

Aus dem Zentrum für Innere Medizin, Klinik II
-Abteilung für Gastroenterologie-
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. S. Liebe

Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der Therapie und anderen Faktoren

Eine retrospektive Analyse von 137 Patienten
von 2003 bis 2008

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Carmen Zimmerling, geb. am 05.12.1982 in Malchin
aus Rostock

Rostock 2011

Dekan: Prof. Dr. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Liebe,
Abteilung Gastroenterologie, Zentrum für Innere Medizin,
Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. B.M. Rau,
Abteilung für Allgemeine-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie,
Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universität Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Nürnberg;
Medizinische Klinik B,
Ruppiner Kliniken GmbH, Neuruppin

Datum der Einreichung: 13. Dezember 2011

Datum der Verteidigung: 3. Juli 2012

In Erinnerung an Prof. Dr. med. habil. Jörg Emmrich (†25.06.2011)

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK	1
1.2. EPIDEMIOLOGIE	1
1.3 RISIKOFAKTOREN	4
1.4 VORLÄUFERLÄSIONEN UND CARCINOGENESE	6
1.4.1 INTRAEPITHELIALE NEOPLASMIEN DES PANKREAS (PANIN)	6
1.4.2 INTRADUKTALE PAPILLÄR-MUZINÖSE NEOPLASMIEN (IPMN)	7
1.4.3 MUZINÖS ZYSTISCHE NEOPLASMIEN (MCN)	8
1.5 KLASSEFIKATION UND STAGING	8
1.6 DIAGNOSTIK	9
1.7 THERAPIE	12
1.7.1 THERAPIE MIT KURATIVEM ANSATZ	12
1.7.2 THERAPIE MIT PALLIATIVEM ANSATZ	13
1.7.3 WEITERE THERAPIEMABNAHMEN	14
1.8 PROBLEMSTELLUNG	14
2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 PATIENTEN	16
2.2 DATENSAMMLUNG	16
2.3 DATENBEARBEITUNG	17
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	19
3 ERGEBNISSE	20
3.1 GESCHLECHT UND ALTER	20
3.2 EIGENANAMNESE	23
3.2.1 DIABETES MELLITUS	23
3.2.2 PANKREATITIS	24
3.3 PANKREASKARZINOM IN DER FAMILIENANAMNESE	26
3.4 SYMPTOMATIK	26
3.5 LEBENSGEWOHNHEITEN	31
3.5.1 ALKOHOL	31
3.5.2 NIKOTIN	32
3.6 BMI UND ADIPOSITAS	35
3.7 LOKALISATION DES TUMORS	36
3.8 CA 19-9 WERT	38
3.9 TNM-STATUS	40
3.9.1 TUMORSTADIUM	40

3.9.2 LYMPHKNOTENSTATUS	42
3.9.3 FERNMETASTASIERUNG.....	44
3.10 OPERATION.....	47
3.11 RESEKTIONSRÄNDER	50
3.12. CHEMOTHERAPIE (GESAMT)	52
3.13 PALLIATIVE CHEMOTHERAPIE	56
3.14 RADIOCHEMOTHERAPIE	59
3.15 ADJUVANTE THERAPIE	60
3.16 PALLIATIVE OPERATION	62
4 DISKUSSION	65
4.1 GESCHLECHT UND ALTER.....	65
4.2 DIABETES MELLITUS UND PANKREATITIS IN DER EIGENANAMNESE.....	66
4.3 PANKREASKARZINOM IN DER FAMILIENANAMNESE.....	68
4.4 SYMPTOMATIK	68
4.5 LEBENSGEWOHNHEITEN	69
4.6 BMI UND ADIPOSITAS	71
4.7 LOKALISATION DES TUMORS	72
4.8 CA 19-9 WERT	73
4.9 TNM-STATUS	74
4.10 OPERATION.....	76
4.11 RESEKTIONSRÄNDER	78
4.12 ADJUVANTE THERAPIEANSÄTZE.....	79
4.13 PALLIATIVE THERAPIE.....	82
4.14 PALLIATIVE OPERATION	84
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	85
6 QUELLENVERZEICHNIS	88
7 THESEN.....	I
8 ANHANG.....	IV
8.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
8.2 TABELLENVERZEICHNIS.....	VI
8.3 FRAGEBÖGEN UND ANSCHREIBEN	VII
8.4 TABELLE MERKMALSAUSPRÄGUNG	XVII
8.5 DANKSAGUNG	XIX
8.6 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	XX

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Das Pankreaskarzinom ist eine der aggressivsten und aufgrund seiner schlechten Prognose am meisten gefürchtetsten Krebserkrankungen überhaupt. Obwohl im Bereich der Diagnostik und Therapie in den letzten Jahren durchaus Fortschritte erzielt wurden, sind die Überlebenschancen immer noch enttäuschend. Dies ist u.a. auf die, v.a. durch die unspezifischen Symptome hervorgerufene, meist erst sehr spät erfolgende Diagnose zurückzuführen, die einen kurativen Therapieansatz in den meisten Fällen unmöglich macht. Die in der Literatur angegebenen durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensraten variieren zwischen 0,2 und 7,6% (63: 0,2%; 34: 3%; 21: 4%; 27: 5%; 6: 7,6% bei Frauen). Die mediane Lebenserwartung beträgt zwischen drei und sechs Monaten (34; 63).

1.2. Epidemiologie

In Deutschland erkranken nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes jährlich ca. 12.900 Menschen am Pankreaskarzinom. Davon sind ca. 6.600 Neuerkrankte Frauen und ca. 6.300 Männer. Damit entfallen ca. 3% aller Krebserkrankungen in Deutschland auf das Pankreaskarzinom. (6)

Die altersstandardisierten Inzidenzraten in Deutschland lagen 2003/04 bei 12,6/100.000 für Männer bzw. 8,7/100.000 für Frauen (6). Männer sind also immer noch häufiger betroffen als Frauen. Das könnte sich jedoch irgendwann ändern, da bei den Männern die Inzidenz- und Mortalitätsraten seit Ende der 1980er Jahre konstant geblieben sind, während sie bei den Frauen leicht ansteigen.(6) Dieser Anstieg in Deutschland scheint den Entwicklungen in anderen europäischen Ländern wie z.B. Schweden (70) und den USA (125) entgegenzustehen, denn dort wurde in den letzten Jahren eine stetige Abnahme von Inzidenz- und Mortalitätsraten verzeichnet. Insgesamt sind die Inzidenzen weltweit stark schwankend (35). Für diese lokal doch recht stark ausgeprägten Unterschiede in der Inzidenz des Pankreaskarzinom gibt es verschiedene Erklärungsansätze, wie z.B. die regional unterschiedliche Verteilung bestimmter Bevölkerungsgruppen (125) oder auch unterschiedliche klimatische Bedingungen, die in Verdacht stehen, einen Einfluss auf die Entstehung des Pankreaskarzinoms zu haben (55).

Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung des älteren Menschen, mit steigendem Lebensalter nimmt auch das Risiko zu erkranken stark zu. Dementsprechend hoch ist auch das mittlere

Erkrankungsalter, welches bei Männern bei ca. 69 und bei Frauen bei ca. 76 Jahren liegt (6) (Abb. 1.1).

Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2004, ICD-10 C25
Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen

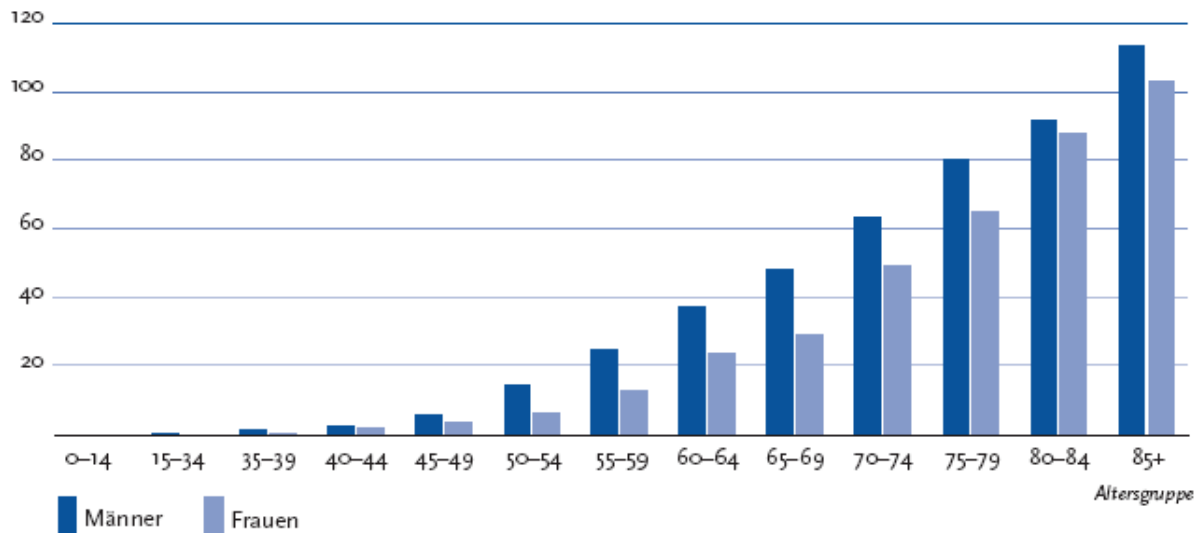


Abb. 1.1 Altersspezifische Inzidenz des Pankreaskarzinoms nach RKI (6)

Bei den Frauen ist das Pankreaskarzinom die 9.- und bei den Männer die 10.-häufigste Krebserkrankung überhaupt (Abb. 1.2). Aufgrund der schlechten Prognose, die das Pankreaskarzinom auch heute noch hat, ist es jedoch sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen die vierthäufigste Ursache krebssbedingter Todesfälle in Deutschland (6, Abb. 1.3). Dies entspricht auch den weltweiten Größenordnungen, die in der Fachliteratur angegeben sind. Hier schwanken die Angaben für das Pankreaskarzinom zwischen ebenfalls der vierthäufigsten Ursache krebssbedingter Todesfälle in den USA (21) und anderen westlichen Industriestaaten (63, 110), der fünfhäufigsten Ursache in Japan (55) und der sechsthäufigsten Ursache krebssbedingter Todesfälle in England und Wales (27).

Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2004

Quelle: Schätzung der Dachdokumentation Krebs im Robert Koch-Institut

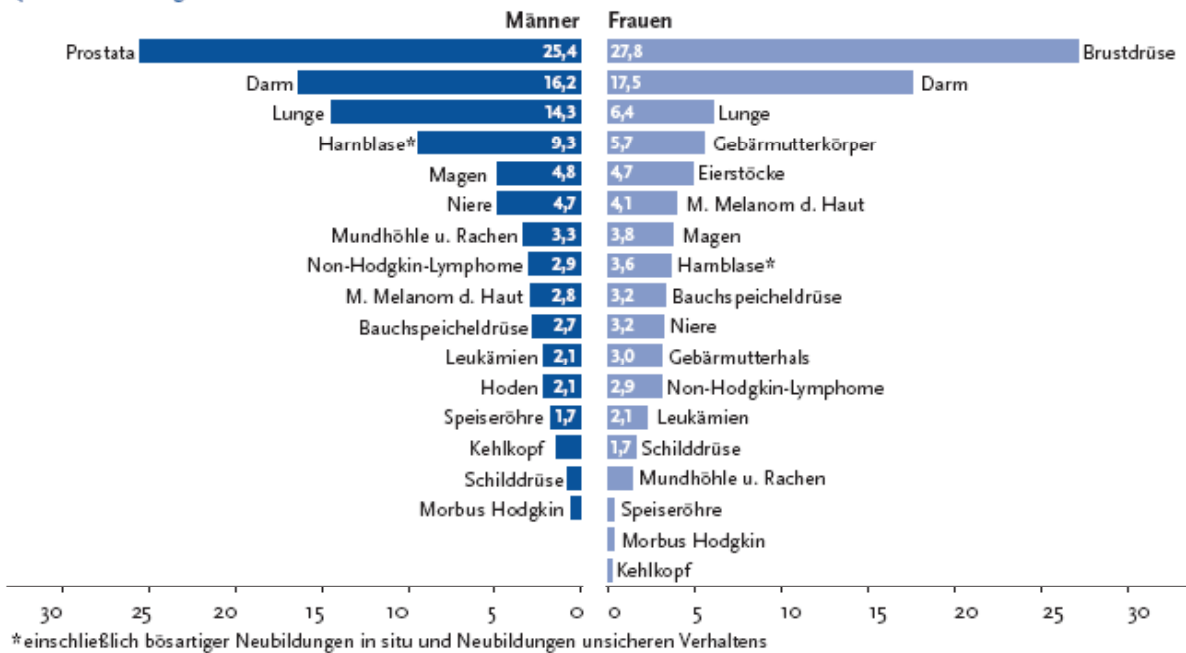


Abb. 1.2 Tumorlokalisationen bei Krebsneuerkrankungen nach RKI (6)

Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2004

Quelle: Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

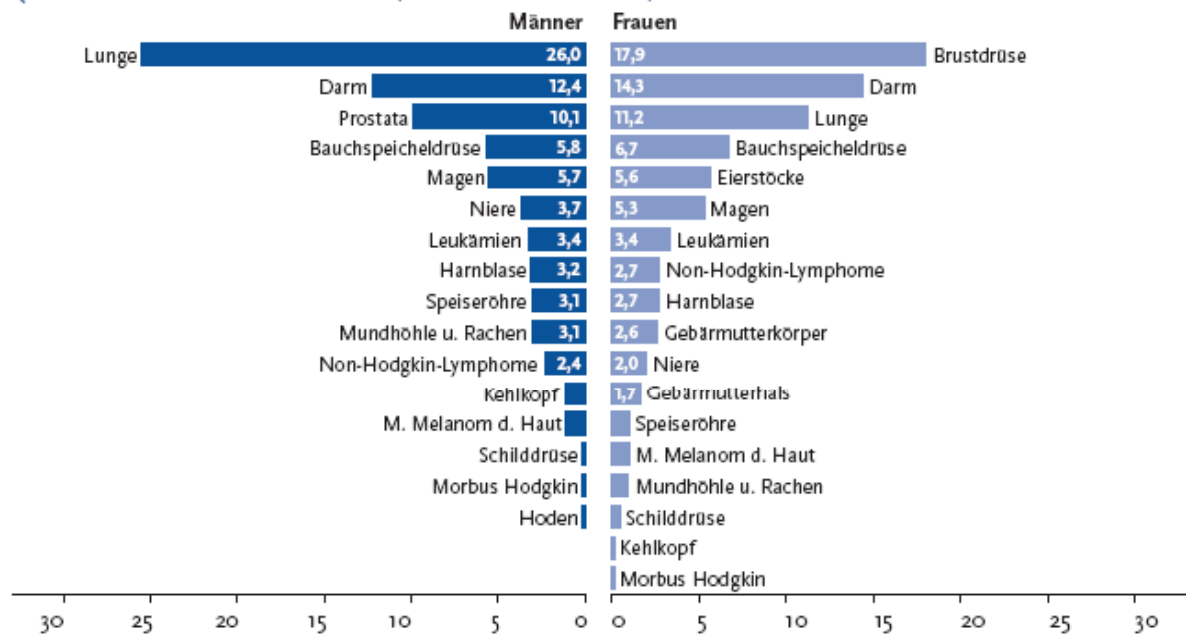


Abb. 1.3 Tumorlokalisationen bei Krebssterbefällen nach RKI (6)

1.3 Risikofaktoren

In der Literatur wird über eine Vielzahl von Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms berichtet. Während einige Faktoren noch durchaus umstritten sind, gehört ein höheres Lebensalter zu den anerkanntesten und wichtigsten unter ihnen. Dies belegt u.a. die altersspezifische Inzidenz des Pankreaskarzinoms, wie sie in Abb. 1.1 dargestellt ist.

