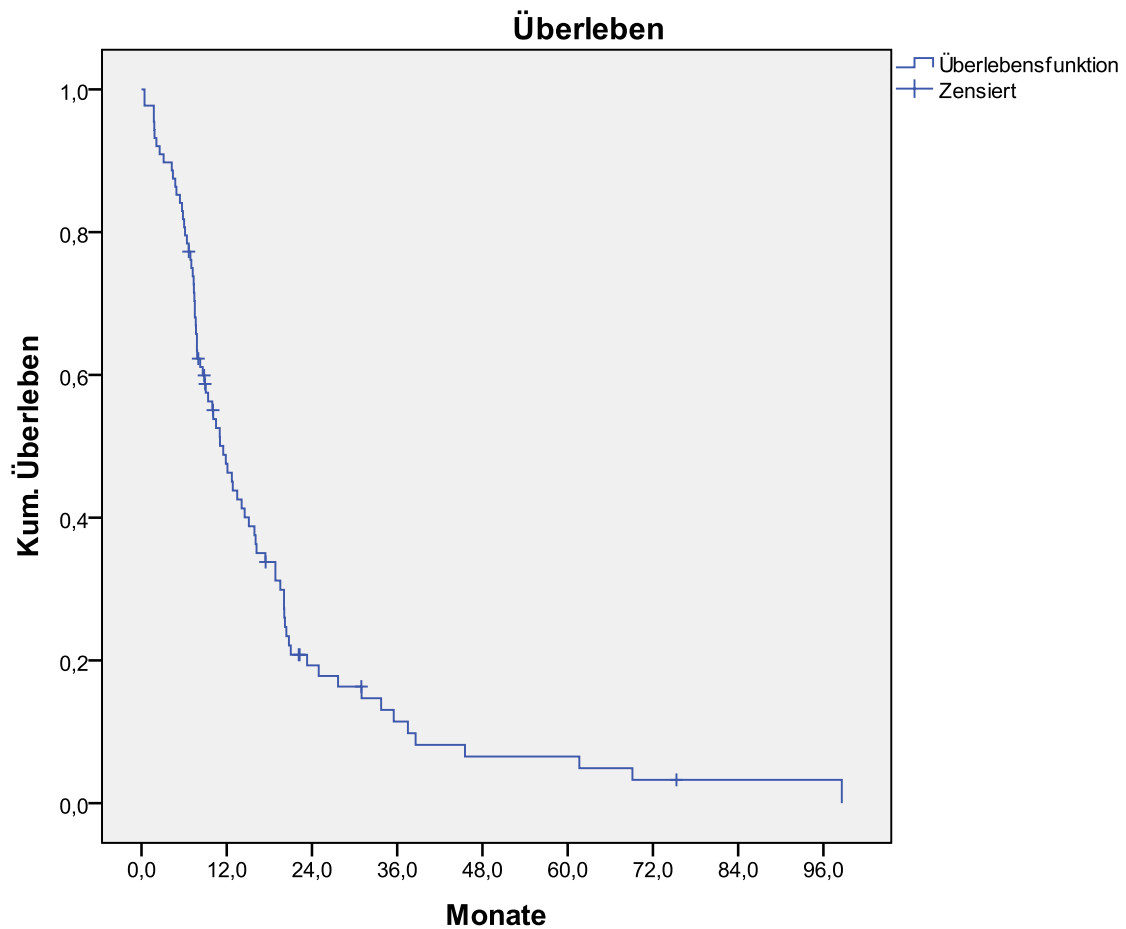


Abbildung 11: Gesamtüberleben

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwert ^a		Median					
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
18,179	2,335	13,602	22,756	11,508	1,391	8,781	14,235

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Laut der Berechnung nach Kaplan-Meier beträgt das mittlere Überleben aller PatientInnen 18 Monate.

3.3.2. Gesamtüberleben nach Alter

Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis ^a	78	88,6%
	Zensiert	10	11,4%
	Insgesamt	88	100,0%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	0	,0%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	,0%
	Insgesamt	0	,0%
Insgesamt		88	100,0%

a. Abhängige Variable: t_tot

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Alter	,014	,012	1,354	1	,245	1,015

Die Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Alter der PatientInnen zeigt keine Signifikanz.

3.3.3.

Gesamtüberleben nach Chemotherapie

Codierungen für kategoriale Variablen^b

		Häufigkeit	(1)
Chemo ^a	ja	63	1
	nein	25	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variablen: Chemo

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Chemo	-,667	,256	6,777	1	,009	,513

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Chemo	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere	Obere			Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
ja	20,359	2,838	14,795	25,922	14,098	2,188	9,810	18,387
nein	13,298	4,192	5,083	21,513	7,443	1,392	4,714	10,172
Gesamt	18,179	2,335	13,602	22,756	11,508	1,391	8,781	14,235

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Zwischen den PatientInnen, die mit oder ohne Chemotherapie behandelt wurden, konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Berechnung laut Kaplan – Meier ergibt für Personen mit durchgeführter Chemotherapie ein mittleres Überleben von 20 Monaten, jene ohne Chemotherapie leben im Mittel etwa 13 Monate.

Abbildung 12 zeigt den signifikanten Unterschied bei erfolgter oder nicht erfolgter Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

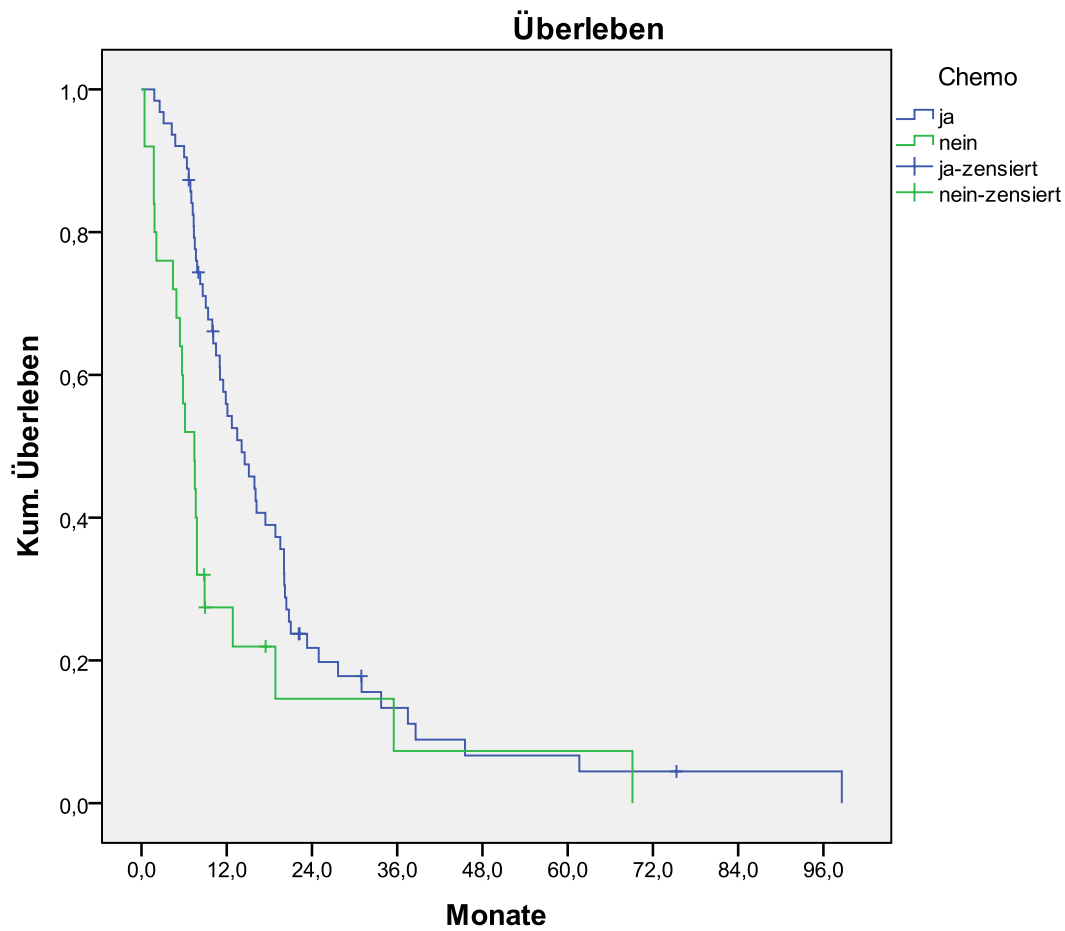


Abbildung 12: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und Chemotherapie

3.3.4. Überleben nach R – Klassifikation

Codierungen für kategoriale Variablen^b

		Häufigkeit	(1)	(2)
R ^a	R0	40	1	0
	R1	8	0	1
	R2	40	-1	-1

a. Kodierung für Abweichungsparameter

b. Kategorie-Variable: R

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
R			13,013	2	,001	
R(1)	-,379	,184	4,227	1	,040	,685
R(2)	-,138	,268	,265	1	,606	,871

Hier zeigt sich, dass zwischen R0 und R2 ein signifikanter Unterschied besteht. R1 unterscheidet sich jedoch nicht signifikant von R2 hinsichtlich des Überlebens.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

R	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere	Obere			Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
R0	26,283	4,948	16,584	35,981	16,197	3,128	10,066	22,327
R1	21,512	8,938	3,994	39,031	11,016	6,771	,000	24,288
R2	11,050	1,357	8,391	13,709	7,803	,259	7,296	8,311
Gesamt	18,179	2,335	13,602	22,756	11,508	1,391	8,781	14,235

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 13 zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen R0 und R2. PatientInnen, die als R1 klassifiziert wurden, unterscheiden sich hier jedoch nicht signifikant von denen mit R2 – Klassifikation.