Ein weiterer anerkannter Risikofaktor ist eine positive Familienanamnese bezüglich des Pankreaskarzinoms. Von dieser familiären Prädisposition sind ca. 10-20% der Patienten betroffen (22; 110). Dabei steigt das Risiko mit der Anzahl der betroffenen Familienmitglieder von ca. 2,5-5-fach erhöhtem Risiko bei einem betroffenen Verwandten (22) über ein 18-fach erhöhtes Risiko bei zwei betroffenen Verwandten (110) auf ein bis zu 32- bis 57-fach erhöhtes Risiko bei drei betroffenen Verwandten (22; 110) im Vergleich zur Normalbevölkerung. Von einem familiären Pankreaskarzinom (FPC) wird dann gesprochen, „wenn 2 Verwandte 1. Grades an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, ohne die Kriterien für ein anderes hereditäres Syndrom zu erfüllen.“ (110) Diese Einschränkung wird vorgenommen, da auch eine Reihe von anderen hereditären Syndromen mit einem erhöhten Risiko für das Pankreaskarzinom einhergehen können. Dazu gehören z.B. familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinomsyndrom (HNPCC), familiäres atypisches multiplen Molen-Melanom-Syndrom (FAMMM), Peutz-Jeghers-Syndrom, familiärer Brustkrebs, Ataxia-teleangiektasia und Cystische Fibrose (24, 37, 110).

Auch bei chronischer Pankreatitis handelt es sich um einen Risikofaktor für das Pankreaskarzinom (37, 78, 103, 110). Dies trifft sowohl auf die hereditäre Form als auch auf chronische Pankreatitiden anderer Ätiologie zu. Der dahinter vermutete Mechanismus ist, dass eine chronische Entzündung zu wiederholten DNA-Schäden führt und die fortschreitende Ansammlung von genetischen Defekten dann zur Entstehung des Pankreaskarzinoms beiträgt (78). Dementsprechend scheint das Risiko mit verlängerter Expositionsdauer kontinuierlich anzusteigen. Damit wird zumindest versucht zu erklären, warum das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms bei hereditärer Pankreatitis (Expositionsdauer von Geburt an) mit einer SIR (= standardisierte Inzidenz Ratio, entspricht dem Verhältnis von Anzahl beobachteter zu Anzahl erwarteter Fälle) von 87 deutlich höher ist als z.B. das Risiko für die alkoholische Pankreatitis (Expositionsdauer max. ca. 40 Jahre) mit einer SIR von 16-27 (103).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms ist das Rauchen (21, 37, 38, 67, 72, 78, 100, 103), das für 20-30% aller Fälle als Auslöser zu betrachten ist (37, 78, 103) und dem zusätzlich eine wichtige Bedeutung zukommt, weil es sich hier um einen durch den Patienten modifizierbaren Faktor handelt. Das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken wird durch das Rauchen von Zigaretten ungefähr verdoppelt bis verdreifacht (37, 103) und ist außerdem noch abhängig von Intensität und Dauer des Zigarettenkonsums, so dass das Risiko bei starken und/oder langjährigen Rauchern noch weiter ansteigen kann (37, 67). Aber nicht nur das Rauchen von Zigaretten erhöht das Risiko für ein Pankreaskarzinom. So wurde in einer ägyptischen Studie gezeigt, dass alle Arten von Tabakkonsum (Pfeife, Zigarre, Wasserpfeife) mit einer Risikoerhöhung einhergehen (67). Ebenfalls mit einer mehr oder weniger starken Risikoerhöhung verbunden wird das Passivrauchen (37, 38, 67).

Weiterhin bemerkenswert bei dem Risikofaktor Rauchen ist, dass es in Verbindung mit ohnehin schon prädisponierenden genetischen Veränderungen scheinbar zu einer Potenzierung der schädigenden Wirkung kommt, was sich u.a. in einem früheren Erkrankungsausbruch äußern kann (80, 100).

Ebenfalls mit dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms verknüpft ist der Diabetes mellitus (8, 18, 37, 52, 72, 95, 103, 110). Dabei kann der Diabetes sowohl Ursache als auch Resultat eines Pankreaskarzinoms sein. Wird er als Ursache für die Entstehung des Pankreaskarzinoms betrachtet (37, 8), so wird vor allem die beim Diabetes mellitus Typ 2 vorkommende Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit der daraus resultierenden Aktivierung von IGF-1 (Insulin-like-growth-factor 1), die zur Stimulierung der Zellproliferation führt, als auslösender Mechanismus diskutiert (37). In anderen Studien wird der Diabetes mellitus eher als Folge bzw. Symptom des Pankreaskarzinoms verstanden (18, 52, 95). Dafür spricht vor allem, dass es sich bei Patienten mit Pankreaskarzinom meist um Patienten handelt, bei denen ein erst kürzlich aufgetretener Diabetes mellitus vorliegt und dass der Diabetes oft nach erfolgter Pankreas-OP wieder verschwindet oder sich zumindest stark verbessert. Bei diesem Modell werden noch weitgehend unbekannte Tumorprodukte als diabetesauslösendes Agens betrachtet.

Auch ein Gestationsdiabetes in der Anamnese könnte ein potenzieller Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms sein, zumindest wurde in einer israelisch-

amerikanischen Gemeinschaftsarbeit ein 7-fach erhöhtes Risiko für das Pankreaskarzinom bei Frauen mit Gestationsdiabetes in der Krankengeschichte gefunden (97).

Ein weiterer, mittlerweile anerkannter Risikofaktor ist die Adipositas (35, 73, 110, 113). Als Maß für die Adipositas werden dabei je nach Studie BMI, Taillen- oder Hüftumfang oder das Verhältnis der beiden zueinander (WHR=waist-hip-ratio) benutzt. Vor allem die zentrale Adipositas, die sich in Form sehr hoher WHR-Werte äußert, scheint mit dem Risiko für das Pankreaskarzinom verknüpft zu sein. So wurde in einer Studie von Luo et al. eine Erhöhung des Risikos um 27% pro Anstieg der WHR um 0,1 ermittelt (73).

Für eine Reihe weiterer potenzieller Einflussfaktoren ist die Studienlage entweder noch nicht umfangreich genug oder uneinheitlich. Potenzielle Schutzfaktoren könnten dabei sein: körperliche Betätigung (15, 72, 113), bestimmte Ernährungsfaktoren wie hoher Konsum von Vollkornprodukten (16), Tee oder Kaffeegenuss (66, 71) oder Aufnahme von Folsäure, Vitamin B6, B12 und Homocystein (107), bestimmte reproduktive Faktoren, wie hohe Geburtenanzahl und lange Laktationsdauer (37, 42, 67) und das Vorliegen von Allergien (25). Potenzielle Risikofaktoren könnten sein: Belastung mit Pestiziden (67), hoher Konsum von Carcinogenen der Gruppen heterocyclische Amine und polycyclisch aromatische Hydrocarbone, die z.B. bei der Zubereitung von Fleisch bei hohen Temperaturen (z.B. Grillen) entstehen (64) und Infektion mit *Helicobacter pylori* (21, 37).

1.4 Vorläuferläsionen und Carcinogenese

1.4.1 Intraepitheliale Neoplasien des Pankreas (PanIN)

Schon seit langem bestand der Verdacht, dass die Entstehung des Pankreaskarzinoms - ähnlich der Adenom-Karzinom-Sequenz beim Kolonkarzinom - schrittweise über Vorläuferläsionen abläuft. Zunächst gab es für die dann auch entdeckten mikroskopischen intraduktalen Veränderungen viele Namen, bis 1994 die einheitliche Bezeichnung „Intraepitheliale Neoplasien des Pankreas (PanIN)“ vorgeschlagen wurde (94).

2003 kam es dann zu folgender Definition des Begriffes: „Intraepitheliale Neoplasien des Pankreas sind mikroskopische papilläre oder flache, nichtinvasive epitheliale Neoplasien, welche in den Pankreasgängen auftreten. Die Zellen der PanIN sind zylindrisch bis kubisch und weisen unterschiedliche Mengen an Muzin sowie eine unterschiedliche Ausprägung an zytologischen und architektonischen Atypien auf. Üblicherweise involvieren PanIN Gänge mit einem Durchmesser < 5 mm.“ (94)

Wie die Definition schon sagt, handelt es sich hierbei um mikroskopische Veränderungen, eine Diagnose mithilfe bildgebender Verfahren ist also nicht möglich. Außerdem gibt es keine klinischen Symptome (44, 94)

PanINs werden, entsprechend ihres Grades an Dysplasie, in drei Untergruppen eingeteilt. Diese Graduierung reicht von PanIN-1 (unterteilt in 1A und 1B) mit nur geringen Epithelläsionen bis zu PanIN-3, welches dem Carcinoma in situ entspricht (59, 94, 109) (Abb. 1.4, 59).

Die Inzidenz der PanINs nimmt, wie auch die Inzidenz des Pankreaskarzinoms, mit steigendem Alter zu. So findet man bei ca. einem Drittel der Patienten über 60 Jahre PanIN-1-Läsionen und bei ca. 3% der Über-Siebzijährigen PanIN-3-Läsionen (94, 109).

Typische molekulargenetische Veränderungen in den PanINs sind K-ras-Mutationen (Häufigkeit des Auftretens nimmt mit steigendem Dysplasiegrad zu), Überexpression von HER2/neu, Telomerverkürzung sowie Mutationen in den Tumorsuppressorgenen p53, BRCA2 und MADH4/SMAD4/DPC4 (44, 94, 109).

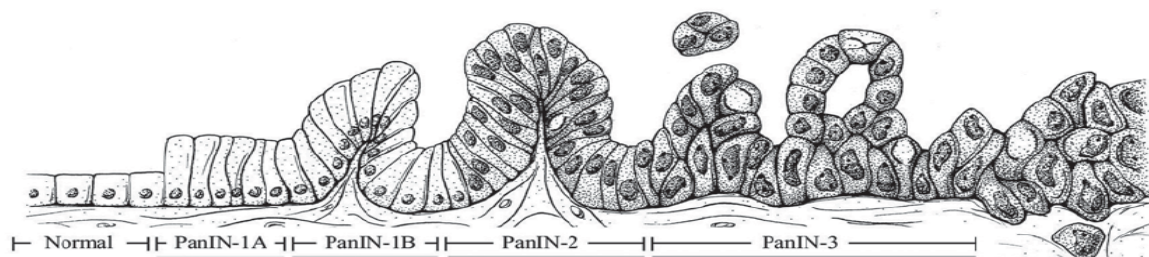


Abb. 1.4 Progression model of pancreatic ductal adenocarcinoma from normal (left) to carcinoma (right). (Koorstra,)

1.4.2 Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN)

Zu den Vorläuferläsionen des Pankreaskarzinoms gehören nicht nur die mikroskopischen PanINs, es gibt auch noch makroskopische Läsionen, typischerweise in Form von Zysten oder Gangdilatationen, die mit bildgebenden Verfahren dargestellt werden können (109). Dazu gehören u.a. die intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien, die folgendermaßen definiert werden: „Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien des Pankreas sind nichtinvasive, schleimproduzierende, meist papilläre, selten auch flache epitheliale Neoplasien, welche meist vom Hauptgang oder von sekundären Gängen ausgehen. Sie verursachen eine unterschiedlich ausgeprägte Gangdilatation. IPMN verursachen für gewöhnlich Läsionen mit > 1 cm Durchmesser und beinhalten eine Vielzahl von Zelltypen mit einem Spektrum an zytologischen und architektonischen Atypien.“ (94)

Es werden vier Typen von IPMN unterschieden: der gastrale, intestinale, pankreatobiliäre und onkozytäre Typ. Diese unterscheiden sich in ihrem histologischen Erscheinungsbild sowie im Expressionsmuster der unterschiedlichen Muzine MUC 1, -2 und -5AC (94, 109). IPMN treten häufiger bei Männern und vor allem im Bereich des Pankreaskopfes auf. Durch die durch den Schleim ausgelöste Gangobstruktion können die Symptome einer chronischen Pankreatitis auftreten (94, 109).

IPMN können, vor allem wenn der Hauptgang betroffen ist, invasive Komponenten entwickeln. Diese können entweder einem kolloiden Karzinom oder einem duktalem („tubulären“) Adenokarzinom entsprechen. (44, 94, 109). Die Prognose der invasiven IPMN ist, zumindest in frühen Stadien, wesentlich besser als die eines herkömmlichen Pankreaskarzinoms. So werden 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion von 40-70% erreicht (44; 75; 121).

1.4.3 Muzinös zystische Neoplasien (MCN)

Eine weitere makroskopische Vorläuferläsion sind die muzinös zystischen Neoplasien des Pankreas (MCN). MCN sind „schleimsezernierende zystisch epitheliale Neoplasien“ (109). Sie kommen in 90 % der Fälle bei Frauen und dort vor allem im Corpus- und Caudabereich des Pankreas vor und haben keine Verbindung mit dem Gangsystem des Pankreas. Typisch für MCN ist das sog. „ovar-ähnliche Stroma“, in dem auch Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron vorkommen (44, 109). Wie auch PanINs und IPMN weisen MCN mit fortschreitendem Dysplasiegrad neben anderen molekulargenetischen Veränderungen K-ras-Mutationen auf (109).

1.5 Klassifikation und Staging

Der Großteil der Tumoren des Pankreas geht vom exokrinen Anteil der Drüse aus. Davon sind ca. 90 % duktales Adenokarzinome. Daneben kommen Zystadenokarzinome, Azinuszellkarzinome, adenosquamöse Karzinome, muzinöse Karzinome und Karzinome vom Riesenzelltyp vor (2).

Eingeteilt wird das Adenokarzinom des Pankreas nach dem TNM-Staging-System der American Joint Commission on Cancer (AJCC), das aktuell in der sechsten Version vorliegt. T beschreibt dabei die Größe und anatomische Ausdehnung des Primärtumors, während N und M Auskunft über An- oder Abwesenheit von regionalen Lymphknotenmetastasen (N) bzw. Fernmetastasen (M) geben. Darüber hinaus erfolgt je nach Vorliegen von T-, N- und M-

Status eine weitere Einteilung in die Stadien 0-IV. Dabei sind die Stadien I und II resezierbaren Tumoren vorbehalten, während Stadium III und IV die nicht mehr resezierbaren Tumoren beschreibt. Eine Übersicht über diese Einteilungen bieten die Tabellen 1.1 und 1.2. (53)

Tab. 1.1. TNM Klassifikation des Pankreaskarzinoms nach Katz et al. (53)

Einteilung	Kriterien
Primärtumor (T)	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	In situ-Tumor
T1	Auf Pankreas beschränkt, ≤ 2 cm
T2	Auf Pankreas beschränkt, > 2 cm
T3	Ausdehnung über das Pankreas hinaus, jedoch ohne Infiltration von Truncus coeliacus oder A. mesenterica sup.
T4	Ausdehnung über das Pankreas hinaus, mit Infiltration von Truncus coeliacus oder A. mesenterica sup.
Regionale Lymphknoten (N)	
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 1.2. Stadieneinteilung des Pankeaskarzinoms nach Katz et al. (53)

Stadium	TNM-Kriterien	Bemerkung
0	Tis N0 M0	In situ-Erkrankung
I	IA T1 N0 M0 IB T2 N0 M0	Potenziell resezierbare Erkrankung, die auf das Pankreas beschränkt ist
II	IIA T3 N0 M0 IIB T1-3 N1 M0	Normalerweise potenziell resezierbar, kann venöse Strukturen oder angrenzende Organe infiltrieren
III	T4 N0-1 M0	Lokal fortgeschritten; aufgrund von Infiltration von Tr. coeliacus oder A. mes. sup. nicht mehr resezierbar
IV	T1-4 N0-1 M1	Metastatisch, aufgrund von Fernmetastasen nicht mehr resezierbar

1.6 Diagnostik

Da die Symptome des Pankreaskarzinoms eher unspezifisch sind, gestaltet sich die Diagnose entsprechend schwierig. Am Anfang jeder Diagnostik sollte natürlich eine gründliche Anamnese stehen. Symptome, die die Patienten während des Anamnesegespräches angeben, können z.B. neu aufgetretene Oberbauch- oder Rückenschmerzen, Inappetenz, Müdigkeit oder Gewichtsverlust sein. Als schon etwas spezifischeres Symptom kann auch der schmerzlose Ikterus auftreten, welcher bei Patienten über 60 Jahren am häufigsten durch ein

pankreatobiliäres Karzinom ausgelöst wird und deshalb dringend auf ein Karzinom hin abgeklärt werden sollte (110).

Da keine Literatur existiert, „die beantwortet, welche Symptome alleine und in welcher Kombination und ab welchem Alter an ein Pankreaskarzinom denken lassen sollten“ und „welche Diagnostik alleine oder in Kombination zum Ausschluss eines Pankreastumors ausreichend ist“ (3), beziehen sich alle folgenden Ausführungen, sofern es nicht anders gekennzeichnet ist, auf die S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ in der Fassung von 2006 (3).

Zustände, die auf das Pankreaskarzinom als potenzielle Ursache hin abgeklärt werden sollten, sind: neu aufgetretene Oberbauch- oder Rückenschmerzen v.a. wenn zusätzliche Symptome wie Inappetenz, Gewichtsverlust und/oder Schwäche und Alter ≥ 50 Jahre vorliegen, neu aufgetretener schmerzloser Ikterus sowie die akute Pankreatitis unklarer Ätiologie bei Patienten ≥ 50 Jahre.

Der bestehende Tumorverdacht kann mit unterschiedlichen bildgebenden Verfahren überprüft werden. Verfahren der ersten Wahl sind dabei Oberbauchsonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT und MRT in Kombination mit MRCP. Dabei sollte zunächst jedoch eine Oberbauchsonographie erfolgen, da diese breit verfügbar ist und die Verdachtsdiagnose „Pankreaskarzinom“ sowie evtl. auch eine Diagnose von Metastasen erlaubt. Weitere diagnostische Maßnahmen darüber hinaus sollten je nach Verfügbarkeit und Erfahrung des durchführenden Hauses eingesetzt werden.

Die Multidetektor-CT sollte mit einem mindestens biphasischen Kontrastmittelprotokoll (Pankreasparenchym- und portalvenöse Phase) und einer maximalen Schichtdicke von 3 mm durchgeführt werden. Weiterhin ermöglicht die MD-CT offensichtlich nicht nur die Diagnose eines Pankreaskarzinom, sondern liefert gleichzeitig zuverlässig Auskunft über die lokale Ausdehnung und ermöglicht damit eine Antwort auf die Frage nach der Resektabilität des Tumors (29).

Die MRT sollte in den Standardwichtungen T1 und T2 in Kombination mit einer MRCP durchgeführt werden. Dabei sollte das Magnetfeld mindestens eine Stärke von 1,5 Tesla haben und die Schichtdicke 5-7 mm betragen.

Die invasivste der o.g. Diagnosemöglichkeiten ist die Endosonographie. Mit ihr gelingt neben der Detektion und Ausdehnungsbestimmung des Pankreastumors vor allem bei kleinen Tumoren oft auch die Differenzierung der Art des Tumors z.B. Unterscheidung zwischen Adenokarzinom, neuroendokrinem Tumor und Pankreastumoren anderer Art. (23).

Welches der o.g. Verfahren die besten Ergebnisse erzielt, ist noch nicht abschließend geklärt. Momentan werden MD-CT und die Kombination MRT/MRCP als sensitivste Verfahren betrachtet, allerdings wird mit der Endosonographie, so sie von wirklich erfahrenen Untersuchern durchgeführt wird, teilweise eine noch höhere Sensitivität erreicht.

Ein weiteres Diagnoseverfahren für das Pankreaskarzinom ist die ERCP. Diese kann jedoch nur in Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren angewendet werden, da sie allein lediglich die Darstellung der durch den Tumor hervorgerufenen Gangveränderungen erlaubt, den Tumor an sich jedoch nicht darstellen kann.

Laborchemisch kann der CA19-9-Wert bestimmt werden. Diese Bestimmung dient aber eher der Verlaufsbeobachtung und der Therapiekontrolle, da der CA19-9 Wert aufgrund seines hohen Anteils an falsch positiven Ergebnissen als diagnostischer Marker nicht geeignet ist (33). Ein zuverlässiger, einfach verfügbarer Marker für das Pankreaskarzinom und seine Vorstufen fehlt trotz intensiver Forschung weiterhin. Neue Ansätze für molekulare Marker sind z.B. MUC-1 Proteine, Makrophagen inhibierendes Cytokin 1 (MIC-1) Osteopontin (33), neutrophiles Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (86), Claudin 18 und Annexin A8 (51).

Ein weiteres diagnostisches Mittel ist die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion. Sie wird benutzt, um die Diagnose des Pankreaskarzinoms histologisch und/oder zytologisch zu sichern. Diese Maßnahme ist bei geplanter spezifischer palliativer Therapie unbedingt erforderlich, um Fehlbehandlungen zu vermeiden. Handelt es sich um einen operablen Tumor, kann darauf verzichtet werden, da auch potenziell benigne Tumoren operiert werden sollten.

Eine Zusammenfassung des empfohlenen Vorgehens bei Verdacht auf Pankreaskarzinom zeigt die Abbildung 1.5 (2).

Insgesamt lässt sich sagen, dass trotz fortschrittlicher Diagnostikmöglichkeiten, wie sie oben genannt wurden, die Diagnose heute immer noch schwierig ist und in den allermeisten Fällen zu spät erfolgt, um noch eine Aussicht auf Heilung zu bieten. Daher richten sich die derzeitigen Bemühungen unter anderem darauf, Möglichkeiten zu finden, die eine frühzeitige Diagnose des Pankreaskarzinoms erlauben (17, 33, 86).

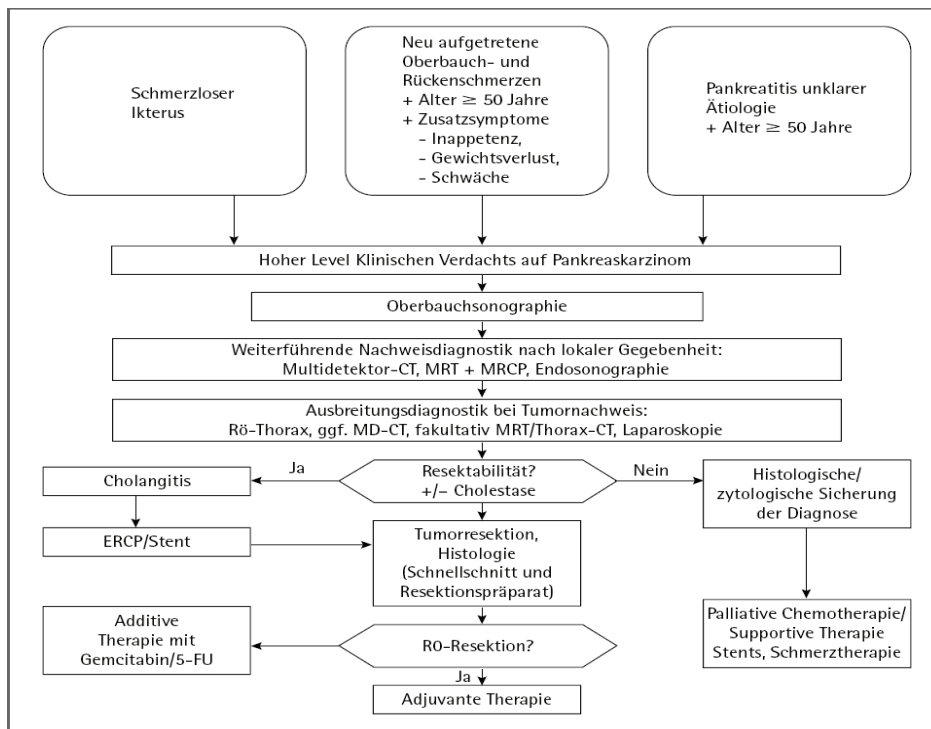


Abb. 1.5 Diagnostik bei Verdacht auf Pankreaskarzinom (2)

1.7 Therapie

1.7.1 Therapie mit kurativem Ansatz

Die einzige Möglichkeit eine potenzielle Heilung des Pankreaskarzinoms herbeizuführen ist nach wie vor die Operation. Diese Möglichkeit steht leider nur ca. 20 % der Patienten mit Pankreaskarzinom offen, da sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ca. 80 % der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung (siehe 1.4) befinden und damit nicht mehr operabel sind (12). Weitere Einflussfaktoren auf die Operabilität sind evtl. vorhandene Komorbiditäten des Patienten. So besteht bei deutlichen Einschränkungen der kardialen, pulmonalen, renalen und/oder hepatischen Funktion eine Kontraindikation für die Operation, da es durch diese Funktionseinschränkungen bei einem großen Oberbaucheingriff zu verstärkter perioperativer Morbidität und Mortalität kommt. Fortgeschrittenes Alter des Patienten allein stellt jedoch keine Kontraindikation dar, solange sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand befindet (3, 12).

Besteht für den Patienten die Möglichkeit der Operation, gibt es beim Pankreaskopfkarzinom zwei Varianten: die klassische Whipple-OP, bei der das Pankreasgewebe links der V. mesenterica sup./V. portae, das Duodenum, die Gallenblase, der Ductus choledochus, die distale Hälfte des Magens inklusive rechtsseitigem Omentum majus sowie die peripankreatischen Lymphknoten und die Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale

entlang der A. hepatica communis bis zum Truncus coeliacus und präkaval entfernt werden. Die zweite Möglichkeit ist die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire, die den gesamten Magen sowie den Pylorus erhält, sonst aber der Whipple-OP vergleichbar ist. Bei Pankreaskarzinomen im Corpus- oder Caudabereich wird eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie durchgeführt(3, 12). Ziel aller Operationsverfahren ist die R0-Resektion, also die komplette Entfernung des Tumorgewebes im Gesunden, was aber nur in 10-50% der Fälle gelingt (12, 110). Weiterhin sollte die Pankreasresektion nur in erfahrenen Zentren stattfinden, da hier die perioperative Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Häusern, die nur wenige Eingriffe dieser Art pro Jahr durchführen, deutlich geringer ist (12, 110).

Nach erfolgter Operation sollte für 6 Monate eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine oder 5-FU/Folinsäure durchgeführt werden (3; 83). Diese sollte möglichst innerhalb von 6 Wochen nach der OP begonnen werden (3). Ein schlüssiger Beweis für die bessere Wirksamkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie konnte bisher noch nicht erbracht werden. Deshalb sollte diese nur im Rahmen von Studien erfolgen (3; 83). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Patienten nach einer R1-Resektion von einer adjuvanten Radiochemotherapie mit 5-FU und anschließender Gemcitabin-Chemotherapie profitieren könnten (3; 11).

Ebenfalls nur im Rahmen von Studien sollte eine neoadjuvante Therapie in Form von Radiotherapie, Radiochemotherapie oder Chemotherapie erfolgen (3).

1.7.2 Therapie mit palliativem Ansatz

Wie oben bereits erwähnt, befindet sich der Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose jedoch bereits im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium. Daher kommt für sie nur noch ein palliativer Therapieansatz in Frage. Eine palliative Chemotherapie sollte sofort nach histologischer/zytologischer Sicherung der Diagnose begonnen und dauerhaft bis zum Krankheitsprogress fortgeführt werden. Das Standardchemotherapeutikum für die palliative Chemotherapie bei Pankreaskarzinom ist Gemcitabin. Patienten in sehr gutem und gutem Allgemeinzustand können eventuell von einer Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin/Oxaliplatin, Gemcitabin/Cisplatin oder Gemcitabin/Capecitabin profitieren (3, 108). Bei metastasiertem Pankreaskarzinom kann außerdem ein Therapieversuch mit der Kombination von Gemcitabin mit Erlotinib, einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, unternommen werden (3,9, 108).

Bei Scheitern der Erstlinientherapie kann unter bestimmten Umständen eine Zweitlinientherapie sinnvoll sein. Zu diesen Umständen gehören u.a. guter Allgemeinzustand und stark ausgeprägter Patientenwunsch (3, 110).

Eine palliative Strahlentherapie sollte nur bei symptomatischen Metastasen z.B. im Skelett oder im Gehirn durchgeführt werden (3).

Eine palliative Radiochemotherapie kann für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit fraglicher Resektabilität von Nutzen sein, sie gehört zurzeit aber nicht zum Therapiestandard (3). Mit ihr kann jedoch bei 10-20% der behandelten Patienten noch eine sekundäre Resektabilität erreicht werden (3, 11). Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom ist die Radiochemotherapie jedoch nicht mehr indiziert (3).

1.7.3 Weitere Therapiemaßnahmen

Weitere Therapiebausteine bei Patienten mit Pankreaskarzinom sind die Schmerztherapie und die sog. supportive Therapie. Die Schmerztherapie sollte im Rahmen des WHO-Stufenschemas erfolgen. Führt dies zu keiner ausreichenden Schmerzlinderung stehen invasive Maßnahmen, wie z.B. die Blockade des Ganglion coeliacum zur Verfügung. Im supportiven Bereich sollte auf eine ausreichende Nährstoffzufuhr geachtet werden, um den Gewichtsverlust zu minimieren. Tumorbedingte Cholestase sollte mittels Stentversorgung (Metallstents bevorzugt) behandelt werden. Als palliative Operationsverfahren stehen die biliodigestive Anastomose und bei duodenaler Obstruktion die Gastroenterostomie zur Verfügung (3).