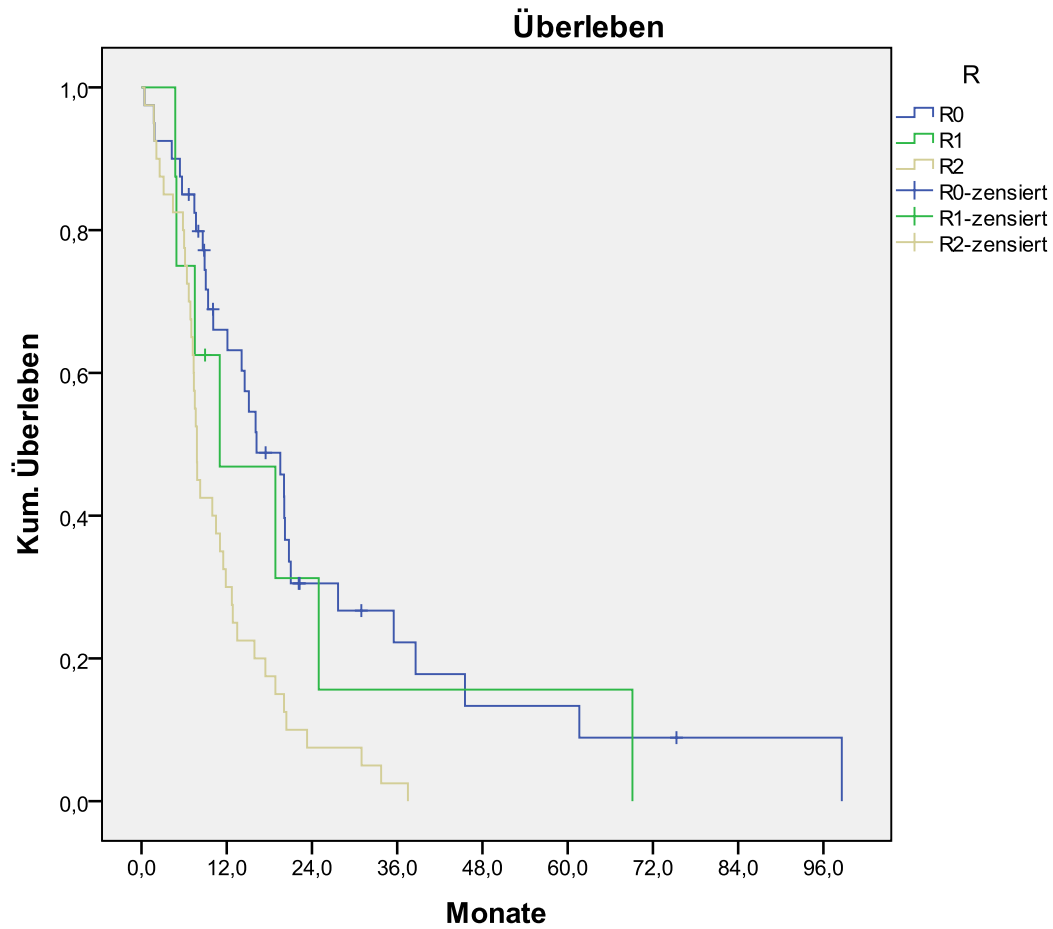


Abbildung 13: Gesamtüberleben nach R - Klassifikation

OP-Art * R Kreuztabelle

Anzahl		R		Gesamt
		R0	R1	
OP-Art	Linksresekt	4	0	4
	p. Whipple	11	3	14
	Totale P~	6	2	8
	Whipple	19	3	22
Gesamt		40	8	48

Codierungen für kategoriale Variablen^b

		Häufigkeit	(1)
R ^a	R0	40	1
	R1	8	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variable: R

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
R	-,244	,423	,334	1	,563	,783

Ergänzend wurde noch die Unterscheidung zwischen R0 und R1 durchgeführt, die auch keine Signifikanz aufweisen konnte. Mit 8 R1 – Fällen gegenüber 40 R0 – Fällen ist die statistische Power zu niedrig, um einen signifikanten Unterschied beweisen zu können.

3.3.5. Gesamtüberleben nach Operationsart

Codierungen für kategoriale Variablen^b

		Häufigkeit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
OP_KF ^a	1=keine	9	0	0	0	0	0	0
	2=Lap. Explor.	26	1	0	0	0	0	0
	3=Laparoskopie	4	0	1	0	0	0	0
	4=Linksresekt	4	0	0	1	0	0	0
	5=p. Whipple	14	0	0	0	1	0	0
	6=Totale P~	8	0	0	0	0	1	0
	7=Whipple	23	0	0	0	0	0	1

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variable: OP_KF (OP-Art)

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
OP_KF			14,189	6	,028	
OP_KF(1)	-,124	,392	,100	1	,751	,883
OP_KF(2)	-,414	,610	,462	1	,497	,661
OP_KF(3)	-,899	,693	1,683	1	,195	,407
OP_KF(4)	-1,202	,485	6,145	1	,013	,301
OP_KF(5)	-,669	,534	1,567	1	,211	,512
OP_KF(6)	-,992	,416	5,679	1	,017	,371

Codierungen für kategoriale Variablen^b

		Häufigkeit	(1)	(2)
OP_Art2 ^a	1=keine	9	0	0
	2=Operative Exploration	30	1	0
	4=Resektion	49	0	1

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variablen: OP_Art2 (OP-Art)

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
OP_Art2			13,173	2	,001	
OP_Art2(1)	-,163	,386	,177	1	,674	,850
OP_Art2(2)	-,989	,386	6,566	1	,010	,372

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

OP-Art	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere	Obere			Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
keine	9,785	1,634	6,582	12,989	9,967	2,542	4,986	14,949
Operative Exploration	11,268	1,742	7,854	14,682	7,508	,251	7,015	8,001
Resektion	25,140	4,192	16,924	33,356	16,066	2,723	10,729	21,402
Gesamt	18,179	2,335	13,602	22,756	11,508	1,391	8,781	14,235

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Die Berechnung nach Kaplan – Meier ergibt ein mittleres Überleben von 25 Monaten für PatientInnen, die einer Operation unter kurativer Zielsetzung unterzogen wurden. Für die Gruppe der Personen, bei denen eine explorative Laparotomie durchgeführt wurde, beträgt das mittlere Überleben nur etwa 11 Monate.

Abbildung 14 zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den Fällen mit Tumorresektion und denen, die lediglich explorativ laparotomiert worden waren.

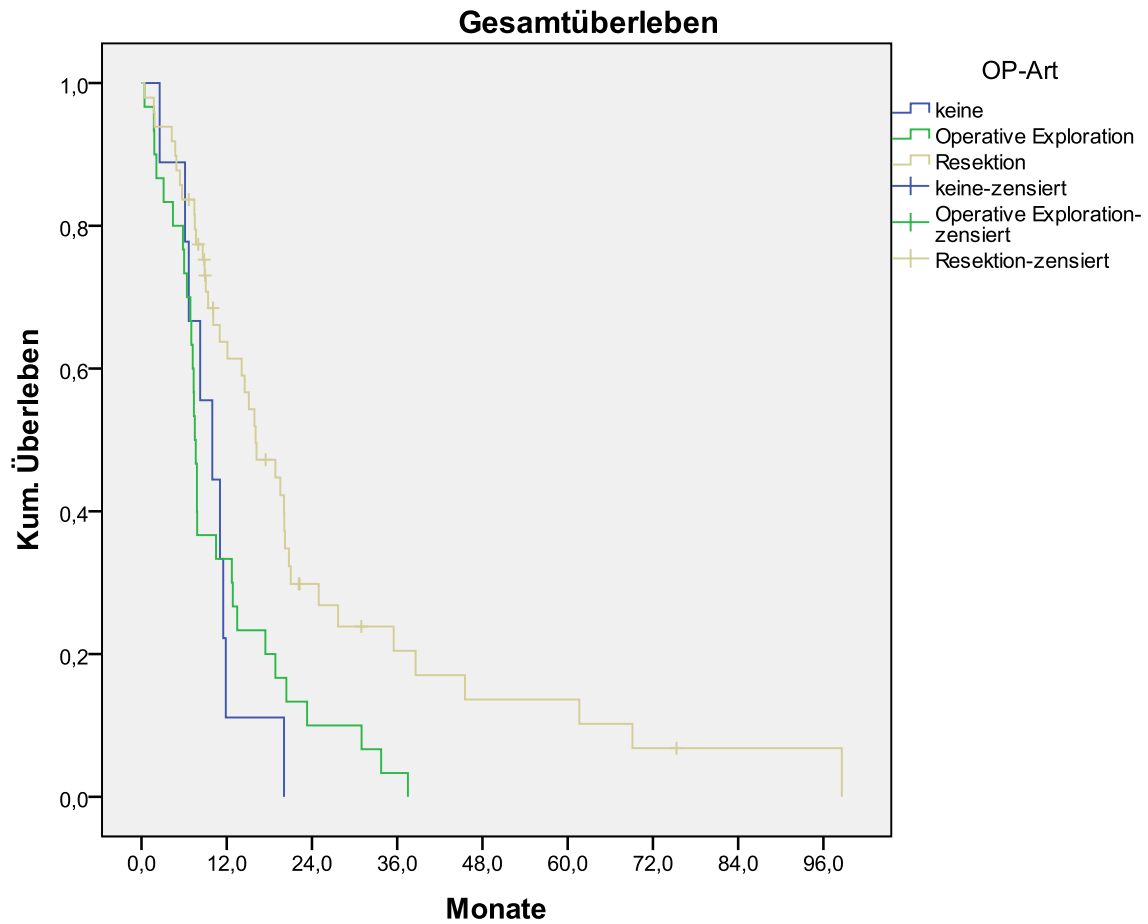


Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Operationsart

3.3.6. Überleben nach Gefäßinfiltration

Codierungen für kategoriale Variablen^b

	Häufigkeit	(1)
Infiltr ^a ja	47	1
nein	11	-1

a. Kodierung für Abweichungsparameter

b. Kategorie-Variable: Infiltr (Infiltr.)

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Infiltr	,460	,208	4,890	1	,027	1,585

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Infiltr.	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	18,150	3,268	11,744	24,555	11,508	1,236	9,086	13,930
nein	36,627	8,117	20,717	52,537	20,197	15,992	,000	51,541
Gesamt	22,509	3,570	15,512	29,506	14,525	2,273	10,070	18,979

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den PatientInnen, bei denen eine histologische Gefäßinfiltration bestätigt wurde und jenen, die keine aufweisen konnten. Das mittlere Überleben nach Kaplan – Meier beträgt für diejenigen mit Infiltration etwa 18 Monate, für die andere Gruppe wird das mittlere Überleben auf 37 Monate geschätzt.