1.8 Problemstellung

Das Pankreaskarzinom ist die viert häufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland und hat damit eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für das Gesundheitssystem. Trotzdem gibt es rund um das Thema noch viele offene Fragen, die momentan Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen sind.

Kennzeichnend für das Pankreaskarzinom ist seine schlechte Prognose. Interessant wäre herauszufinden, ob es Faktoren gibt, die die grundsätzlich schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms positiv oder negativ beeinflussen.

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist dabei die retrospektive Auswertung einer Datensammlung von Patienten mit Pankreaskarzinom der Abteilung für Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock zwischen 2003 und 2008. Deshalb muss

sich zwangsläufig bei der Auswertung auf die vorhandenen Datenmerkmale beschränkt werden. Als hauptsächlich beeinflussender Faktor soll hier rückblickend die Therapie untersucht werden. Dabei soll vor allem darauf eingegangen werden, welche Therapieform welchen Überlebensvorteil zur Folge haben könnte. Weiterhin sollen weitere Faktoren wie z.B. einzelne Symptome, die Höhe von bestimmten Laborparametern oder gewisse biometrische Daten auf ihren Einfluss auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung untersucht werden.

Außerdem schien es interessant zu hinterfragen, ob Faktoren, die gemeinhin als Risikofaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinomes gelten, einerseits zu früherem Erkrankungsbeginn führen (was ihren Status als Risikofaktor bestätigen würde) und zusätzlich auch einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben, wenn das Pankreaskarzinom einmal entstanden ist.

Dies alles zu untersuchen war Ziel der vorliegenden Arbeit, da es potentiell mit großem Nutzen für die Patienten verbunden wäre, wenn es gelingen würde, leicht zu beeinflussende Faktoren zu identifizieren, die sich als Indikator für die Prognose eignen.

Da retrospektive Untersuchungen jedoch immer kritisch und zunächst mit Vorbehalt zu betrachten sind, könnten hier gefundene Sachverhalte von potenziellem Interesse anschließend als Grundlage gezielter prospektiver Untersuchungen dienen.

Zusammenfassend hat die vorliegende Arbeit folgende Ziele:

- Suche nach Prognosefaktoren für Patienten mit Pankreaskarzinom unter besonderer Berücksichtigung der Therapie, aber auch anderer potentieller Einflussfaktoren wie z.B. biometrische Daten, Symptome, Laborparameter etc.
- Untersuchung, ob Faktoren, die gemeinhin als Risikofaktoren gelten, zu einem früheren Krankheitsbeginn führen.
- Klärung der Frage, ob es Risikofaktoren gibt, die gleichzeitig Prognosefaktoren sind.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

Grundlage der hier vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Auswertung einer Befragung, Untersuchung und Befunderhebung von 138 Patienten mit der Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms im Zeitraum von Oktober 2003 bis August 2008 in der Abteilung für Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock. Von den 138 Patienten musste einer von der Studie ausgeschlossen werden, da bei ihm die Diagnose des Pankreaskarzinoms revidiert werden musste. Einschlusskriterien waren die Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms sowie die Zustimmung des Patienten. Ausschlusskriterien waren die Widerlegung der Diagnose Pankreaskarzinom im Laufe der Diagnostik sowie die fehlende Zustimmung des Patienten.

2.2 Datensammlung

Zur Datenerfassung wurde im Rahmen einer vorhergehenden Promotionsarbeit (106) ein Fragebogen entwickelt, in den Angaben zu allgemeinen Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, Angaben zu Eigen- und Familienanamnese der Patienten, Symptomatik der Erkrankung sowie Lebensgewohnheiten wie Alkoholkonsum und Rauchen aufgenommen wurden. Außerdem wurden Laborbefunde wie der Tumormarker CA 19-9, TNM-Status nach Abschluss der Diagnostik bzw. nach histologischer Aufarbeitung des OP-Präparates, Therapie und Überlebenszeit erfasst. Der benutzte Bogen ist in der Anlage auf den Seiten VII-XII abgebildet.

Zur Ausfüllung des Bogens wurden die Patienten zu allgemeinen Angaben, Eigen- und Familienanamnese, Symptomatik und Lebensgewohnheiten befragt (zunächst im Rahmen der o.g. Promotionsarbeit, nachdem diese abgeschlossen war, wurde die Datensammlung durch die Abteilung für Gastroenterologie fortgesetzt), die restlichen Daten wurden aus den Krankenakten entnommen bzw. in den Krankenakten fehlende Angaben über die weiterbehandelnden Ärzte und/oder das Tumorregister recherchiert.

Zunächst wurde dazu die Datenbank des Tumorregisters Rostock abgefragt. Weiterhin fehlende Daten wurden über die Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Onkologen und/oder Hausärzten beschafft. Dazu wurde zunächst telefonisch mit den Praxen Kontakt aufgenommen und gebeten, die noch fehlenden Daten auf einem Bogen zu ergänzen, der

ihnen per Fax oder Post zugesandt wurde. Dieser sollte dann per Fax oder Post an die Abteilung für Gastroenterologie der Universität Rostock zurückgesandt werden. Der dazu benutzte Bogen und das dazugehörige Anschreiben sind in der Anlage auf den Seiten XIII-XVI zu finden.

2.3 Datenbearbeitung

Die auf diese Art und Weise erhaltenen Daten wurden zur übersichtlicheren Darstellung in eine Exceltabelle übertragen. Um die statistische Auswertung der gesammelten Daten zu ermöglichen, wurde die Exceltabelle in das Programm SPSS 15.0 übertragen. Weiterhin wurden einige Daten, sofern dies nicht schon bei der Erfassung mittels Fragebogen der Fall gewesen war, in Gruppen zusammengefasst oder Berechnungen aus Rohdaten angestellt, um die Auswertung zu erleichtern. So wurde aus den erhobenen Daten Größe und Gewicht mittels der Formel $\text{Gewicht in kg} / \text{Körpergröße in Metern zum Quadrat}$ der BMI errechnet. Die erhaltenen BMI-Werte wurden im Sinne der klinisch üblichen Adipositasenteilung in folgende Gruppen unterteilt:

Untergewicht	$\leq 18,4 \text{ kg/m}^2$
Normalgewicht	$18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$
Übergewicht	$25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$
Adipositas Grad I	$30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$
Adipositas Grad II	$35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$
Adipositas Grad III	$\geq 40 \text{ kg/m}^2$

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose wurde zu Auswertungszwecken in Gruppen zu je 10 Jahren eingeteilt. Dabei ergaben sich sechs Gruppen (49 Jahre und jünger, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-79 Jahre, 80-89 Jahre, 90 und älter). Die Rauchgewohnheiten der Patienten wurden in die Gruppen aktiver Raucher, ehemaliger Raucher und Nieraucher eingeteilt. Die Lokalisation des Tumors wurde eingeteilt in Tumor im Bereich des Pankreaskopfes (dazu wurden Tumoren gezählt, die isoliert nur im Bereich des Pankreaskopfes vorkommen, sowie Tumoren die sich über Kopf und Korpus des Pankreas erstrecken), Tumor im Bereich des Pankreasschwanzes (auch hier wurden zu den ausschließlich im Pankreasschwanz lokalisierten Tumoren jene Tumoren gezählt, die sich über Pankreasschwanz und – korpus

erstrecken), Tumor im Pankreaskopf und im Pankreasschwanz, sowie Tumoren, die sich ausschließlich im Bereich des Pankreaskorpus befinden.

Im Bereich der stattgehabten Therapie wurden folgende Gruppeneinteilungen vorgenommen: die Operationen wurden je nach Operationsart in die Gruppen „Whipple-OP“, „pyloruserhaltende OP“ und „Pankreaslinksresektion“ eingeteilt, die Chemotherapien wurden in die Gruppen „Gemzar Mono“ (dazu gehören die alleinige Chemotherapie mit Gemcitabin, sowie die Kombination Gemcitabin mit CHP), „Gemzar und/oder Zweitlinientherapie“ (dazu gehören die alleinige Zweitlinientherapie mit 5-FU/Folinsäure, Gemzar/Oxaliplatin, Gemzar/FOLFIRI(=Folinsäure, 5-FU, Irinotecan)/Cisplatin/Taxol, CHP, Oxaliplatin/5-FU/FA, Mitomycin C/5-FU/FA, 5-FU/Oxaliplatin, Oxaliplatin/Xeloda(=Capecitabin) oder Mitomycin C/Xeloda oder ihre jeweilige Kombination mit Gemcitabin) sowie die Gruppe „Gemzar plus Erlotinib“ eingeteilt. Im Bereich der Radiochemotherapie wurde auf eine Unterteilung in Gruppen nach verwendeten Chemotherapeutika verzichtet, da insgesamt nur neun der 137 Patienten eine RCT erhielten und damit aufgrund der ohnehin schon kleinen Gruppengröße eine weitere Aufspaltung dieser Gruppe für unsinnig erachtet wurde.

Weiterhin wurde ein Gruppe von Patienten gebildet, die nach ihrer Operation eine adjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie erhielten.

Im Bereich der palliativen Operationen wurden zu Auswertungszwecken zwei Gruppen gebildet. Eine Gruppe „Gastroenterostomie und/oder Passage-OP“, in die alle Operationen aufgenommen wurden, die zum Ziel hatten eine tumorbedingte Darmpassagestörung zu beheben, sowie eine Gruppe „Operation mit nicht kurativem Vorgehen“, in die alle weiteren Operationen eingeordnet wurden, die nicht eine Wiederherstellung der gestörten Darmpassage zum Ziel hatten. Im vorliegenden Patientengut waren dies Tumorreduktions-OPs mit oder ohne Oment- und Cholezystektomie, Entfernung von Lymphknoten mit oder ohne Cholezystektomie, Thermokoagulation oder Keilexzision von Lebermetastasen, atypische Leberresektion sowie eine dorsale Stabilisierung mittels Fixateur intern bei BWK- und paravertebralen Weichteilmetastasen.

Zur übersichtlichen Darstellung findet sich in der Anlage ab Seite XVII eine Tabelle, in der die Merkmalsunterteilung nochmals ersichtlich ist. Alle dort nicht aufgezählten Merkmale wurden lediglich nach dem Prinzip „ja/nein“ unterschieden.

Zur Vorbereitung der Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier wurde den ermittelten Überlebenszeiten jeweils eine entsprechende Statusziffer zugewiesen. Dabei wurde unterschieden zwischen „echten Ereignissen“, also Patienten, die bereits verstorben waren, „lebenden Patienten“, wobei die Anzahl von Monaten zugrunde gelegt wurde, nach denen der

Patient am Ende der Datensammelungsperiode sicher noch am Leben war, und sog. „zensierten Ereignissen“, bei denen Beobachtungszeiten von Patienten, deren späterer Verbleib nicht geklärt werden konnte, zugrunde gelegt wurden.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 15.0 für Windows.

Dabei wurden zunächst die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Merkmale berechnet und in Balken- oder Kreisdiagrammen dargestellt. Anschließend wurden für ausgewählte Merkmale Kreuztabellen erstellt und zur Prüfung auf Signifikanz der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Zur Bestimmung des Signifikanzniveaus wurden folgende Werte zugrunde gelegt (nach „Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin“, Band 2):

Signifikanzwert p	$\geq 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,001$
Bedeutung	nicht signifikant	signifikant	sehr signifikant	hoch signifikant

Desweiteren wurden Überlebensanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode angestellt. Zum Vergleich der daraus resultierenden Überlebenskurven und Prüfung auf Signifikanz wurde der Logrank-Test angewandt. Zur Beurteilung des Signifikanzniveaus wurden wieder die o.g. Werte zugrunde gelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlecht und Alter

Die Studiengruppe bestand aus 137 Patienten. Davon waren 65 Männer und 72 Frauen. Dies entspricht 47,4% männlichen und 52,6% weiblichen Patienten mit der Diagnose Pankreaskarzinom.

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der gesamten Studiengruppe lag bei 68,2 Jahren, wobei das jüngste Alter 45 Jahre und das höchste Alter 94 Jahre betrug.

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der männlichen Patienten lag bei 67,2 Jahren mit einem Minimum von 45 und einem Maximum von 81 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der weiblichen Patienten lag bei 69 Jahren mit einem Minimum von 46 und einem Maximum von 94 Jahren. Der Unterschied in den Durchschnittsaltern bei Erstdiagnose bei männlichen und weiblichen Patienten ist dabei nicht signifikant ($p=0,26$).

Die Alters- und Geschlechterverteilung in der Studiengruppe geht aus Abbildung 3.1. hervor.

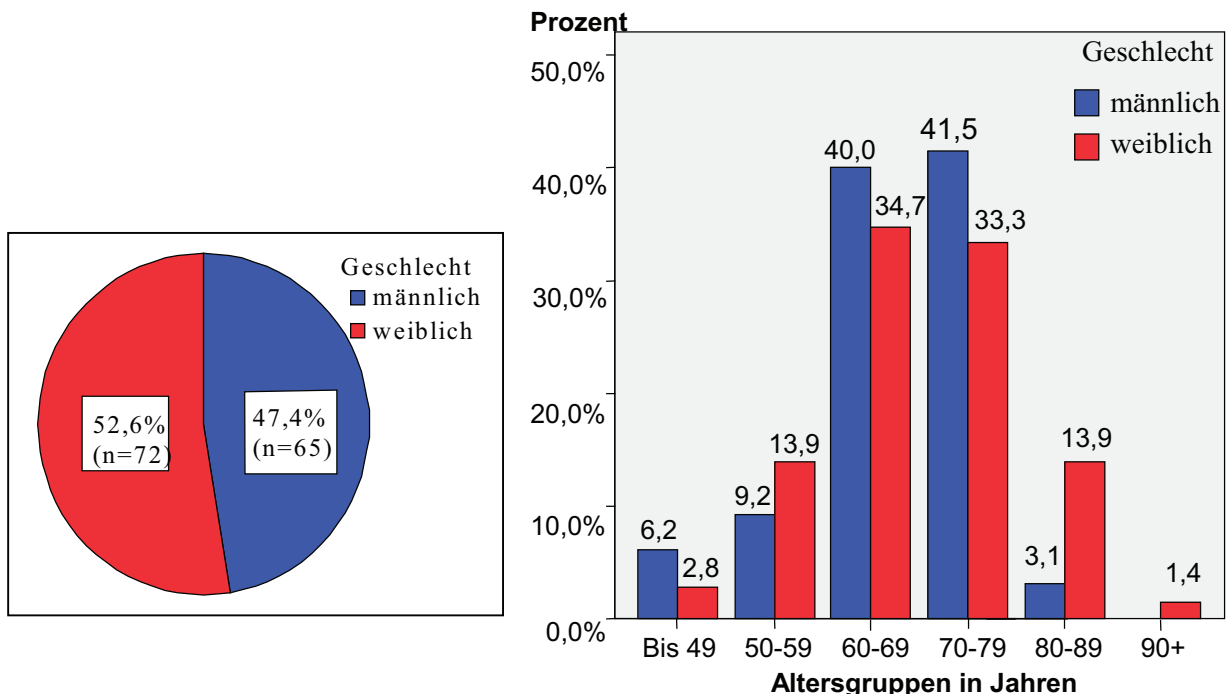


Abb. 3.1 Geschlechts- und Altersverteilung bei Erstdiagnose Pankreaskarzinom in der Studiengruppe

Auf die Überlebenszeit hat das Geschlecht keinen Einfluss. Die durchschnittliche Überlebenszeit der männlichen Patienten lag bei 12,1 Monaten, die der weiblichen Patienten bei 12,7 Monaten. Dieser Unterschied ist mit $p=0,83$ nicht signifikant. Die Überlebenszeiten bezogen auf das Geschlecht gehen aus Abbildung 3.2. hervor.

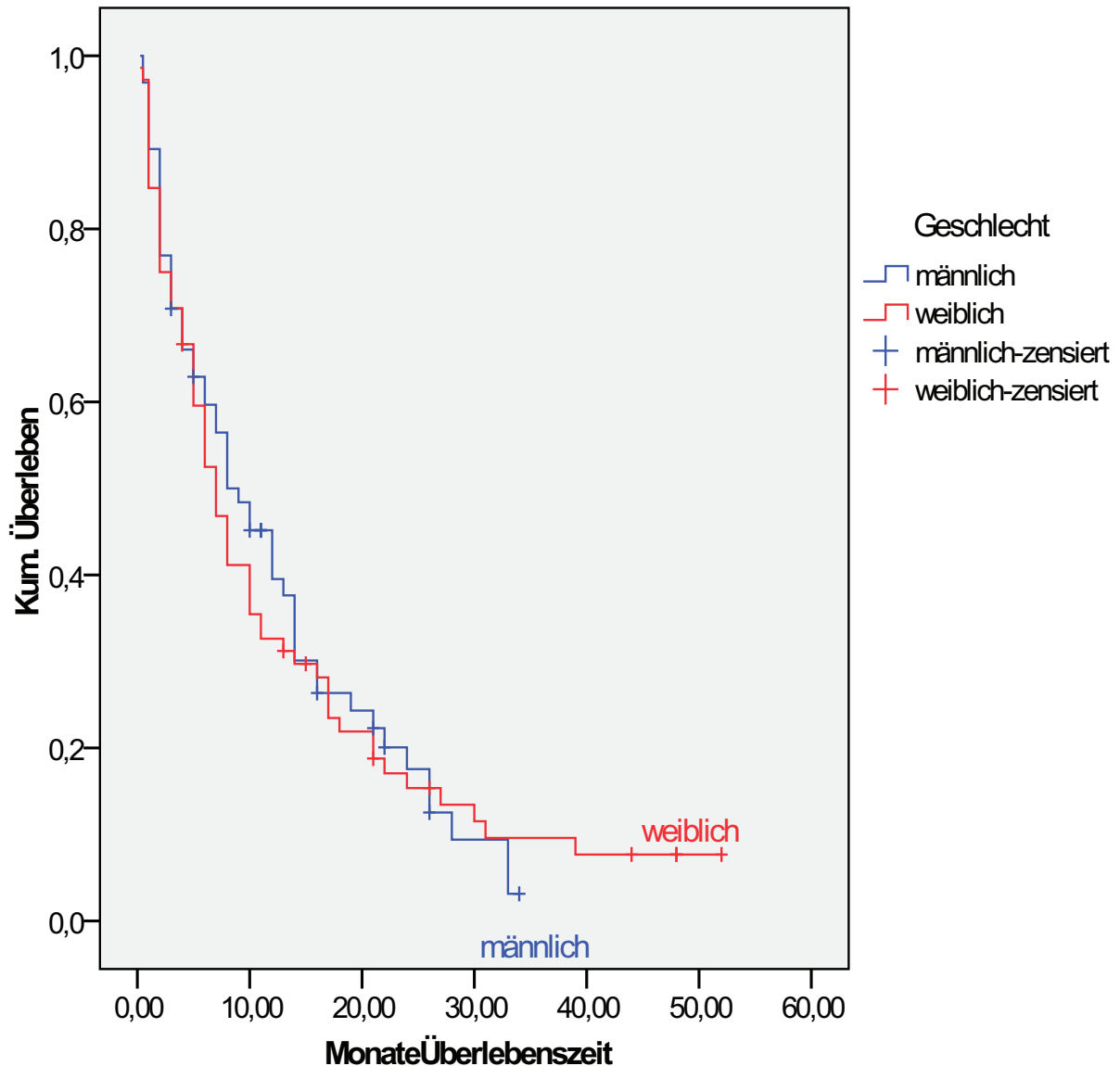


Abb. 3.2 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe bezogen auf das Geschlecht

Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat jedoch das Alter bei Erstdiagnose. Von der Altersgruppe „49 und jünger“ bis zur Altersgruppe „80-89“ nimmt die Überlebensdauer systematisch ab. Die einzige Patientin der Altersgruppe „90 und älter“ überlebte zehn Monate. Die genauen durchschnittlichen Überlebenszeiten sowie die entsprechenden

Signifikanzniveaus sind aus den Tabellen 3.1. und 3.2. abzulesen. Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für die einzelnen Altersgruppen finden sich in Abbildung 3.3.

Tab. 3.1. Durchschnittliche Überlebenszeiten und Standardabweichungen der einzelnen Altersgruppen der Studiengruppe

Altersgruppen	n	Mittelwert in Monaten	Standardabweichung
49 und jünger	6	21,25	5,81
50-59	16	15,06	3,35
60-69	51	14,72	2,34
70-79	51	11,21	1,64
80-89	12	4,08	0,95
90 und älter	1	10,00	0,00
Gesamt	137	12,79	1,22

Tab. 3.2. Signifikanzniveau p der Überlebensunterschiede der Altersgruppen der Studiengruppe

Altersgruppen		80-89 Signifikanzniveau p
Log Rank (Mantel-Cox)	49 und jünger	0,002
	50-59	0,001
	60-69	0,001
	70-79	0,012
	90 und älter	0,354

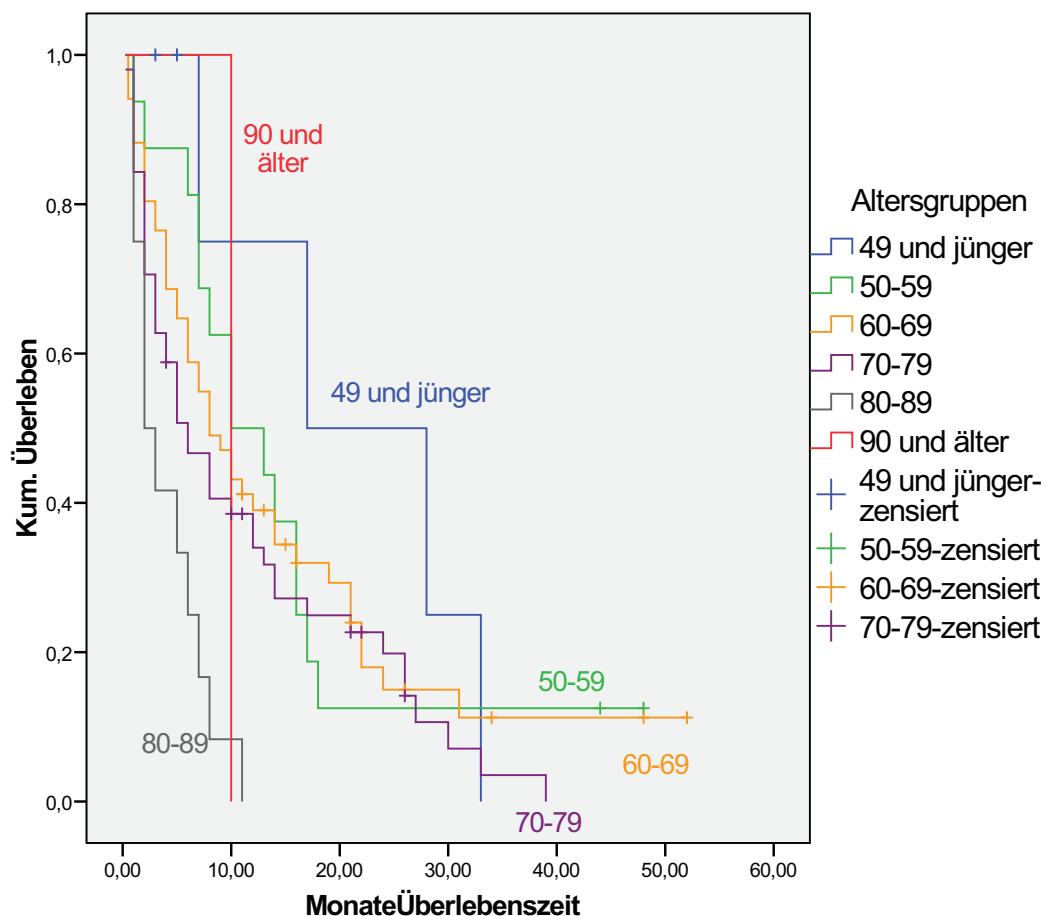


Abb. 3.3 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe bezogen auf Altersgruppe

3.2 Eigenanamnese

3.2.1 Diabetes mellitus

Von den 137 Patienten hatten 49 einen Diabetes mellitus, dies entspricht einer prozentualen Häufigkeit von 35,8%. 88 Patienten waren keine Diabetiker, was 64,2% entspricht. Der Anteil der Erkrankten nimmt mit steigendem Lebensalter zu. So sind in der Altersgruppe „49 und jünger“ 16,7% der Patienten Diabetiker, während in der Altersgruppe „70-79“ 45% unter einem Diabetes mellitus leiden.

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus hat in der vorliegenden Studiengruppe keinen signifikanten Einfluss auf das Alter bei Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms. So sind Diabetiker nicht signifikant jünger oder älter bei der Erstdiagnose Pankreaskarzinom als Nicht-Diabetiker ($p=0,152$).

Weiterhin konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorliegen eines Diabetes und Überlebenszeit in der Studiengruppe gefunden werden. Diabetiker überlebten durchschnittlich 12,4 Monate, Nicht-Diabetiker hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 13 Monaten. Dieser Unterschied war mit einem $p=0,956$ nicht signifikant. Die Überlebenskurven für Diabetiker und Nicht-Diabetiker nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 3.4. dargestellt.

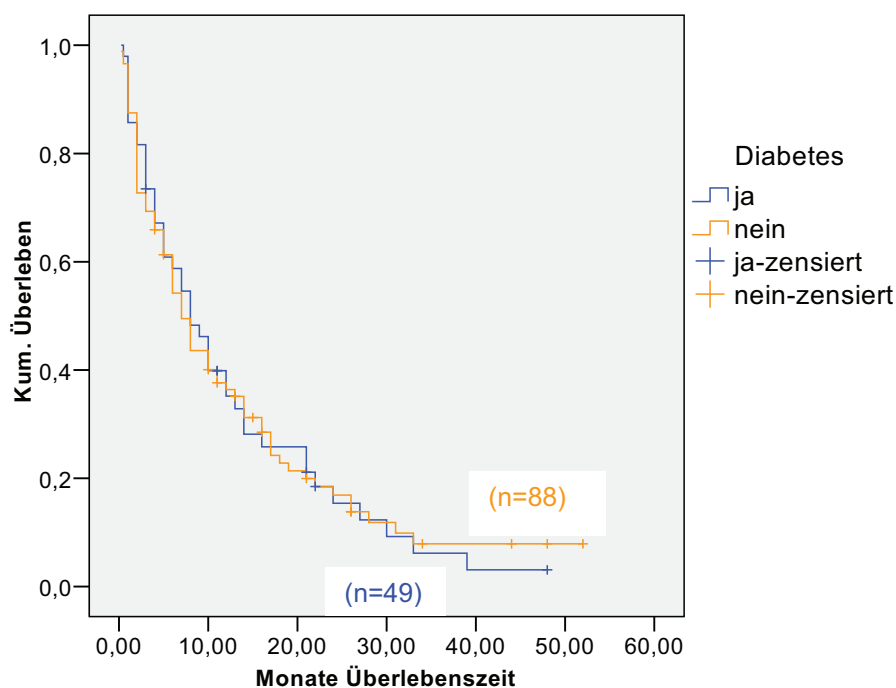


Abb. 3.4 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe bezogen auf Diabetesanamnese

3.2.2 Pankreatitis

Von den 137 Patienten hatten sieben eine Pankreatitis in der Anamnese, was einem Prozentsatz von 5,1% entspricht. Dabei handelte es sich bei fünf der sieben Fälle um eine chronische Pankreatitis (71,4%). Nur zweimal fand sich eine akute Pankreatitis (28,6%).

Die Verteilung der Pankreatitisfälle auf die Altersgruppen (Alter bei Erstdiagnose) ist aus Abbildung 3.5. ersichtlich. Dabei fällt auf, dass diese sich vor allem auf die jüngeren Altersgruppen konzentrieren. Dementsprechend liegt das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms bei Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese bei 58,3 Jahren, während das der Patienten ohne Pankreatitis in der Anamnese bei 68,7 Jahren liegt. Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese erkranken also durchschnittlich zehn Jahre früher als Patienten ohne Pankreatitis in der Anamnese. Dieser Unterschied ist mit $p < 0,001$ hoch signifikant.

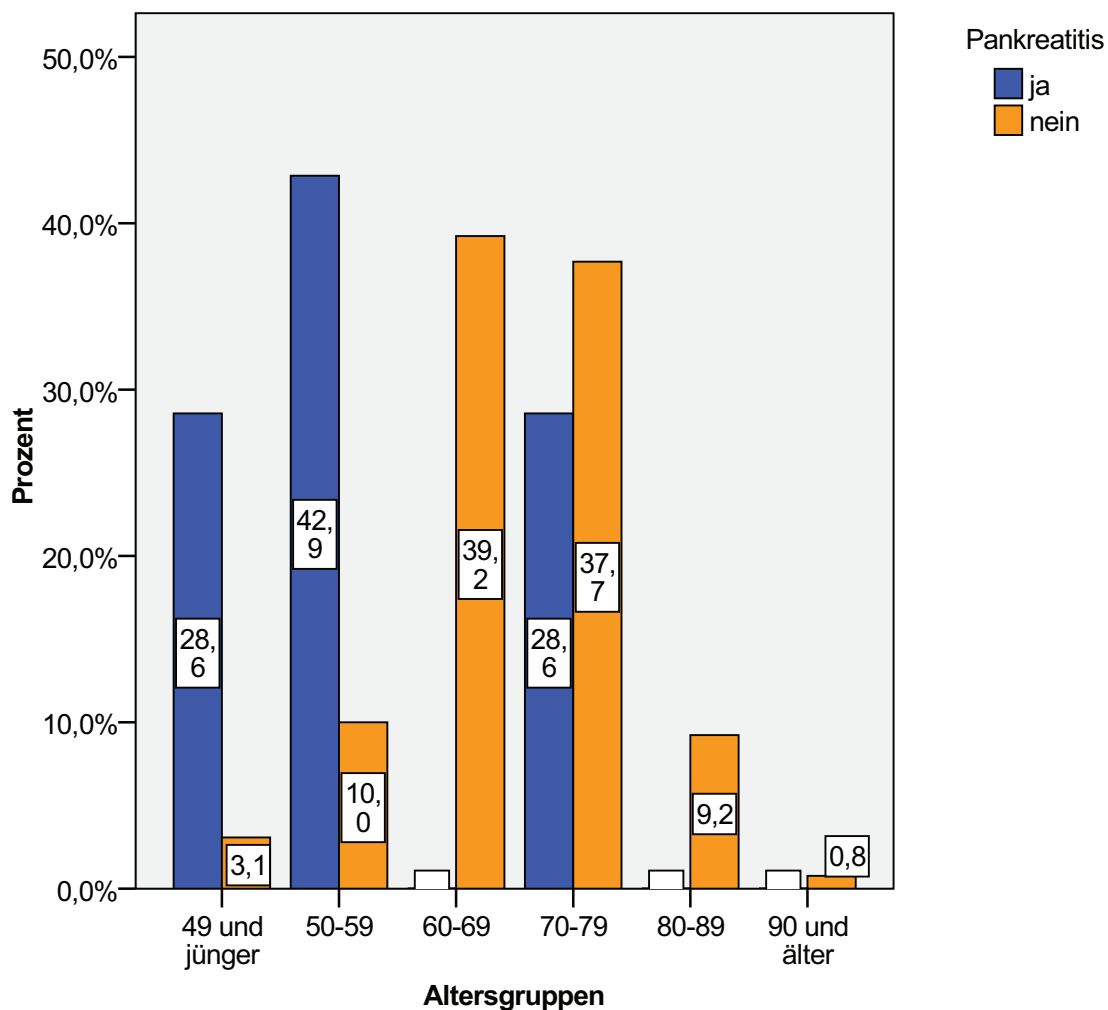


Abb. 3.5 prozentuale Verteilung der Pankreatitisfälle in der Studiengruppe auf Altersgruppen

Bei der Berechnung der durchschnittlichen Überlebenszeiten schien sich bei den Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese zunächst ein positiver Effekt anzudeuten. So überlebten die Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese durchschnittlich 16,7 Monate, während Patienten ohne Pankreatitis in der Anamnese nur auf 12,6 Monate durchschnittliche Überlebensdauer kamen (siehe auch Tabelle 3.3.). Dieser Unterschied erwies sich jedoch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,417$ als nicht signifikant.