Abbildung 15 zeigt den signifikanten Unterschied zwischen Personen mit und ohne Gefäßinfiltration hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

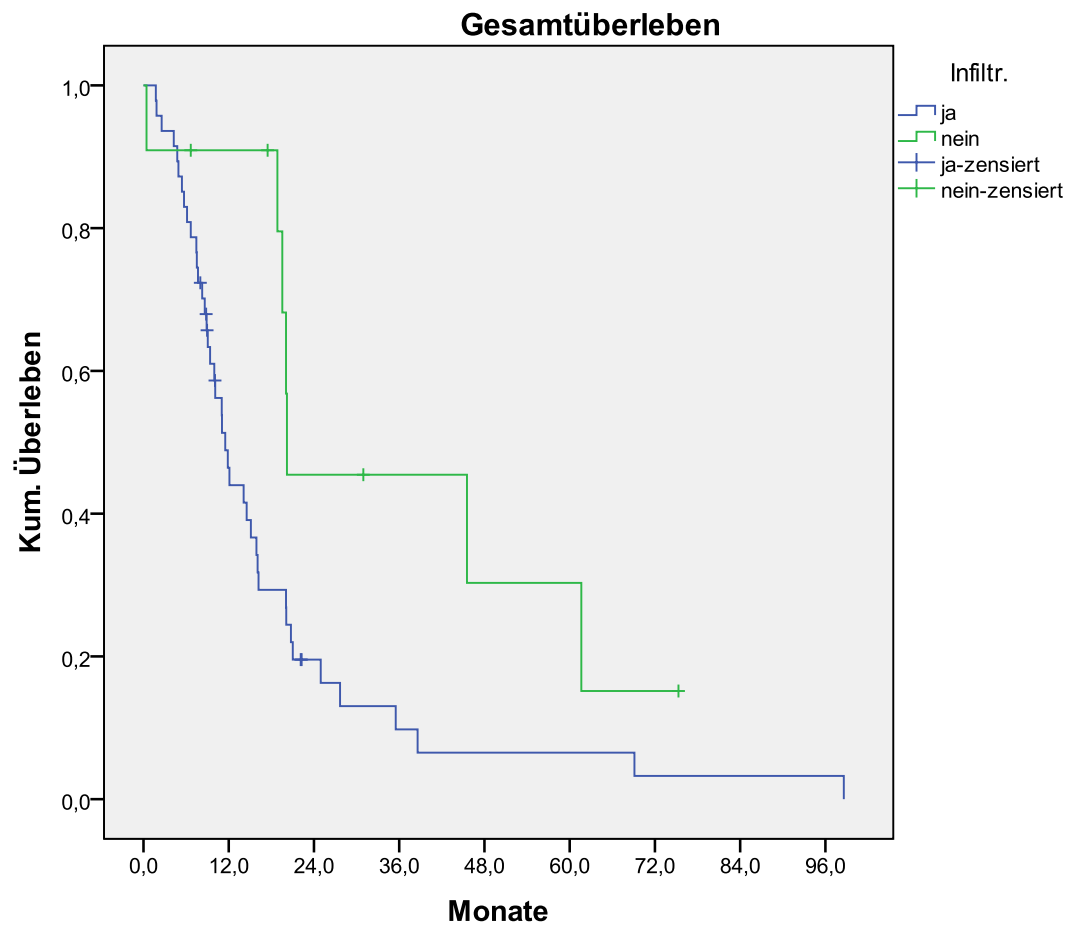


Abbildung 15: Gesamtüberleben nach Gefäßinfiltration

3.3.7. Gesamtüberleben nach Art der Gefäßinfiltration

Codierungen für kategoriale Variablen^b

	Häufigkeit	(1)	(2)	(3)	(4)
Inf ^a Keine	11	1	0	0	0
Arteriell	3	0	1	0	0
VMS	8	0	0	1	0
VP	18	0	0	0	1
Venen- einbrüche	9	0	0	0	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variablen: Inf (Inf.)

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Inf.			5,744	4	,219	
Inf.(1)	-1,128	,550	4,208	1	,040	,324
Inf.(2)	,271	,707	,147	1	,702	1,311
Inf.(3)	-,463	,550	,710	1	,400	,629
Inf.(4)	-,459	,471	,951	1	,329	,632

Eine Signifikanz zwischen den betroffenen Gefäßen hinsichtlich des Gesamtüberlebens kann nicht abgelesen werden. Lediglich die Unterscheidung zwischen der Gruppe ohne Infiltration und jener mit Veneneinbrüchen zeigt eine signifikante Differenz.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Stst.	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere	Obere			Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
0	36,627	8,117	20,717	52,537	20,197	15,992	,000	51,541
1	11,541	2,330	6,975	16,107	9,377	,268	8,852	9,902
2	24,434	10,691	3,481	45,388	14,525	2,689	9,254	19,796
3	22,060	5,574	11,134	32,986	15,115	5,678	3,985	26,244
4	16,860	4,951	7,155	26,564	7,508	2,688	2,239	12,777
Gesamt	25,140	4,192	16,924	33,356	16,066	2,723	10,729	21,402

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 16 zeigt die Korrelation zwischen den einzelnen Gefäßarten und dem Gesamtüberleben.

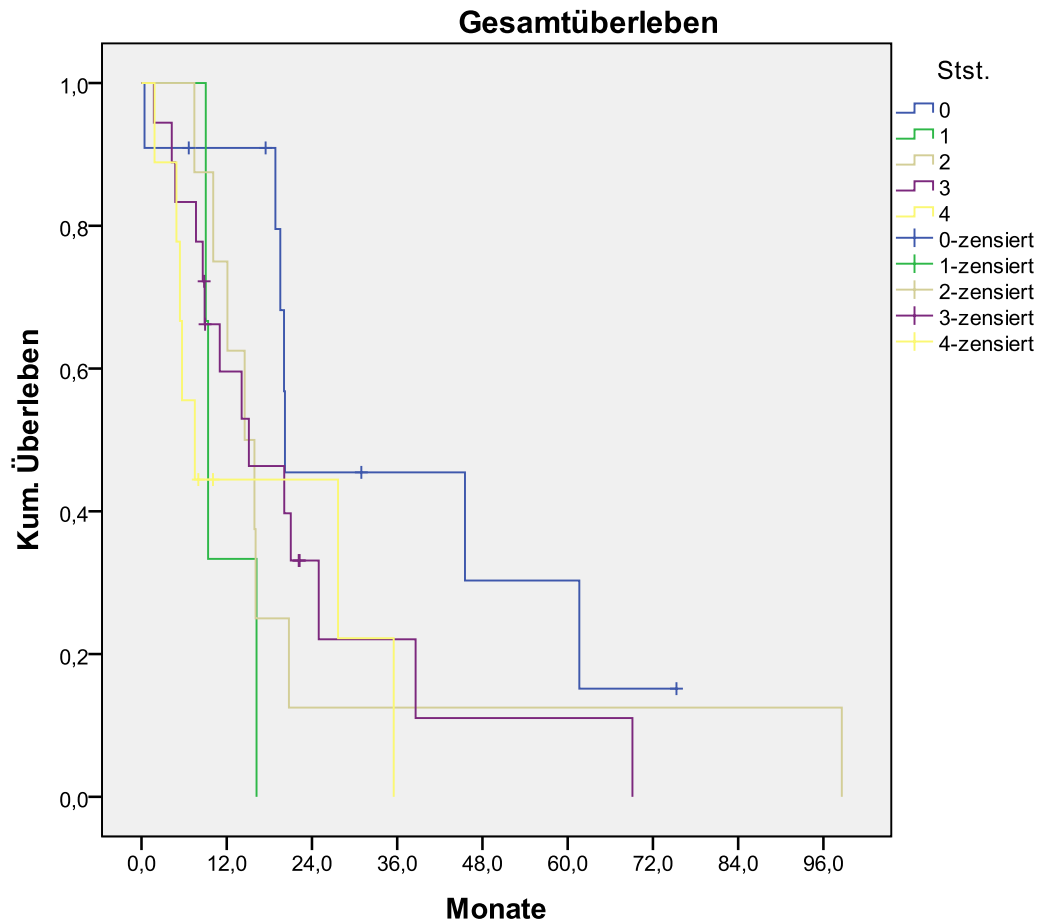


Abbildung 16: Gesamtüberleben nach Gefäßarten.
 0 = keine Infiltration, 1 = arteriell, 2 = VMS, 3 = VP, 4 = Veneneinbrüche

3.3.8. Gesamtüberleben nach Tumorgroße

Auswertung der Fallverarbeitung		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis ^a	39	79,6%
	Zensiert	10	20,4%
	Insgesamt	49	100,0%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	0	,0%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	,0%
	Insgesamt	0	,0%
Insgesamt		49	100,0%

a. Abhängige Variable: t_tot

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Tumorgröße (cm)	,131	,130	1,015	1	,314	1,140

Die Korrelation zwischen Tumorgröße und Gesamtüberleben ist nicht signifikant. Somit hat die Tumorgröße in dieser Studie keine Auswirkungen auf das Überleben.

3.3.9. Gesamtüberleben nach Grading

Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis ^a	39	79,6%
	Zensiert	10	20,4%
	Insgesamt	49	100,0%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	0	,0%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	,0%
	Insgesamt	0	,0%
Insgesamt		49	100,0%

a. Abhängige Variable: t_tot

Codierungen für kategoriale Variablen^b

		Häufigkeit	(1)	(2)
G1_3 ^a	1=1	4	1	0
	2=2	23	0	1
	3=3 oder 4	22	0	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variable: G1_3

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
G1_3			3,525	2	,172	
G1_3(1)	-,671	,640	1,096	1	,295	,511
G1_3(2)	-,614	,344	3,196	1	,074	,541

Hier lässt sich feststellen, dass zwar zwischen den Tumoren, die als G1 klassifiziert wurden und jenen, die G3 entsprechen, kein signifikanter Unterschied besteht. Die Tatsache, dass eine G1 – Klassifikation beim Pankreaskarzinom generell relativ selten vorkommt, spiegelt sich auch in unseren Daten wider und erlaubt aufgrund der niedrigen statistischen Power keinen signifikanten Beweis.

Betrachtet man jedoch die Korrelation zwischen G2 und G3 hinsichtlich des Gesamtüberlebens, kann ein positiver Trend beobachtet werden.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

G1_3	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
1	4	3	1	25,0%
2	23	18	5	21,7%
3 oder 4	22	18	4	18,2%
Gesamt	49	39	10	20,4%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

G1_3	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere	Obere			Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
1	31,984	10,929	10,562	53,405	38,590	28,147	,000	93,757
2	31,126	7,357	16,706	45,546	19,541	3,056	13,550	25,532
3 oder 4	18,626	4,689	9,435	27,817	10,098	3,633	2,977	17,219
Gesamt	25,140	4,192	16,924	33,356	16,066	2,723	10,729	21,402

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 17 zeigt die Korrelation zwischen dem Grading und dem Gesamtüberleben. Ein positiver Trend zwischen G2- und G3 – Tumoren ist zu erkennen.

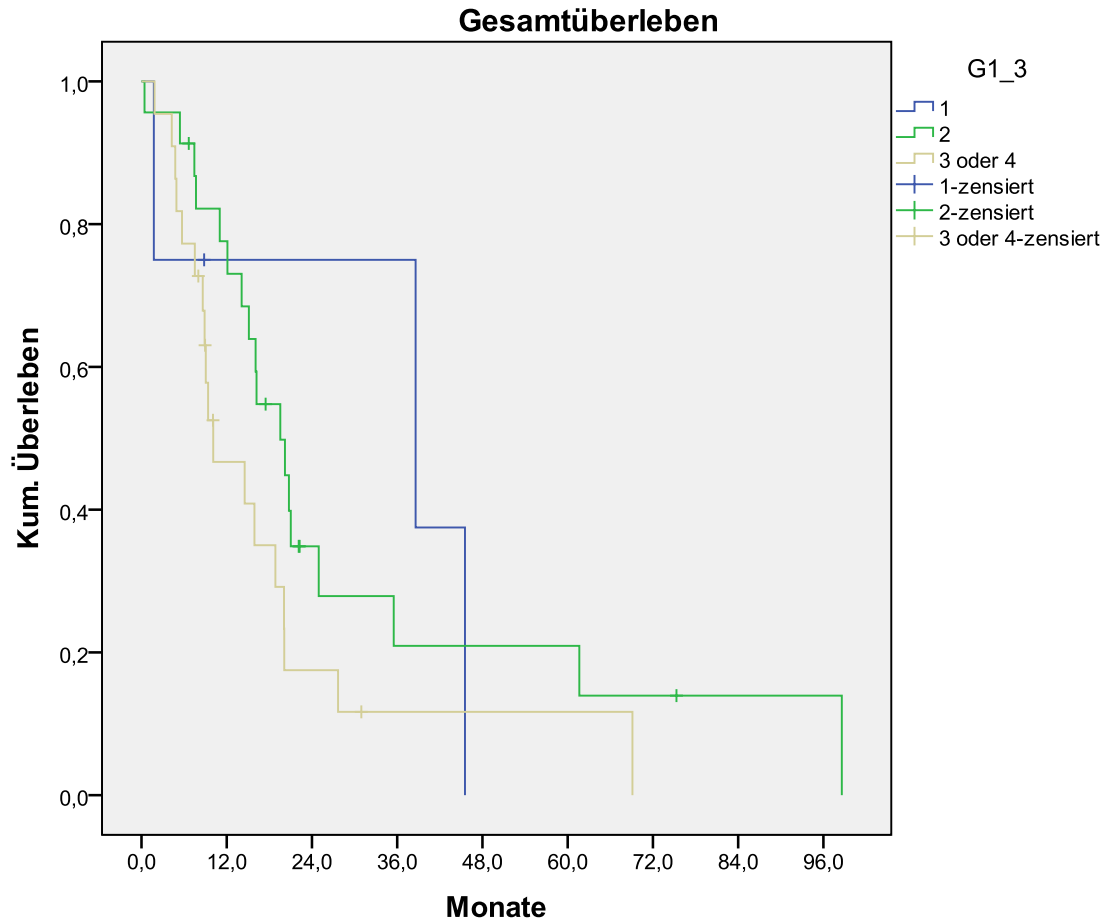


Abbildung 17: Gesamtüberleben nach Grading 1, 2, 3 oder 4

3.3.10. Gesamtüberleben nach T – Stadium

Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare	Ereignis ^a	39	79,6%
Fälle	Zensiert	10	20,4%
	Insgesamt	49	100,0%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	0	,0%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	,0%
	Insgesamt	0	,0%
Insgesamt		49	100,0%

a. Abhängige Variable: t_tot

Codierungen für kategoriale Variablen^b

		Häufigkeit	(1)	(2)
Tneu ^a	2=T1 oder T2	3	1	0
	3=3	41	0	1
	4=4	5	0	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variablen: Tneu

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Tneu			2,116	2	,347	
Tneu(1)	,085	,867	,010	1	,922	1,089
Tneu(2)	,760	,578	1,727	1	,189	2,138

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Tneu	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere	Obere			Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
T1 oder T2	30,546	18,278	,000	66,372	8,885	1,178	6,577	11,194
3	19,796	2,695	14,514	25,079	16,197	3,040	10,238	22,156
4	41,830	17,795	6,951	76,708	15,902	1,508	12,945	18,858
Gesamt	25,140	4,192	16,924	33,356	16,066	2,723	10,729	21,402

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen T – Stadien hinsichtlich eines Gesamtüberlebens liegt aufgrund der niedrigen statistischen Power nicht vor.

3.3.11.

Gesamtüberleben nach Lymphknotenstadien

Codierungen für kategoriale Variablen^c

	Häufigkeit	(1) ^b
N ^a 0	10	1
1	39	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Die Variable (0,1) wurde umkodiert. Die Koeffizienten stimmen daher nicht mit den Koeffizienten für die Indikatorcodierung (0,1) überein.

c. Kategorie-Variable: N

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
N	-,153	,448	,117	1	,732	,858

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stadien N0 und N1 lässt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht zeigen. Unter anderem spielt hier die niedrige Fallzahl (10 N0 – Fälle) eine bedeutende Rolle.

3.3.12.

Gesamtüberleben nach positiven Lymphknoten

Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis ^a	39	79,6%
	Zensiert	10	20,4%
	Insgesamt	49	100,0%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	0	,0%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	,0%
	Insgesamt	0	,0%
Insgesamt		49	100,0%

a. Abhängige Variable: t_tot

Codierungen für kategoriale Variablen^b

	Häufigkeit	(1)
LKpos_neu ^a 1=0-2 pos LK	27	1
2=> 2 pos LK	22	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variablen: LKpos_neu

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
LKpos_neu	-,200	,326	,375	1	,540	,819

Ein Vergleich zwischen Personen mit 0 – 2 und mehr als 2 befallenen Lymphknoten zeigt keine Signifikanz.

Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis ^a	39	79,6%
	Zensiert	10	20,4%
	Insgesamt	49	100,0%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	0	,0%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	,0%
	Insgesamt	0	,0%
Insgesamt		49	100,0%

a. Abhängige Variable: t_tot

Codierungen für kategoriale Variablen^b

	Häufigkeit	(1)
LK_pos_neu2 ^a 1=0 oder 1 pos LK	17	1
2=> 1 pos LK	32	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variablen: LK_pos_neu2

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
LK_pos_neu2	-,437	,354	1,525	1	,217	,646

Auch die Festlegung auf 0 oder 1 und mehr als 1 befallenen Lymphknoten zeigt keinen signifikanten Wert hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Codierungen für kategoriale Variablen^b

	Häufigkeit	(1)	(2)
LKpos3 ^a 0=0	10	1	0
1=1	7	0	1
2=> 2 pos LK	32	0	0

a. Kodierung für Indikatorparameter

b. Kategorie-Variablen: LKpos3

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
LKpos3			1,702	2	,427	
LKpos3(1)	-,286	,456	,394	1	,530	,751
LKpos3(2)	-,573	,461	1,542	1	,214	,564

Die Unterteilung in die drei Untergruppen 0, 1 oder mehr befallene Lymphknoten kann ebenso wenig eine Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens aufweisen.

3.3.13. Gesamtüberleben nach Anzahl der gefundenen Lymphknoten

Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis ^a	39	79,6%
	Zensiert	10	20,4%
	Insgesamt	49	100,0%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	0	,0%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	,0%
	Insgesamt	0	,0%
Insgesamt		49	100,0%

a. Abhängige Variable: t_tot

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
LKges	,011	,021	,269	1	,604	1,011

Die Korrelation zwischen der Anzahl der gefundenen Lymphknoten und dem Gesamtüberleben ergibt keinen signifikanten Wert.

3.3.14. Gesamtüberleben nach M – Stadium

Codierungen für kategoriale Variablen^c

	Häufigkeit	(1) ^b
M ^a 0	43	1
1	6	0

- a. Kodierung für Indikatorparameter
- b. Die Variable (0,1) wurde umkodiert. Die Koeffizienten stimmen daher nicht mit den Koeffizienten für die Indikatorcodierung (0,1) überein.
- c. Kategorie-Variablen: M

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
M	-,323	,486	,440	1	,507	,724

Aufgrund der geringen Fallzahl mit lediglich 6 Personen, die als M1 klassifiziert wurden, ist ein signifikanter Unterschied zwischen den M – Stadien hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht errechenbar.

3.4. Literaturrecherche

Aus der Literatur wird ersichtlich, dass ungefähr 80-90% der PatientInnen mit Pankreaskarzinom sind bereits zum Zeitpunkt der Diagnose inoperabel, da es entweder lokal weit fortgeschritten ist oder bereits Metastasen vorliegen. Eine Infiltration der V. portae oder der V. mesenterica superior ist aufgrund der engen Beziehung zwischen Pankreaskopf und Processus uncinatus und den beiden Venen häufig. (9)

In der Folge sollen nun einige Publikationen zum Thema Gefäßresektionen bei vollständigen Tumorresektionen und die Auswirkungen einer Gefäßinfiltration auf die Überlebenszeit beschrieben und im Anschluss mit den von uns gewonnenen Ergebnissen vergleichend diskutiert werden.