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für Patienten mit und ohne Pankreatitis sind aus Abbildung 3.6. ersichtlich.

Tab. 3.3. Mittelwerte und Standardabweichungen für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Pankreatitisanamnese

Pankreatitis	n	Mittelwert (Monate)	Standardfehler (Monate)
Ja	7	16,7	4,4
nein	130	12,6	1,3
Gesamt	137	12,8	1,2

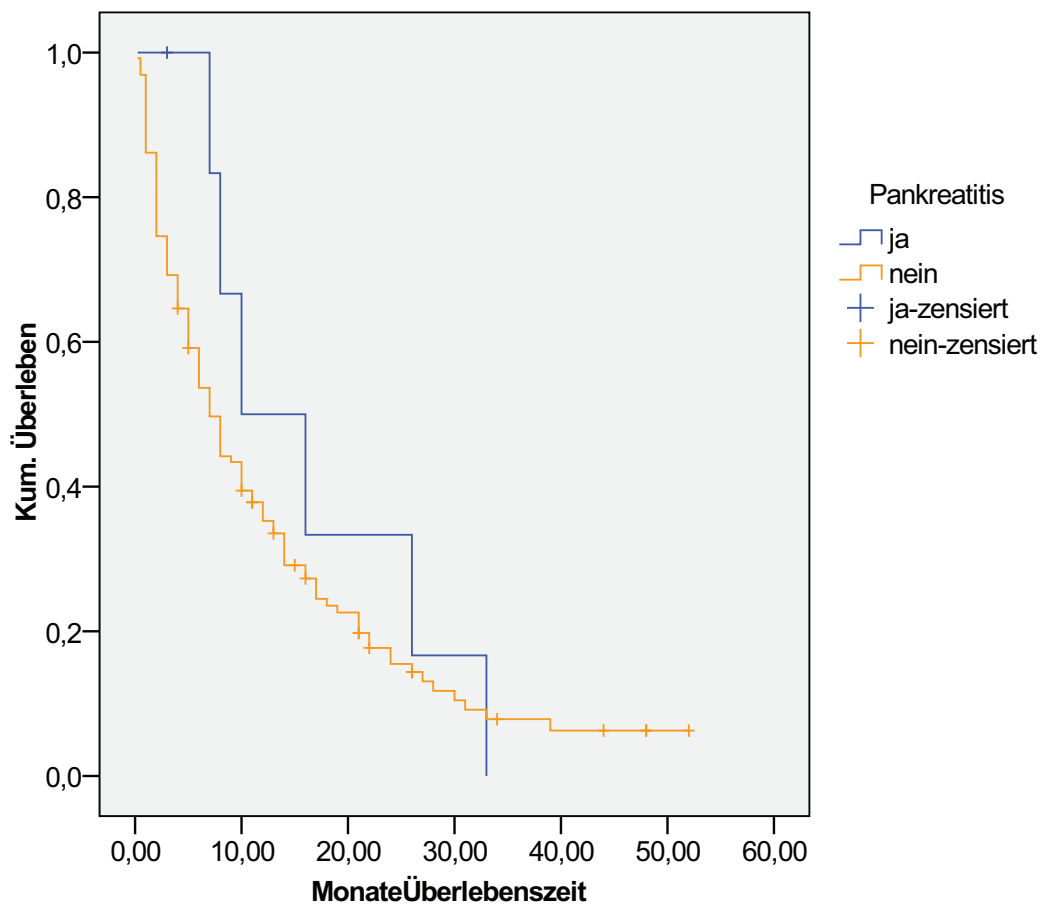


Abb. 3.6 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe bezogen auf Pankreatitisanamnese

3.3 Pankreaskarzinom in der Familienanamnese

Von den 137 Patienten hatten fünf eine positive Familienanamnese für das Pankreaskarzinom. Dies entspricht einem Prozentsatz von 3,6% mit positiver Familienanamnese für das Pankreaskarzinom und 96,4% mit negativer Familienanamnese für das Pankreaskarzinom.

Für den Faktor „Pankreaskarzinom in der Familie“ konnte in der vorliegenden Studiengruppe weder ein Zusammenhang mit dem Erkrankungsalter (früheres oder späteres Erkrankungsalter), noch ein Einfluss auf die Überlebenszeit gefunden werden.

3.4 Symptomatik

Die Patienten wurden bezüglich des Vorliegens oder Fehlens folgender Symptome befragt: Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Inappetenz, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Leistungsabfall, Nachtschweiß, Ikterus und Pruritus. Wieviel Prozent der Patienten die Frage nach den o.g. Symptomen jeweils mit „ja“ beantworteten, ist in aufsteigender Häufigkeit in Abbildung 3.7. zu sehen.

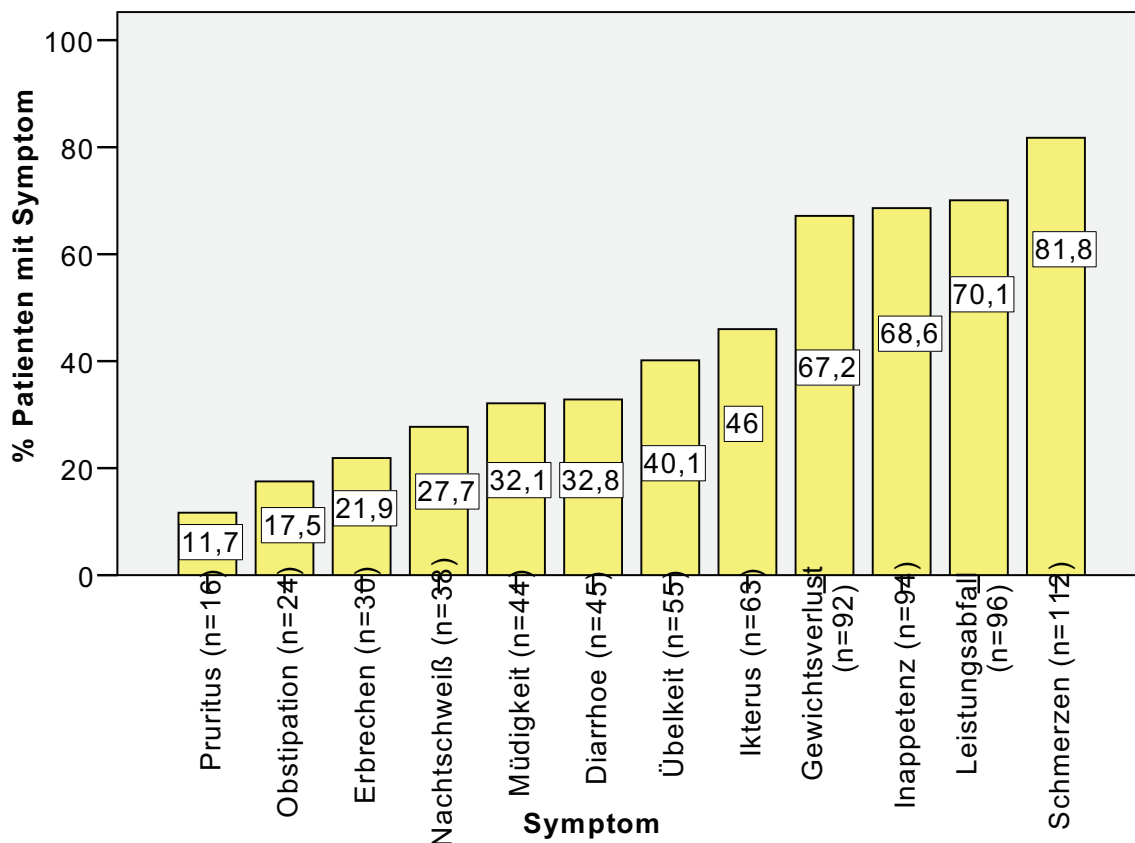


Abb. 3.7 prozentuale Häufigkeit ausgewählter Symptome bei Patienten der Studiengruppe

Die Patienten mit positiver Schmerzanamnese wurden zusätzlich noch nach Schmerzbeginn, Schmerzart und Schmerzlokalisierung gefragt. Die Ergebnisse dieser Befragung gehen aus den Abbildungen 3.8. bis 3.10. hervor.

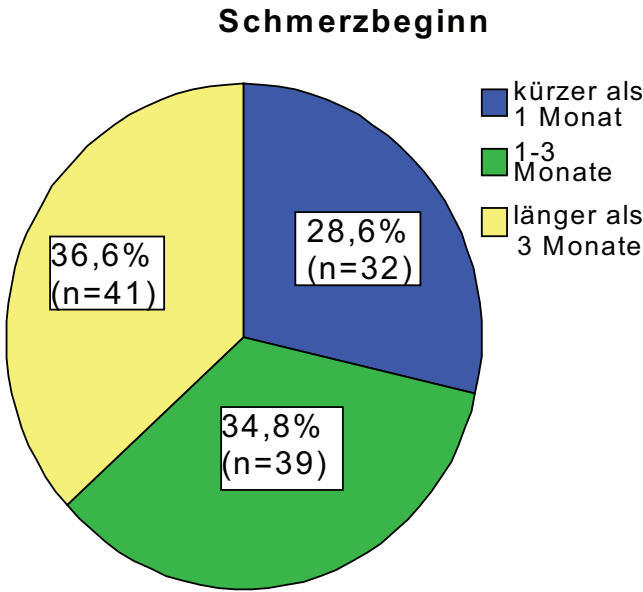


Abb. 3.8 Schmerzdauer vor ED

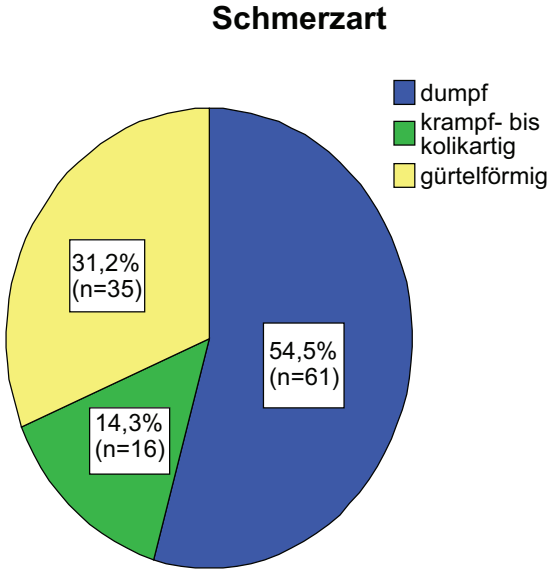


Abb. 3.9 Schmerzqualität bei Patienten der Studiengruppe

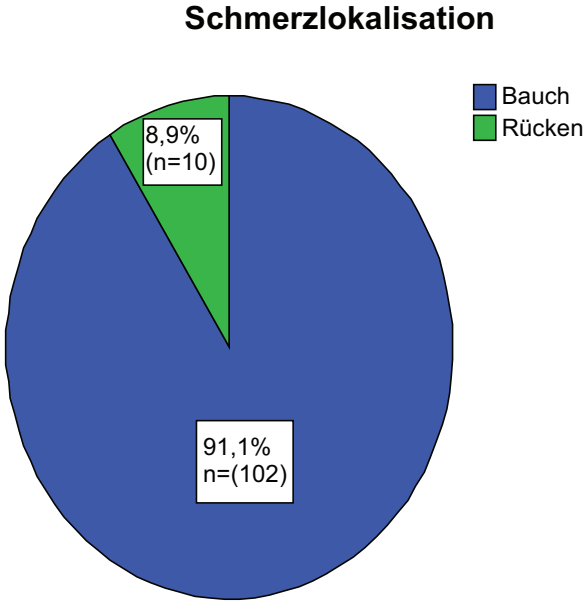


Abb. 3.10 Schmerzlokalisierung bei Pankreaskarzinom

Weiterhin wurde für alle o.g. Symptome geprüft, ob das Vorhandensein oder Fehlen eventuell einen Einfluss auf die Überlebensdauer bei Patienten mit Pankreaskarzinom hat. Die Prüfung blieb für Pruritus, Obstipation, Erbrechen, Nachtschweiß, Müdigkeit, Diarrhoe, Übelkeit, Ikterus und Gewichtsverlust ergebnislos. Bei diesen Symptomen gibt es in der vorliegenden Studiengruppe also keinen Zusammenhang zwischen Symptom und Überlebenszeit.

Für die Symptome Inappetenz und Leistungsabfall, sowie für die Schmerzart konnten jedoch signifikante Zusammenhänge ermittelt werden.

So überleben Patienten mit krampf- bis kolikartigen Schmerzen signifikant länger als Patienten mit dumpfen ($p=0,024$) oder gürtelförmigen ($p=0,048$) Schmerzen. Die zugehörigen mittleren Überlebenszeiten sowie die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier finden sich in Tabelle 3.4. und in Abbildung 3.11.

Für die Schmerzlokalisierung konnte kein signifikanter Zusammenhang gesichert werden. Die Patienten mit Schmerzen im Bereich des Rückens ($n=10$) überlebten durchschnittlich 7,4 Monate. Patienten, die Schmerzen im Bereich des Abdomens angaben ($n=102$) überlebten durchschnittlich 13,35 Monate. Dieser Unterschied ist mit $p=0,149$ nicht signifikant.