3.4.1. PD und Gefäßresektion

Die erste Resektion und Rekonstruktion der V. mesenterica superior als Teil der Pankreatikoduodenektomie wurde erstmals von Moore et al. von der „University of Minnesota“ im Jahre 1951 beschrieben. Nachfolgend wurde von verschiedenen Techniken berichtet, die V. mesenterica superior und V. portae zu rekonstruieren und durch Symbas et al. der Vorteil von autologen Venentransplantaten gegenüber synthetischen Prothesen, die eine höhere Verschlussrate aufwiesen, beschrieben. Von der Resektion der V. portae im Zuge einer Pankreatikoduodenektomie haben Chirurgen aus Japan berichtet, die den Versuch gestartet haben, die Überlebensdauer durch eine en-bloc-Resektion des Pankreas und der umgebenden Strukturen zu verbessern. Zehn Jahre später, 1973, wurde dieses Konzept als „regional pancreatectomy“ in den USA durch Fortner beschrieben. (10)

Retrospektive Studien verdeutlichen, dass die En-bloc-Venenresektion sicher und mit ähnlichen Morbiditäts- und Mortalitätsraten durchzuführen ist wie die standardmäßige Pankreatikoduodenektomie. Im Falle einer R0-Resektion konnten auch keine Überlebensnachteile im Vergleich zu Resektionen ohne Gefäßmitnahme gefunden werden. (5)

3.4.2. PD und Gefäßresektion 2009

Eine italienische Publikation vergleicht insgesamt zwölf Arbeiten der letzten Jahre zu genau diesem Thema und empfiehlt die Gefäßresektion während einer

Pankreatikoduodenektomie für bestimmte PatientInnen. Kathleen Christians und Douglas B. Evans vom „Medical College of Wisconsin“ haben diese Arbeit kommentiert, und im Jahre 2009 den aktuellen Stand zu Gefäßresektionen bei Pankreatikoduodenektomie zusammengefasst und Gründe dafür, warum dieses Vorgehen umstritten bleibt, publiziert. (9,11)

So sind sie etwa der Meinung, dass die meisten Ärzte den Unterschied zwischen den historischen Erfahrungen mit der von Fortner beschriebenen „regional pancreatectomy“ und der isolierten Tumorresektion der V. mesenterica superior oder V. portae als Teil einer erweiterten Resektion des Primärtumors nicht verstehen. Die Gefäßresektion wurde ursprünglich als Versuch, die Überlebensdauer durch eine en-bloc-Resektion des Pankreas und benachbarter Strukturen zu verbessern, durchgeführt. Dieses Konzept der „regional pancreatectomy“ hat eine systematische Resektion der großen peripankreatischen Gefäßstrukturen zusammen mit einer weiten Entfernung des Weichteilgewebes beinhaltet.

Entgegen Fortners Überzeugungen konnte die radikale Pankreatikoduodenektomie jedoch keinen Überlebensvorteil zeigen. Einige Chirurgen gehen aber davon aus, dass die negativen Erfahrungen mit „regional pancreatectomy“ auch für jene Patienten gelten, welche einer isolierten Tumorresektion, die auch ein Segment der V. mesenterica superior oder V. portae beinhalten kann, unterzogen wurden.

Ein anderer Grund dafür, dass dieses Verfahren immer noch umstritten bleibt, ist der Schwierigkeitsgrad der Operation, der mit der Gefäßresektion und Rekonstruktion zunimmt und für Pankreaschirurgen ohne gefäßchirurgische Erfahrungen nicht geeignet erscheint. Hinzu kommt noch die Problematik der perioperativen Morbidität und Mortalität.

Weiters beschreiben die beiden Chirurgen, dass die publizierten Daten, welche die Gefäßresektion als prognostischen Faktor für die Überlebensdauer untersuchen, von schlechter Qualität seien. Der Großteil der Ausführungen enthielt keine Beschreibung, wie genau man eine Unterscheidung zwischen kompletten (R0/R1) und inkompletten (R2) Resektionen getroffen hat. Selbst bei den PatientInnen, die einer kompletten Resektion unterzogen wurden, verabsäumten die meisten Manuskripte, eine prospektive standardisierte pathologische Evaluierung und das Vorgehen zur Unterscheidung zwischen R0- und R1-Resektion zu beschreiben.

Die Berücksichtigung dessen ist besonders wichtig, da das intraoperative Auffinden einer venösen Anhaftung am Tumor oft unerwartet kommt und der Chirurg in Folge

versuchen wird, den Confluens der V. mesenterica superior und V. portae vom Pankreaskopf zu trennen. Zeigt diese Vorgehensweise keinen Erfolg, bleiben dem Chirurgen entweder ein stark positiver Resektionsrand oder eine unbeabsichtigte Venotomie.

Eine Verletzung der Venen endet oft in unkontrollierter Blutung und erfordert eine rasche Entfernung des Tumors ohne Möglichkeit der sorgsam Dissektion im Bereich der A. mesenterica superior. Die Folgen dieser R2-Resektionen lassen sich leicht abschätzen.

Darüber hinaus behandelt die Arbeit auch den aktuellen Wissensstand zum Thema Gefäßresektionen bei Pankreatikoduodenektomie und beschreibt, dass die Angrenzung des Tumors an die Pfortader oder die Invasion der lateralen Wand des Confluens von V. mesenterica superior und V. portae keine biologische Bedeutung haben sollte, da der Primärtumor ohnehin sehr früh im Krankheitsverlauf noch vor Diagnosestellung Zugang zum systemischen Kreislauf erhält. So eine Tumorangrenzung oder Infiltration der Gefäßwand tritt aufgrund des zunehmenden Wachstums des Primärtumors auf und weist sowohl auf die Lokalisation innerhalb des Pankreaskopfes, als auch auf die Größe des Tumors hin.

Außerdem handelt es sich bei der Entwicklung von Metastasen in entfernten Organen um einen komplexen Vorgang, der mehr vom genetischen Profil des Primärtumors und des Patienten, als von der Tumorgröße oder Lokalisation innerhalb des Pankreas abhängig ist.

Ebenso bekannt ist die Tatsache, dass die V. mesenterica superior und V. portae nicht von Nervengewebe umgeben sind, während die den Gastrointestinaltrakt innervierenden autonomen Nerven viszerale Arterien wie die A. hepatica oder A. mesenterica superior sehr wohl umschließen.

So kommt es nach teilweiser Resektion der A. mesenterica superior beispielsweise zu Denervierung des Dünndarms, was in weiterer Folge besonders bei Personen mit normalem bis dünnem Körperbau eine totale parenterale Ernährung erfordert. Dies ist bei der Resektion der V. mesenterica superior oder V. portae nicht der Fall.

Ein weiterer Unterschied stellt sich im CT dar, denn während man eine Angrenzung des Tumors an die Arterie im CT relativ genau nachvollziehen kann, ist dies in Bezug auf die Venen präoperativ nicht immer der Fall.

Abschließend erklären die Autoren, dass Gefäßresektionen und Rekonstruktionen, die von erfahrenen Chirurgen in Institutionen, in denen Operationen dieser Art häufig

erfolgen, durchgeführt werden, die Mortalitäts- und Morbiditätsrate im Vergleich zur Standardoperation ohne die Notwendigkeit einer Gefäßresektion nicht erhöhen.

Laut den Empfehlungen für die optimale klinische Vorgehensweise und Forschung sollten Pankreaschirurgen präoperativ die Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren sorgfältig prüfen und die Beziehung zwischen dem Tumor und den benachbarten Arterien und Venen bewerten. So sollten von der Regel abweichende anatomische Gefäßverläufe oder auch das Vorliegen einer Deformität der Kontur einer Vene keine unerwartete Entdeckung während einer Laparotomie sein.

Kann der Tumor nicht von der V. mesenterica superior oder V. portae getrennt werden, sollte eine kontrollierte venöse Resektion mit Rekonstruktion erfolgen. Der letzte Punkt betrifft noch die Bedeutung der richtigen und einheitlichen Beschreibung des R-Status.(11)

3.4.3. PD und Gefäßresektion 2004

In einem Vortrag, der 2004 beim Jahrestreffen der „Society for Surgery of the Alimentary Tract“ präsentiert wurde, erläutern D. B. Evans et al eine Studie des M.D. Anderson Centers. Untersucht wurden 572 PatientInnen, bei denen man in der Zeit von 1990 bis 2002 eine Pankreatikoduodenektomie durchgeführt hatte. Darunter befanden sich 141 Personen, die einer Gefäßresektion aufgrund eines Tumorbefalls unterzogen wurden. Präoperativ wurde mittels geeigneter Bildgebung eine Infiltration der A. mesenterica superior ausgeschlossen, da in diesem Fall für gewöhnlich auch der mesenterielle Nervenplexus betroffen sei, wodurch das Erreichen eines negativen retroperitonealen Randes durch Resektion unmöglich werde (1998).

In der Studie zeigte sich schließlich, dass der Vergleich zwischen den PatientInnen mit standardmäßiger Pankreatikoduodenektomie und jenen mit zusätzlich durchgeführter Gefäßresektion keinen Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit ergab und das mediane Überleben nach Operation ungefähr zwei Jahre beträgt

Außerdem beschreiben sie, dass in ihrer Institution ein standardisiertes System zur pathologischen Evaluation verwendet wurde. Die Tumorgröße (maximaler Querdurchmesser) wurde während der Schnellschnittdiagnostik durch den Pathologen registriert, was sich aber in manchen Fällen als ungeeignet herausstellte, da aufgrund einer präoperativen Behandlung der gesamte Tumor nicht vom unbeteiligten angrenzenden Pankreasparenchym unterschieden werden konnte.

Die Evaluation des Status des retroperitonealen Randes, definiert als der Weichteilrand direkt an die proximalen 3-4 cm der V. mesenterica superior angrenzend, wurde in allen chirurgischen Schnellschnittpräparaten durchgeführt. Anfänglich wurde durch die mikroskopische Untersuchung ein positiver (R1) oder negativer (R0) Resektionsrand bestimmt. In den letzten Jahren bestimmte man den R-Status dann gemäß der Richtlinien der sechsten Edition der „AJCC Cancer Staging Manual“(12) und vermerkte im Falle eines mikroskopisch negativen Resektionsrandes die Entfernung des Tumors vom markierten Rand in Millimetern. (10)

Die Autoren weisen noch einmal darauf hin, dass in vielen Publikationen keine Rücksicht auf den retroperitonealen Resektionsrand genommen wurde, wodurch die Aussagen bezüglich einer Gefäßresektion bei Pankreatikoduodenektomie als prognostischen Faktor für das Überleben unmöglich zu interpretieren seien und die Unterscheidung zwischen R1 und R0 unzureichend beschrieben wurde.

3.4.4. Stellenwert der Infiltration der V. portae

Im Jahre 2007 erschien im „Archives of Surgery“ ein Artikel, der sich mit dem Ausmaß eines Wandbefalls der Vena portae und dessen Bedeutung nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms auseinandersetzte. In der Zeit von Jänner 1990 bis Dezember 2002 wurden an der chirurgischen Abteilung des „Hôpital de Hautepierre“ in Strasbourg 121 PatientInnen wegen eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas operiert. Darunter befanden sich 37 Personen, bei denen zusätzlich eine Resektion der V. portae aufgrund eines Tumorbefalls durchgeführt worden war. Der Status der Wandinvasion wurde in drei Subgruppen, die das Ausmaß des Befalls beschreiben sollten, unterteilt.

Die retrospektive klinische Studie ergab, dass sich die Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei Patienten mit und ohne Resektion der Vena portae nicht signifikant unterscheiden. Darüber hinaus konnte man in der Tat beobachten, dass die 3-Jahres-Überlebensrate für Patienten ohne Befall und jene mit Befall bis in die Tunica adventitia gleichartig ausfällt. Ein tieferer Befall der Tunica media oder Tunica intima wurde mit einer schlechteren 1-Jahres-Überlebensrate in Zusammenhang gebracht, ähnlich denen Patienten, die einer nichtkurativen Resektion unterzogen wurden.

So konnte man sehen, dass Ausmaß des Befalls der V. portae, Anzahl der befallenen Lymphknoten und Umfang der Bluttransfusion unabhängige Faktoren für das krankheitsfreie Überleben darstellen.(13)

3.4.5. Operative Resektion vs. palliative Chemotherapie

In einer Publikation, die im Jahre 2008 beim 49. Jahrestreffen der „Society for Surgery of the Alimentary Tract“ in San Diego/Kalifornien präsentiert wurde, vergleichen die Autoren das Überleben einer Patientengruppe mit Pankreaskarzinom und lokalem venösem Befall, die einer Pankreatikoduodenektomie mit Gefäßresektion (V. mesenterica superior und V. portae) unterzogen wurden mit einer Gruppe von Patienten, die man aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit einer palliativen Chemotherapie behandelt hatte.

Die Gruppe der operierten PatientInnen wurde für die statistische Berechnung und bessere Vergleichbarkeit ergänzt durch die perioperative Mortalität, die als Tod innerhalb von 30 Tagen nach Operation definiert worden war. Weiters unterschied man in dieser Gruppe noch zwischen PatientInnen mit R0 – Resektion und jenen, die als R1 oder R2 eingestuft wurden. Der dritte Faktor, der das Überleben nach Operation beeinflussen könnte, war die histopathologische Infiltration der Gefäße. Mithilfe dieser Unterscheidung gelang es, die beiden Patientengruppen hinsichtlich der Überlebensrate miteinander zu vergleichen.

Insgesamt zeigten diese Untersuchungen einen Vorteil zugunsten der chirurgischen Resektion mit einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 55% gegenüber der palliativen Chemotherapie mit einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 39%. Auch im Falle eines 3-Jahres- oder 5-Jahres-Überlebens als Ziel, begünstigten die Untersuchungen die chirurgische Resektion.

3.4.6. Langzeitüberleben nach Pankreatikoduodenektomie

Ebenfalls im Jahr 2008 erschien ein Artikel eines französischen Pankreaschirurgen, der sich vor allem mit dem Langzeitüberleben von Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas nach einer Pankreasoperation auseinandergesetzt hat. In dieser Studie wurden die Daten jener Patienten von 1983 bis 2000, die länger

als fünf Jahre postoperativ überlebt haben, analysiert. Insgesamt ergab die retrospektive Datenrecherche von Patienten aus drei verschiedenen chirurgischen Institutionen in Lyon, Strasbourg und Nantes 30 Personen mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren, deren mittlere Überlebenszeit 7,3 Jahre ergab. Bei allen Resektionen handelte es sich makro- und mikroskopisch um R0-Resektionen bei einer durchschnittlichen Tumorgöße von 30 mm. Unter diesen dreißig Fällen befanden sich vier Patienten mit Gefäßinfiltration, wovon zwei einen Befall der V. portae aufwiesen.

Bei 20 Patienten wurde eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt, 18 wurden begleitend einer Chemotherapie unterzogen. Zum Zeitpunkt der Publikation waren 19 Patienten noch immer am Leben, darunter befand sich eine Person mit Rezidiv und 18 Personen ohne Anzeichen auf eine erneute Erkrankung, von denen zwei Patienten sogar länger als 20 Jahre überlebten. Insgesamt entwickelten sieben Personen ein Rezidiv, elf waren zum Zeitpunkt der Publikation nicht mehr am Leben, davon starben sechs an einem Rezidiv.

Die Autoren erklären anhand der durchgeführten Studie abschließend, dass einige Patienten geheilt werden können und ein Langzeitüberleben nach kurativer chirurgischer Resektion Realität werden kann, engmaschige Kontrollen vorausgesetzt. Trotz allem beträgt das 5-Jahres-Überleben nur 10 – 20 Prozent. Die Tumorgöße und das Vorliegen einer Gefäßinfiltration ist laut dieser Autoren keine Kontraindikation für eine Pankreasoperation mit kurativer Absicht. (14,15)

3.4.7. Langzeitüberleben und Gefäßresektion

Im Rahmen des 44. Jahrestreffens der "Society for Surgery of the Alimentary Tract" in Florida im Jahr 2003 wurden Ergebnisse von Vertretern der chirurgischen Abteilung der Universität Freiburg in Deutschland vorgestellt, die sich ebenfalls mit der postoperativen Morbidität und dem Langzeitüberleben nach Pankreatikoduodenektomie mit Resektion der V. mesenterica superior oder V. portae auseinandergesetzt hatten. Bei dieser Studie verglich man PatientInnen, die einer Pankreasoperation bei vorliegender maligner Erkrankung mit oder ohne Gefäßresektion unterzogen wurden. Operationsindikationen waren neben dem Pankreaskopfkarzinom (56%) auch ein Karzinom der Ampulla (19%), des distalen Gallengangs (15%) und andere (10%).

Unter insgesamt 222 PatientInnen, die von 1994 bis 2004 operiert wurden, befanden sich 53 Personen, bei denen eine Resektion der V. mesenterica superior oder V. portae durchgeführt wurde; davon wurden 40 PatientInnen wegen eines Pankreaskopfkarcinoms operiert. Vollständige pathologische Dokumentationen fanden sich bei 165 PatientInnen, von denen man das Langzeitüberleben untersucht hatte – hierunter wiederum befanden sich 41 Personen, die einer Gefäßresektion unterzogen worden waren.

Die Autoren erklären, dass in den letzten Jahren die Anzahl der Gefäßresektionen deutlich zugenommen hat und kein nennenswerter Anstieg der Mortalität und Morbidität beobachtet werden konnte. Zusätzlich bestätigen sie, dass der Großteil der weltweit durchgeführten Studien eine vergleichbare Überlebenszeit von PatientInnen mit und ohne Gefäßresektion gezeigt hatte. Auch bezogen auf ihre Studie erklären die Autoren, dass die Untersuchung des Langzeitüberlebens der 165 PatientInnen zeigte, dass die Gefäßresektion keinen Einfluss auf die Prognose hatte. Das 5-Jahres-Überleben betrug bei beiden operierten Gruppen ungefähr 17%. Abschließend wird im Artikel noch einmal bekräftigt, dass es sich bei der R0-Resektion um einen der wichtigsten prognostischen Faktoren im Langzeitüberleben nach Pankreaskopfresektion handelt.

In Bezug auf die Gefäßinfiltration zeigt die Erfahrung, dass vor oder während der Operation eine Unterscheidung zwischen maligner oder entzündlicher Anhaftung der V. mesenterica superior oder V. portae kaum möglich ist und die Autoren sprechen sich für eine Gefäßresektion beim Fehlen von Kontraindikationen aus. Untersuchte Überlebensdaten von insgesamt 26 PatientInnen mit Gefäßresektion und histologisch geprüfter Infiltration der V. mesenterica superior oder V. portae zeigen, dass 4 von 12 Personen, die histologisch keine Infiltration der Venenwand aufgewiesen hatten, nach 2 bis 7 Jahren noch am Leben waren, während nur 1 von 14 PatientInnen mit bestätigter Tumordinfiltration in die Venenwand länger als zwölf Monate postoperativ überlebte. (16)

4. Diskussion

In der Zeit von Jänner 2000 bis Juni 2010 wurden an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz insgesamt 565 PatientInnen mit Pankreaserkrankungen behandelt. Darunter befanden sich 88 Personen, bei denen ein duktales Adenokarzinom des Pankreas mit Gefäßinfiltration diagnostiziert wurde. Unter kurativer Zielsetzung wurden 49 PatientInnen einer Operation zugeführt, von denen schließlich 10 aufgrund einer nicht bestätigten Gefäßinvasion durch den Pathologen ausgeschlossen werden mussten. Somit wurden in dieser Zeit 39 PatientInnen einer Operation mit Tumorresektion unterzogen.

Es lässt sich sagen, dass zum Zeitpunkt der Diagnose Pankreaskarzinom mit Gefäßinfiltration 56% unserer PatientInnen operabel waren. Im Vergleich sprechen Autoren einer italienischen Publikation von 10 – 20% der PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose als operabel galten(9). Hier sei angemerkt, dass sich diese Zahlen wohl auf alle PatientInnen mit Pankreaskarzinom beziehen und nicht – wie in unserem Fall – auf jene mit Gefäßinfiltration.

Das mittlere Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Operation mit 64,2 Jahren entspricht ungefähr dem anderer Studien. So sprechen etwa Autoren aus den Niederlanden von 60 Jahren, während Evans et al in ihrer im Jahr 2004 publizierten Studie ein mittleres Alter von 62 Jahren angeben(10). Ein mittleres Erkrankungsalter beim Pankreaskarzinom von 69 Jahren bei Männern und 76 Jahren bei Frauen geben Autoren der Universität Heidelberg generell an(5).

In mehreren Publikationen ist zu lesen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate nach Operation ungefähr 10 – 20% beträgt. In unserer Studie fand sich eine 5-Jahres-Überlebenszeit bei 8% der PatientInnen. Auch hier muss wieder angemerkt werden, dass sich unsere Zahlen ausschließlich auf Personen mit zusätzlicher Gefäßinfiltration beziehen, während in anderen Studien meist nur ein Teil davon betroffen ist.