Tab. 3.4. Mittelwerte und Standardabweichungen für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Schmerzart

Schmerzart	n	Mittelwert (Monate)	Standardabweichung (Monate)
dumpf	61	10,9	1,7
krampf- bis kolikartig	16	20,8	4,3
gürtelförmig	35	11,6	2,0
Gesamt	112	12,8	1,4

Überlebensfunktionen

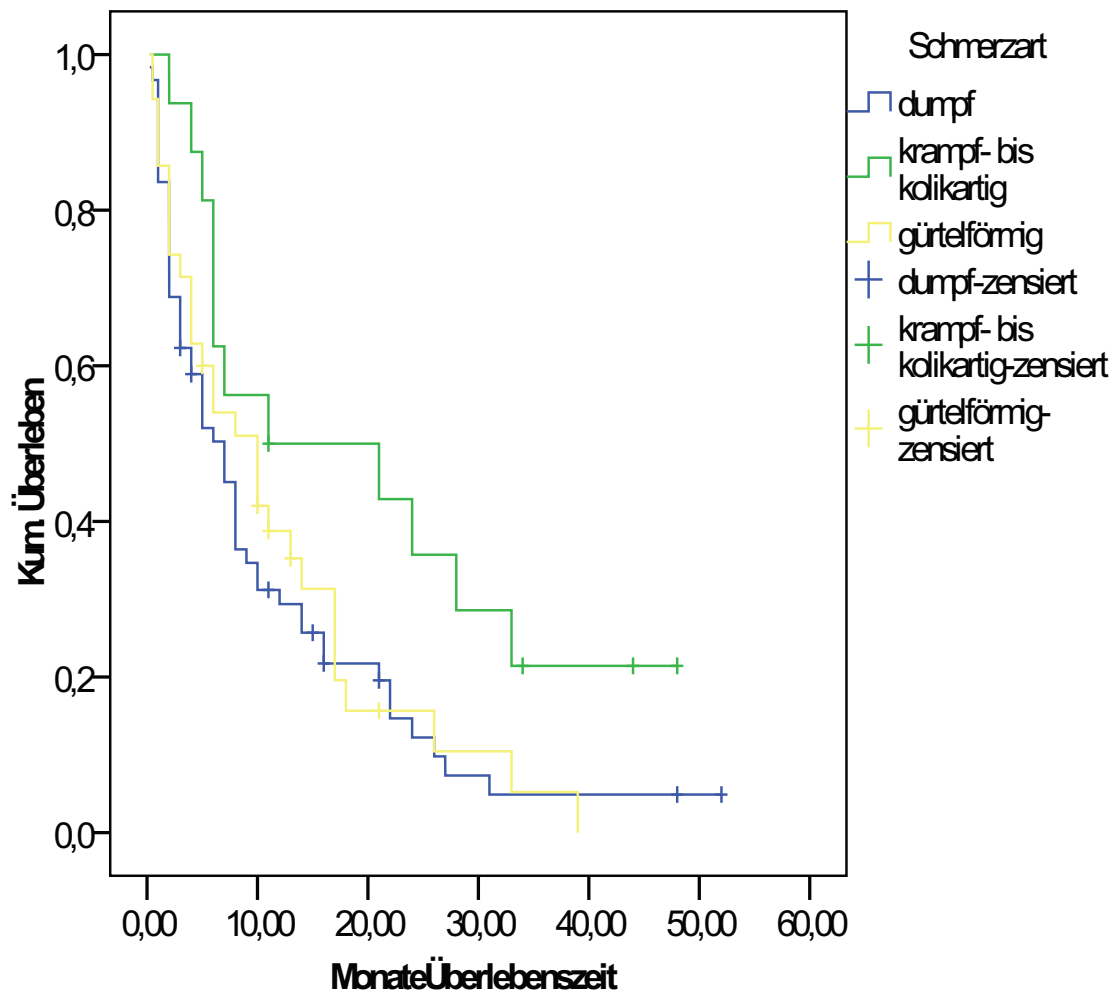


Abb. 3.11 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Schmerzart

Ein weiterer Zusammenhang wurde für das Symptom Inappetenz gefunden. So überleben Patienten mit Inappetenz sehr signifikant kürzer ($p=0,007$) als Patienten mit gutem Appetit. Die zugehörigen mittleren Überlebenszeiten sowie die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier finden sich in Tabelle 3.5. und in Abbildung 3.12.

Tab. 3.5. Mittelwerte und Standardabweichungen für die Überlebenszeit bezogen auf die Existenz des Symptoms Inappetenz

Inappetenz	n	Mittelwert (Monate)	Standardfehler (Monate)
Ja	94	9,9	1,0
Nein	43	17,8	2,6
Gesamt	137	12,8	1,2

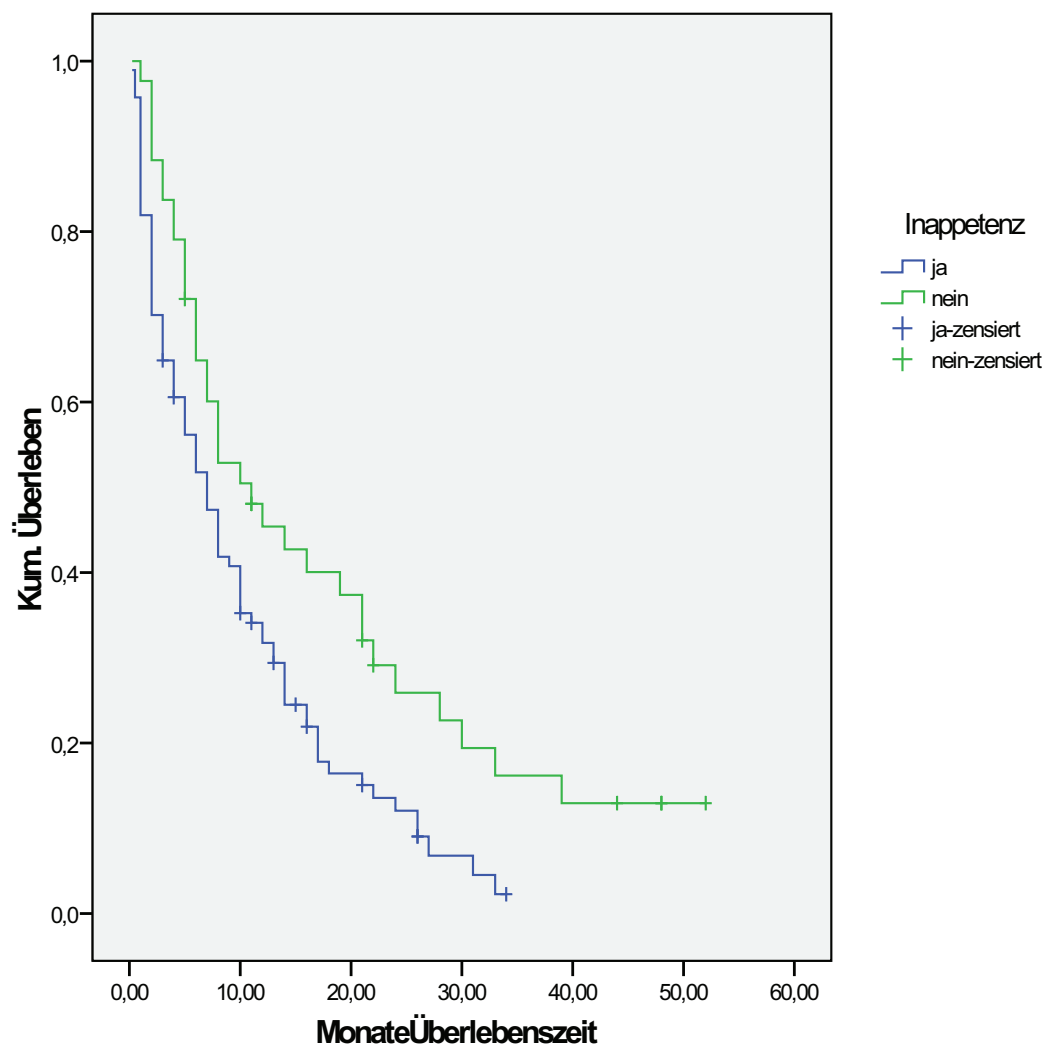


Abb. 3.12 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Symptom Inappetenz

Ebenso konnte ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen dem Symptom Leistungsabfall und der Überlebenszeit ermittelt werden. So überleben Patienten mit Leistungsabfall durchschnittlich 9,5 Monate, während Patienten, die nicht über Leistungsabfall klagen, durchschnittlich 19,9 Monate überleben. Die entsprechenden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zeigt Abbildung 3.13.

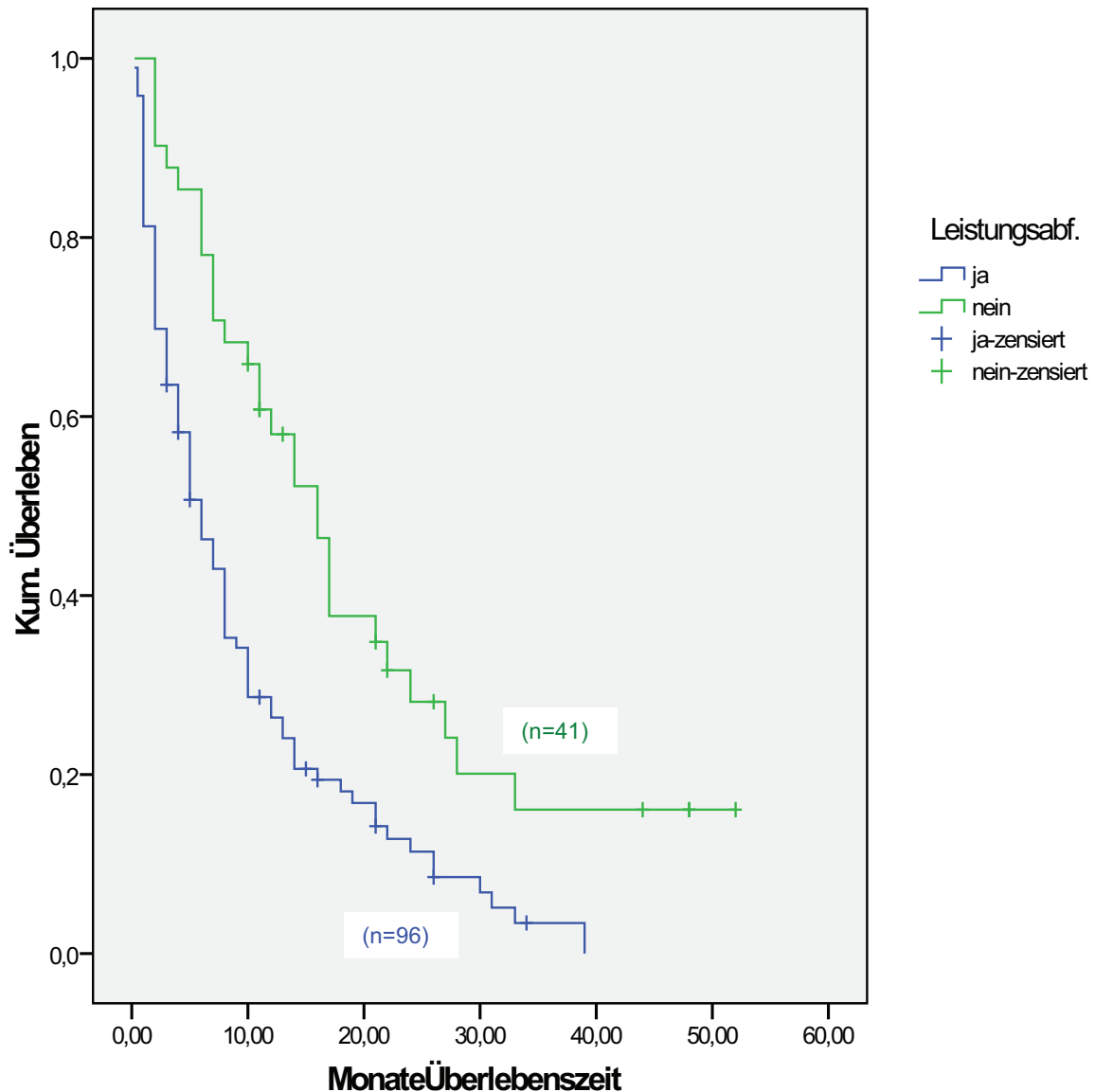


Abb. 3.13 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Symptom Leistungsabfall

3.5 Lebensgewohnheiten

3.5.1 Alkohol

Nach der Alkoholanamnese befragt, gaben 76,6 % der Patienten keinen oder nur gelegentlichen Alkoholkonsum an. 23,4% der Patienten gaben regelmäßigen Alkoholkonsum an – entweder in der Vergangenheit oder aber auch aktuell. Diesen Sachverhalt stellt Abbildung 3.14. dar.

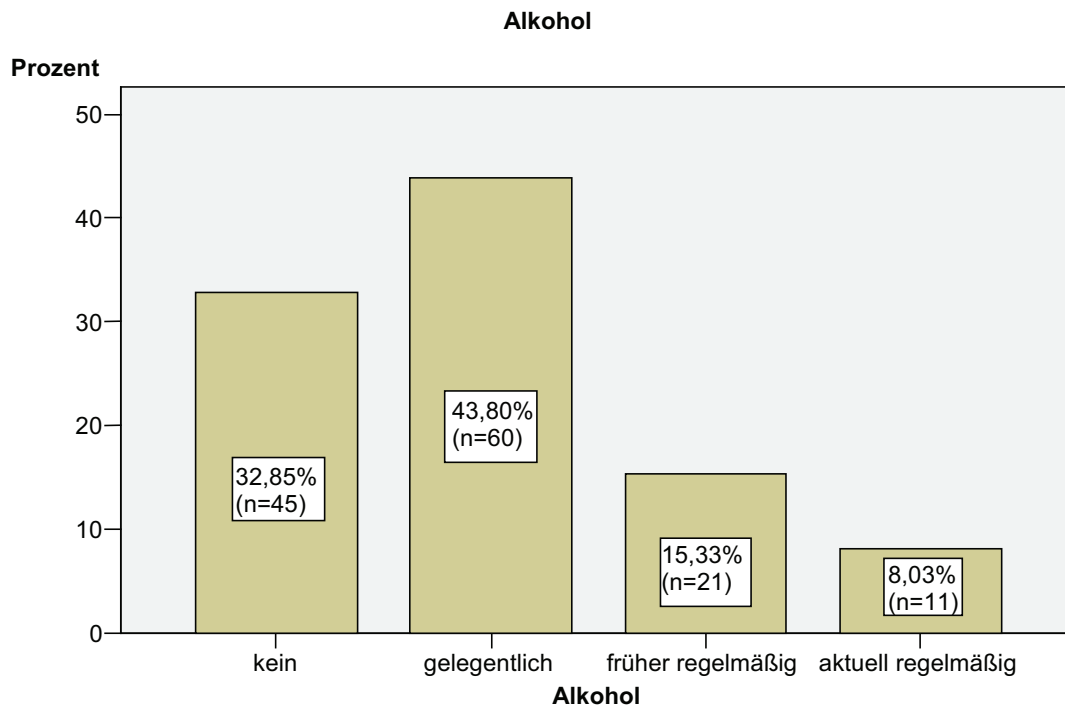


Abb. 3.14 Alkoholanamnese der Patienten der Studiengruppe

Für den Alkoholkonsum konnte in dieser Studiengruppe weder ein signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsalter, noch auf die Überlebensdauer nachgewiesen werden.