Bezüglich der verschiedenen Operationsarten lassen sich im internationalen Vergleich Gemeinsamkeiten feststellen. Wurde in unserer Studie bei 47% der PatientInnen eine klassische Pankreatikoduodenektomie nach Whipple durchgeführt und in 28% der Fälle pyloruserhaltend operiert, geben Howard et al. 46% zu

54%(17), Shimada et al. 56% zu 38%(18) oder Kawada et al. ein Verhältnis von 71% zu 11%(19) zwischen den beiden Whipple – Operationen an.

Unter Punkt 3.2.2. konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Operationsarten hinsichtlich eines progressionsfreien Überlebens gezeigt werden. Auch bezüglich des Gesamtüberlebens unter Punkt 3.3.5. konnten wir zwar keine Signifikanz zwischen den einzelnen Operationen beweisen, jedoch besteht ein signifikanter Unterschied zwischen jenen, die einer Tumorsektion unter kurativer Zielsetzung unterzogen wurden und den nicht operierten Personen. Aufgrund der bestehenden Inoperabilität der nicht operierten Personen muss man allerdings auch das fortschreitende Tumorwachstum und ein eventuelles Vorliegen von Fernmetastasen berücksichtigen, womit sich eine andere Ausgangssituation für die Berechnung des Überlebens ergeben würde.

Die Auflistung der unterschiedlichen Gefäßinfiltrationen zeigt, dass zwar die V. portae in unserer Studie am häufigsten betroffen war, ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gefäßen jedoch nicht festzustellen ist. Bemerkenswert war, dass ein Patient mit befallener A. mesenterica superior sogar 17 Monate ohne diagnostizierte Progression überlebt hatte.

In einer französischen Studie, die sich lediglich auf das Langzeitüberleben über 5 Jahre nach Pankreasoperation beschränkt hatte, konnte nur bei 3% der PatientInnen, die länger als 60 Monate lebten, eine Infiltration der V. portae festgestellt werden(14). In Abbildung 4 unter Punkt 3.2.3. lässt sich ein vergleichbarer Fall ablesen.

Der Log-Rank-Test unter 3.2.3. ergab allerdings auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gefäßtypen, was wiederum unter anderem auf die relativ geringe Fallzahl (n = 49) zurückzuführen ist. Betrachtet man im Gegenzug das Gesamtüberleben unter Punkt 3.3.6., so lässt sich eine Signifikanz zwischen den PatientInnen mit oder ohne Gefäßinfiltration zeigen. Die nach Kaplan – Meier berechnete mittlere Überlebenszeit jener PatientInnen ohne Gefäßinfiltration mit etwa 36 Monaten ist jenen Personen, bei denen eine Infiltration histologisch diagnostiziert wurde, mit 18 Monaten deutlich überlegen. In einem Artikel von Yekebas et al. kann beispielsweise kein bemerkenswerter Unterschied im Überleben zwischen den PatientInnen mit und ohne Gefäßinfiltration beschrieben werden(20).

Die Korrelation zwischen dem progressionsfreien Überleben und der Tumorgröße ergab in unserer Studie keinen signifikanten Wert. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Meinung in einem 2004 publizierten Artikel von Evans et al.(10). Im Jahre 1996 beschrieben Fortner et al die Tumorgröße als einen besonders wichtigen Parameter für die Prognose, konnten aber ebenfalls kein signifikantes Ergebnis liefern(21). Auch bezüglich des Gesamtüberlebens unter Punkt 3.3.8. konnte kein signifikanter Einfluss der Tumorgröße gezeigt werden.

Bei der Korrelation zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Grading lässt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied feststellen. Hier sei angemerkt, dass es sowohl in unserer Studie als auch generell beim Pankreaskarzinom wenige G1 – Fälle gibt, womit die statistische Power für den Beweis einer Signifikanz nicht ausreicht. Eine Studie von Yekebas et al., in der 100 von 482 PatientInnen mit duktalem Adenokarzinom einer Gefäßresektion unterzogen worden waren, zeigt ähnliche Ergebnisse. Hier wurden 55 Personen als G2, 31 als G3 und lediglich 14 PatientInnen als G1 klassifiziert. Eine multivariate Analyse ergab, dass es sich beim Tumorgrading (G1/G2 vs. G3) neben dem N1 – Status um den wichtigsten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben handelt(20).

Unter Punkt 3.3.9. dieser Arbeit wird die Korrelation zwischen dem Tumorgrading und dem Gesamtüberleben beschrieben. Ähnlich den Resultaten bezüglich des progressionsfreien Überlebens lässt sich in unserer Studie zwar auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen G1 und G3 hinsichtlich des Gesamtüberlebens errechnen, jedoch kann man einen positiven Trend zwischen G2 und G3 ablesen. Unter Anbetracht der Tatsache, dass sich aufgrund der geringen Anzahl von G1 – Fällen keine Signifikanz darstellen lässt, können wir somit ähnliche Ergebnisse wie Yekebas et al.(20) liefern.

Unter Punkt 3.2.6. soll die Korrelation zwischen dem Tumorstadium und dem progressionsfreien Überleben beschrieben werden. Wiederum lässt sich keine Signifikanz darstellen, da es nur wenige T1 – Fälle gibt und somit die statistische Power nicht ausreicht, um einen signifikanten Wert zu erreichen. Auch die unter 3.3.10. beschriebene Korrelation zwischen Tumorstadium und Gesamtüberleben ist nicht signifikant. In einem Artikel von Adham et al. wird das Tumorstadium als wichtiger Faktor für das Gesamtüberleben genannt. Die Autoren konnten signifikante

Werte sowohl für das progressionsfreie, als auch für das Gesamtüberleben nach 12 und 36 Monaten vorweisen(22). Yebekas et al. können auf einen positiven Trend bezüglich des Tumorstadiums im Verhältnis zum Gesamtüberleben hinweisen, jedoch in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Unterschied zeigen(20).

Das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von den Lymphknotenstadien wird unter Punkt 3.2.7. beschrieben. Auch hier kann durch die niedrige statistische Power aufgrund der geringen Fallzahl der N0 – PatientInnen keine Signifikanz gezeigt werden. Yekebas et al. beschreiben in ihrer Studie, dass der N – Status einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt und belegen ihre Ergebnisse mit der multivariaten Analyse(20). Evans et al. bekräftigen in einem Artikel ebenfalls, in ihrer Studie für N0 – PatientInnen ein mittleres Überleben von 31 Monaten, für jene mit Lymphknotenmetastasen 21 Monate berechnet zu haben(10). Diese Signifikanz können wir unter Punkt 3.3.11., der die Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und den Lymphknotenstadien behandelt, aufgrund der geringen Anzahl von N0 – Fällen in unserem Patientengut nicht nachweisen. Auch aus einer Arbeit von Büchler et al., die sich mit der Bedeutung der R – Klassifikation auseinandersetzt, geht hervor, dass von 111 Personen lediglich 16 – das entspricht 15% - als N0 klassifiziert worden waren.(23)

Unter Punkt 3.2.8. soll das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit der befallenen Lymphknoten beschrieben werden. Erst durch die Unterteilung in die Gruppen 0 – 1 und mehr als 1 befallener Lymphknoten lässt sich ein signifikanter Wert darstellen, womit wir die Anzahl befallener Lymphknoten in Zusammenhang mit dem progressionsfreien Überleben bringen können.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lässt sich unter Punkt 3.3.12. kein signifikanter Einfluss der positiven Lymphknoten beschreiben. In einem Artikel von Kahlert et al. wird beispielsweise erläutert, dass eine extendierte Lymphknotendissektion beim Pankreaskarzinom das Gesamtüberleben nicht verbessern kann, die Lokalrezidivrate dadurch jedoch gesenkt werden könnte(6). Zum Einfluss der Anzahl der positiven Lymphknoten auf das Überleben finden sich in der Literatur keine ähnlichen Ergebnisse.

Ein überraschendes Ergebnis liefert die Untersuchung der Korrelation zwischen dem M – Stadium und dem progressionsfreien Überleben unter Punkt 3.2.9. deshalb, weil

lediglich 6 M1 – Fälle mit 43 M0 – Fällen verglichen werden konnten. Hier ist die statistische Power eindeutig zu niedrig. Dass ein Vorliegen von Fernmetastasen einen Einfluss auf das progressionsfreien Überleben hat, wird aber angenommen. Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter 3.3.14. lässt sich aufgrund der Fallzahl keine Signifikanz nachweisen. Allerdings beschreiben Adham et al.(14) das Langzeitüberleben über 5 Jahre von PatientInnen mit Fernmetastasen und auch Guillem et al.(24) sowie Shimada et al.(18) erläutern Erfolge nach operativer Resektion und Vorliegen von Lebermetastasen in Hinblick auf das Langzeitüberleben.

Unter Punkt 3.3.2. wird die Korrelation zwischen dem Alter der PatientInnen und dem Gesamtüberleben beschrieben. Auch hier zeigt sich keine Signifikanz, wodurch sich eine weitere Darstellung der unterschiedlichen Altersgruppen im Verhältnis zum Gesamtüberleben nicht nur aufgrund der wahrscheinlich zu geringen Fallzahl erübrigt.

Eine Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich jedoch beim Vergleich der PatientInnen, die mit oder ohne Chemotherapie behandelt worden waren unter Punkt 3.3.3. Während nach Kaplan – Meier ein mittleres Überleben von etwa 13 Monaten für Personen ohne Chemotherapie berechnet werden kann, sind jene PatientInnen nach Chemotherapie mit etwa 20 Monaten Überleben begünstigt. In einem Artikel von Ahmad et al. werden die adjuvante Therapie (Radiochemotherapie) und radikale Resektion als wichtige prognostische Faktoren für ein gutes Outcome genannt.(25) Nach Ghaneh P. et al. besteht ebenso ein erwiesener Überlebensvorteil für PatientInnen, die einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen werden(26)(27).

Ein weiterer wichtiger Punkt von Bedeutung ist die R – Klassifikation und wird unter 3.3.4. beschrieben. Hier zeigt sich, dass zwar die Unterscheidung zwischen R0 und R2 einen signifikanten Wert ergibt, R1 aber im Vergleich aufgrund der niedrigen Fallzahl keine Signifikanz aufweist. Die Berechnung nach Kaplan – Meier für das mittlere Überleben ergibt für R0 26, für R1 20 Monate. Es sei hier angemerkt, dass in unserer Studie der Anteil von R1 – PatientInnen lediglich etwa 10% beträgt, während R0 und R2 mit jeweils 45% vertreten sind.

In einer Publikation, die von Autoren der Universität Heidelberg verfasst wurde, wird ein Protokoll zur korrekten Untersuchung der Resektionsränder vorgestellt und bekräftigt, dass es sich bei den meisten Pankreasresektionen um R1 – Resektionen handelt. Eine durchgeführte Studie mit 111 PatientInnen mit Pankreaskarzinom, die zwischen 2005 und 2006 operiert worden waren, zeigt im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die von 2002 bis 2004 in Behandlung war, dass durch die Festlegung auf ein standardisiertes Protokoll die R1 – Resektionsrate von 14% in der Kontrollgruppe auf 76% zwei Jahre später gestiegen war. Hier wird auch angeführt, dass diese Rate kein Ausdruck von schlechter Qualität der Chirurgie, sondern viel mehr ein Zeichen von hoher Qualität der Pathologie ist(23).

Die Autoren bemängeln das Fehlen eines verbreiteten und international anerkannten Protokolls zur pathologischen Untersuchung von Pankreasgewebe, obwohl längst bekannt ist, dass pathologische Features wie Tumorgröße, histologisches Grading, Resektionsrand und Lymphknotenstatus einen Einfluss auf die Prognose des Pankreaskarzinoms haben können.(28-31)

Vor allem auf die Bedeutung des medialen und dorsalen Resektionsrandes des Pankreaskopfes wird auch in der letzten Ausgabe des „American Joint Committee on Cancer staging manual“ hingewiesen, nicht zuletzt, da es sich auch um die am häufigsten infiltrierten Resektionsränder handelt(12).

In Bezug auf die R1 – Rate beziehen sich die Autoren auch auf die Tatsache, dass die adjuvante Chemotherapie mittlerweile standardmäßig nach chirurgischer Resektion unter kurativer Zielsetzung durchgeführt wird(32,33). Eine publizierte Metaanalyse von Stocken et al.(34) hat jedoch gezeigt, dass im Falle einer R1 – Resektion die Radiochemotherapie von großem Nutzen ist und somit die korrekte Unterteilung in R0- und R1 – Kategorien einen direkten Effekt auf die Empfehlung für adjuvante Behandlung beim Pankreaskarzinom haben könnte.

Abschließend schlagen die Autoren vor, dass ein internationaler Konsens ein standardisiertes Protokoll für die pathologische Untersuchung basierend auf ihrer Studie und den Ergebnissen vorschlagen sollte, da es die Daten unterschiedlicher Institutionen vergleichbar machen würde und das Behandlungskonzept beim Pankreaskarzinom deutlich optimieren könnte.(23)

Conclusio

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass wir auch basierend auf den von uns gewonnenen Daten eine zusätzliche Gefäßresektion beim Vorliegen einer Gefäßinfiltration befürworten. Weiters können wir den PatientInnen eine adjuvante Chemotherapie empfehlen, da unsere Ergebnisse einen signifikanten Unterschied im Überleben zeigen. Die R – Klassifikation betreffend lässt sich sagen, dass an der Universitätsklinik für Chirurgie seit mehr als fünf Jahren auch der dorsale Resektionsrand von den Pathologen mitbestimmt wird und somit den Empfehlungen des „AJCC“ und des „College of American Pathologists“ entspricht. Die Gefäßinfiltration beim Pankreaskarzinom hat einen Einfluss auf das Gesamtüberleben und somit einen hohen Stellenwert.

Durch eine funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit kann die bestmögliche Behandlung für PatientInnen sichergestellt werden und viele Studien zeigen, dass trotz der Aggressivität dieser Erkrankung gute Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens erzielt werden können.

Literaturverzeichnis

- (1) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. . 17. Auflage ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2003. p. 974-975.
- (2) Böcker W, Denk H, Heitz PU editors. Pathologie. 3. Auflage ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2004.
- (3) Loos M, Friess H, Kleeff J. Surgery of malignant pancreatic tumors]. Radiologe 2009 Feb;49(2):137-143.
- (4) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer.J.Clin. 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
- (5) Welsch T, Buchler MW, Schmidt J. Surgery for pancreatic cancer. Z.Gastroenterol. 2008 Dec;46(12):1393-1403.
- (6) Kahlert C, M WB, Weitz J. Extended lymphadenectomy and vascular resection for pancreatic cancer. Chirurg 2008 Dec;79(12):1115-1122.
- (7) Phoa SS, Reeders JW, Stoker J, Rauws EA, Gouma DJ, Lameris JS. CT criteria for venous invasion in patients with pancreatic head carcinoma. Br.J.Radiol. 2000 Nov;73(875):1159-1164.
- (8) Aslanian H, Salem R, Lee J, Andersen D, Robert M, Topazian M. EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates. Am.J.Gastroenterol. 2005 Jun;100(6):1381-1385.
- (9) Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Giaccaglia V, Nigri G, Ravaioli M, et al. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? Ann.Surg.Oncol. 2009 Apr;16(4):817-825.
- (10) Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. J.Gastrointest.Surg. 2004 Dec;8(8):935-49; discussion 949-50.
- (11) Christians K, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy and vascular resection: persistent controversy and current recommendations. Ann.Surg.Oncol. 2009 Apr;16(4):789-791.
- (12) American Joint Committee on Cancer. Exocrine and Endocrine Pancreas. AJCC Cancer Staging Manual. . 7th ed. New York ed.: NY: Springer; 2010. p. 241-246.
- (13) Fukuda S, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Nakano H, Audet M, et al. Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. Arch.Surg. 2007 Feb;142(2):172-9; discussion 180.

- (14) Adham M, Jaeck D, Le Borgne J, Oussoultzoglou E, Chenard-Neu MP, Mosnier JF, et al. Long-term survival (5-20 years) after pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a series of 30 patients collected from 3 institutions. *Pancreas* 2008 Nov;37(4):352-357.
- (15) Yokoyama Y, Nimura Y, Nagino M. Advances in the treatment of pancreatic cancer: limitations of surgery and evaluation of new therapeutic strategies. *Surg.Today* 2009;39(6):466-475.
- (16) Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J.Gastrointest.Surg.* 2006 Sep-Oct;10(8):1106-1115.
- (17) Howard TJ, Villanustre N, Moore SA, DeWitt J, LeBlanc J, Maglinte D, et al. Efficacy of venous reconstruction in patients with adenocarcinoma of the pancreatic head. *J.Gastrointest.Surg.* 2003 Dec;7(8):1089-1095.
- (18) Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T. Clinical implications of combined portal vein resection as a palliative procedure in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Ann.Surg.Oncol.* 2006 Dec;13(12):1569-1578.
- (19) Kawada M, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H. Reevaluation of the indications for radical pancreatectomy to treat pancreatic carcinoma: is portal vein infiltration a contraindication? *Surg.Today* 2002;32(7):598-601.
- (20) Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann.Surg.* 2008 Feb;247(2):300-309.
- (21) Fortner JG, Klimstra DS, Senie RT, Maclean BJ. Tumor size is the primary prognosticator for pancreatic cancer after regional pancreatectomy. *Ann.Surg.* 1996 Feb;223(2):147-153.
- (22) Adham M, Mirza DF, Chapuis F, Mayer AD, Bramhall SR, Coldham C, et al. Results of vascular resections during pancreatectomy from two European centres: an analysis of survival and disease-free survival explicative factors. *HPB (Oxford)* 2006;8(6):465-473.
- (23) Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann.Surg.Oncol.* 2008 Jun;15(6):1651-1660.
- (24) Guillem P, Mornex F, Partensky C. Prolonged survival after resection of pancreatic cancer with a solitary hepatic metastasis. *Hepatogastroenterology* 2004 Nov-Dec;51(60):1 p preceeding I.
- (25) Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Haller DG, Morris JB, Williams NN, et al. Long term survival after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma. *Am.J.Gastroenterol.* 2001 Sep;96(9):2609-2615.

- (26) Ghaneh P, Smith R, Tudor-Smith C, Raraty M, Neoptolemos JP. Neoadjuvant and adjuvant strategies for pancreatic cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2008 Mar;34(3):297-305.
- (27) Fietkau R, Heinemann V, Oettle H, Knoefel WT, Tannapfel A. New data on pancreatic cancer]. *Onkologie* 2010;33 Suppl 4:31-35.
- (28) Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br.J.Surg.* 2004 May;91(5):586-594.
- (29) 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 Nov;10(9):1199-210; discussion 1210-1.
- (30) Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efird J, Compton CC. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann.Surg.* 1993 Feb;217(2):144-148.
- (31) Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, Koelemay MJ, Van Leeuwen DJ, de Wit LT, et al. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. *Cancer* 1995 Apr 15;75(8):2069-2076.
- (32) Kleeff J, Michalski CW, Friess H, Buchler MW. Surgical treatment of pancreatic cancer: the role of adjuvant and multimodal therapies. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2007 Sep;33(7):817-823.
- (33) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004 Mar 18;350(12):1200-1210.
- (34) Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br.J.Cancer* 2005 Apr 25;92(8):1372-1381.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Christoph Suppan
Anschrift: Rosentaler Straße 310
9073 Viktring
Telefon: +43 650 2818780
Email: christoph.suppan@stud.meduni-graz.at
columbus911@hotmail.com
Geburtstag: 29.06.1985
Geburtsort: Klagenfurt am Wörthersee
Nationalität: Österreich

Schulische Ausbildung

1991-1995 Volksschule 19, 9073 Viktring
1995-2003 Bundesrealgymnasium Viktring – Klagenfurt
Juni 2003 Matura mit ausgezeichnetem Erfolg
2003-2004 Bundesheerausbildung Khevenhüller-Kaserne in Klagenfurt

Studium

Seit März 2004 Diplomstudium Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
Dezember 2005 Abschluss 1. Studienabschnitt
Mai 2010 Abschluss 2. Studienabschnitt
Seit Juni 2010 3. Studienabschnitt / Praktisches Jahr

Pflichtfamulaturen

Februar 2008 Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Allgemeines Öffentliches Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt
Juli 2008 Abteilung für Allgemeinchirurgie,
LKH Klagenfurt
August 2008 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Fundacao Santa Casa de Misericordia do Pará,
Belém, Brasilien
Februar 2009 Abteilung für Innere Medizin,
Allgemeines Öffentliches Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt
Juli 2009 Abteilung für Allgemeinpädiatrie,
Kinderklinik Harlaching, München