3.5.2 Nikotin

Von den Patienten der Studiengruppe hatten 54% eine positive Raucheranamnese, entweder als aktiver (17,5%) oder als ehemaliger (36,5%) Raucher. 46% der Studiengruppe haben nie geraucht. Von den Patienten mit positiver Raucheranamnese haben fast zwei Drittel (66,2%) mehr als 10 pack years geraucht. 16,2% haben 6-10 pack years geraucht und 17,6% kommen auf maximal 5 pack years. Diese Sachverhalte sind in den Kreisdiagrammen der Abbildungen 3.15. und 3.16. dargestellt.

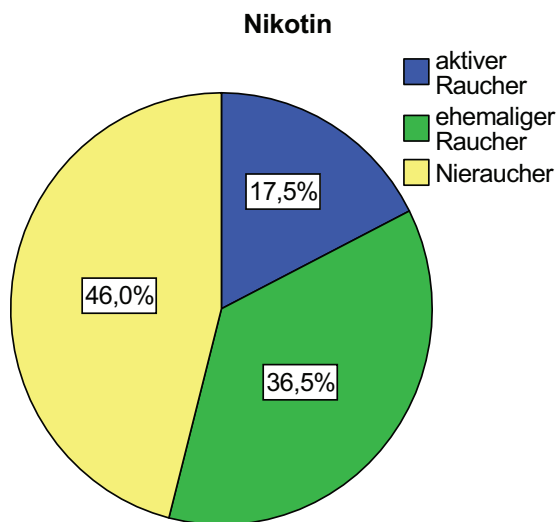


Abb. 3.15 Raucheranamnese der Patienten der Studiengruppe

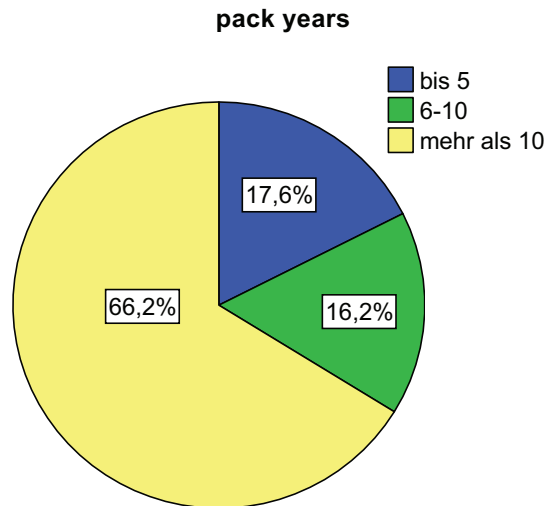


Abb. 3.16 Anzahl pack years bei positiver Raucheranamnese

Für die Raucheranamnese konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter bei Erstdiagnose festgestellt werden. Patienten mit positiver Raucheranamnese erkranken signifikant früher am Pankreaskarzinom, als Patienten, die nie geraucht haben. Dies gilt sowohl für ehemalige Raucher, als auch für aktive Raucher, auch wenn das Signifikanzniveau im Vergleich zum Nieraucher für ehemalige Raucher etwas geringer ausfällt ($p=0,031$) als für aktive Raucher ($p<0,001$). Die durchschnittlichen Erkrankungsalter in Abhängigkeit von der Raucheranamnese sowie die entsprechenden Signifikanzniveaus sind aus den Tabellen 3.6. und 3.7. ersichtlich.

Tab. 3.6. Alter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Raucheranamnese

Nikotin		n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
aktiver Raucher	Alter bei ED	24	45	80	61,33	9,783
Ehemaliger Raucher	Alter bei ED	50	48	86	67,58	7,473
Nieraucher	Alter bei ED	63	46	94	71,22	9,394

Tab. 3.7. Mehrfachvergleiche der Mittelwerte aus Tabelle 3.6.

(I) Nikotin	(J) Nikotin	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
aktiver Raucher	ehemaliger Raucher	-6,247(*)	2,189	0,005
	Nieraucher	-9,889(*)	2,114	<0,001
Ehemaliger Raucher	aktiver Raucher	6,247(*)	2,189	0,005
	Nieraucher	-3,642(*)	1,669	0,031
Nieraucher	aktiver Raucher	9,889(*)	2,114	<0,001
	ehemaliger Raucher	3,642(*)	1,669	0,031

* Die Differenz der Mittelwerte ist mindestens auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Bezogen auf die Rauchintensität konnte erst ab Rauchmengen von mehr als zehn pack years ein signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsalter festgestellt werden. Dies geht aus den Tabellen 3.8. und 3.9. hervor.

Tab. 3.8. Alter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Rauchintensität in pack years

pack years		n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Keine	Alter bei ED	63	46	94	71,22	9,394
bis 5	Alter bei ED	13	48	86	68,08	10,299
6-10	Alter bei ED	12	50	80	66,75	7,497
mehr als 10	Alter bei ED	49	45	81	64,59	8,580

Tab. 3.9. Mehrfachvergleiche der Mittelwerte aus Tabelle 3.8.

(I) pack years	(J) pack years	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
Keine	bis 5	3,145	2,757	0,256
	6-10	4,472	2,851	0,119
	mehr als 10	6,630(*)	1,724	<0,001
bis 5	Keine	-3,145	2,757	0,256
	6-10	1,327	3,623	0,715
	mehr als 10	3,485	2,824	0,219
6-10	Keine	-4,472	2,851	0,119
	bis 5	-1,327	3,623	0,715
	mehr als 10	2,158	2,915	0,460
mehr als 10	Keine	-6,630(*)	1,724	<0,001
	bis 5	-3,485	2,824	0,219
	6-10	-2,158	2,915	0,460

* Die Differenz der Mittelwerte ist mindestens auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Bei der Berechnung der durchschnittlichen Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Raucheranamnese zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der aktiven Raucher gegenüber den ehemaligen und den Nierauchern. So überlebten die aktiven Raucher mit durchschnittlich 18,4 Monaten signifikant länger als Nieraucher (durchschnittliche Überlebenszeit 11,5 Monate und $p=0,013$) und ehemalige Raucher (durchschnittliche Überlebenszeit 11,2 Monate und $p=0,017$). Die entsprechenden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zeigt die Abbildung 3.17.

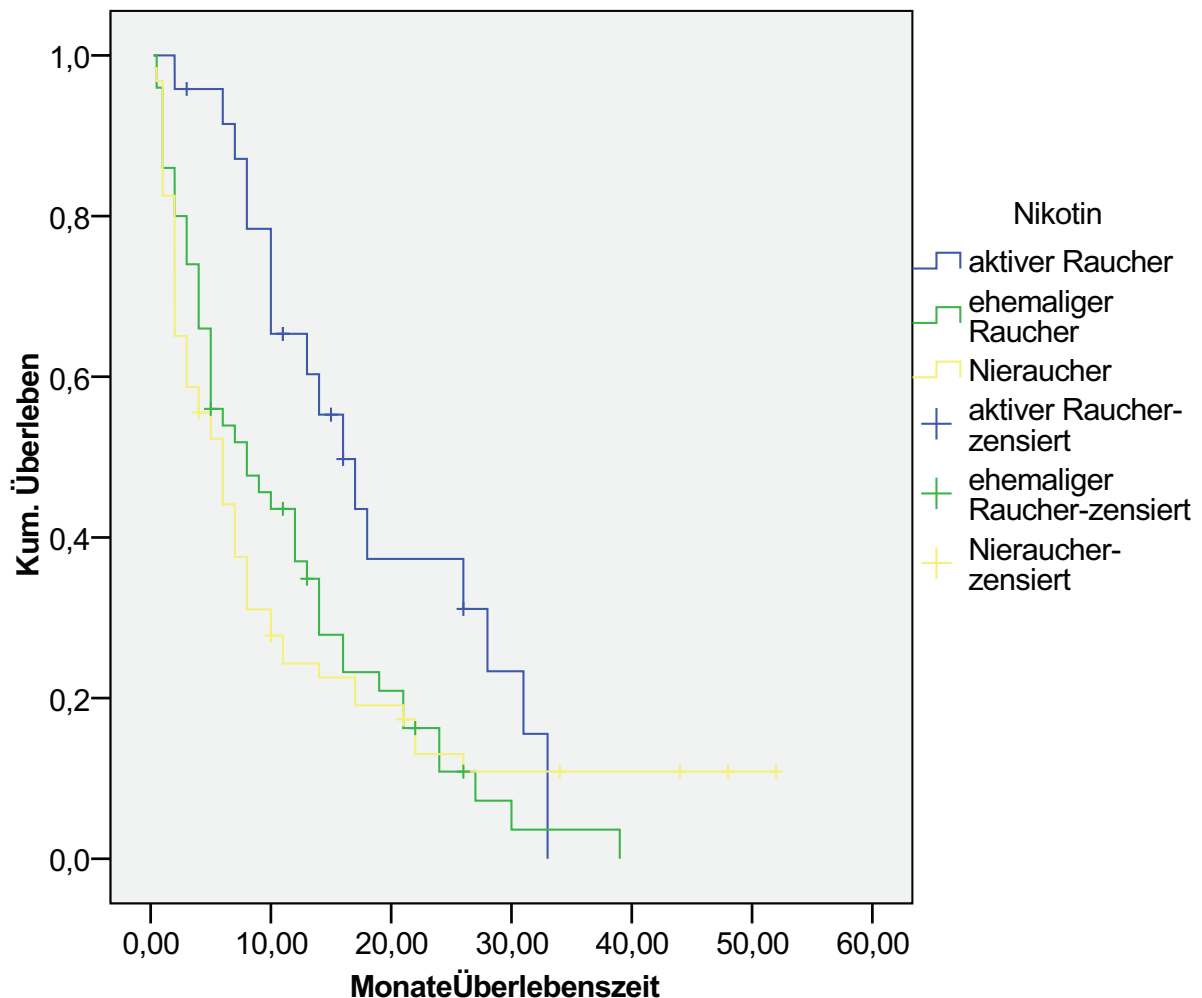


Abb. 3.17 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Raucherstatus

3.6 BMI und Adipositas

Der durchschnittliche BMI der Patienten der Studiengruppe lag bei $25,4 \text{ kg/m}^2$ mit einem Minimum bei $16,4 \text{ kg/m}^2$ und einem Maximalwert von $41,5 \text{ kg/m}^2$. Die Verteilung der BMI-Werte auf die einzelnen, klinisch üblichen Adipositasgrade (siehe auch Punkt 2.3 dieser Arbeit) ist aus der Abbildung 3.18 ersichtlich.

Für den Faktor BMI bzw. Grad der Adipositas konnte in dieser Studiengruppe weder ein signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsalter noch auf die Überlebenszeit gefunden werden.

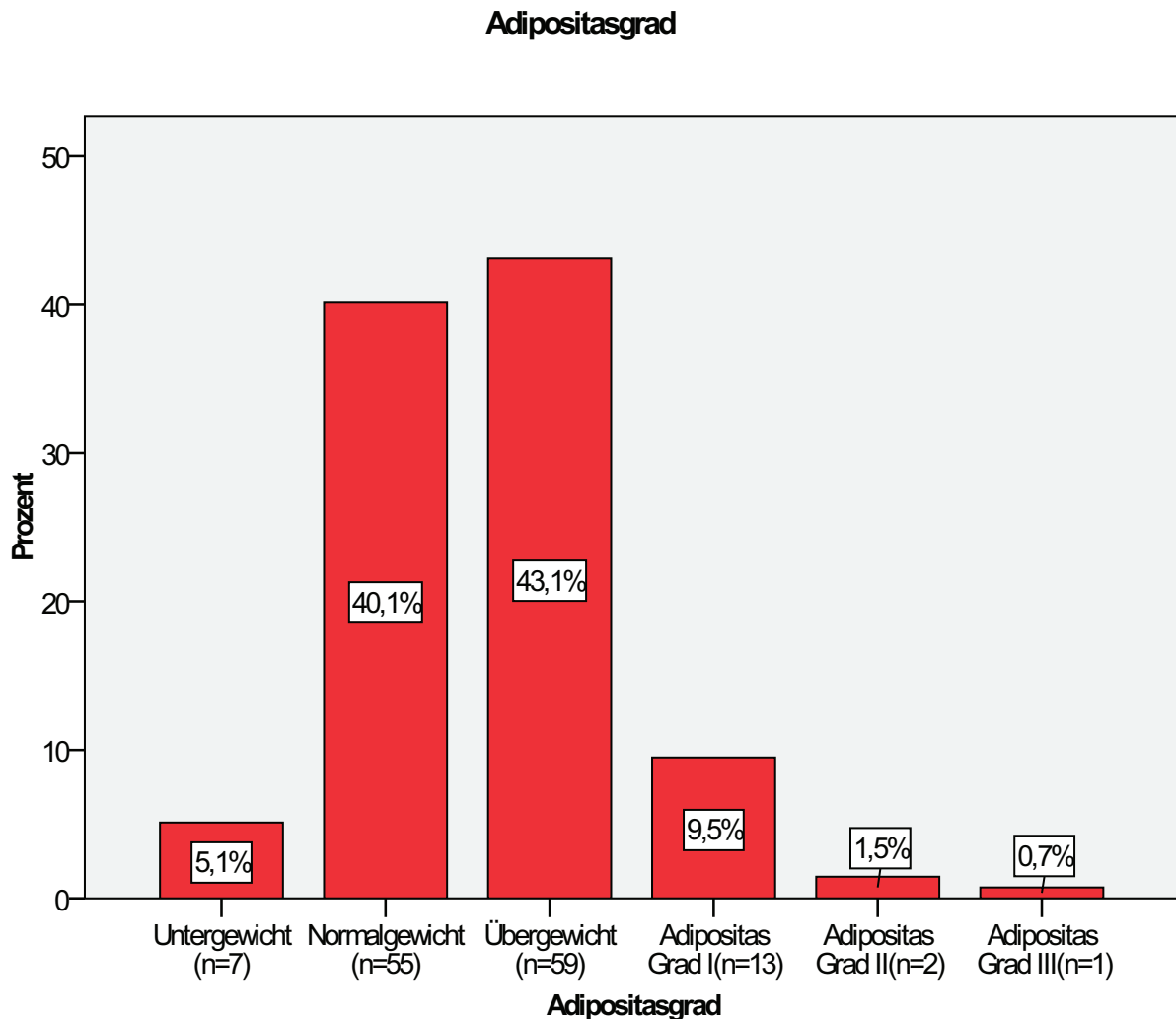


Abb. 3.18 Adipositas bei Patienten der Studiengruppe

3.7 Lokalisation des Tumors

Von den 137 Patienten der Studiengruppe hatten 105 Patienten einen Tumor im Bereich des Pankreaskopfes, 23 Patienten einen Tumor im Bereich des Pankreasschwanzes, drei Patienten einen Tumor im Bereich von Pankreaskopf und –schwanz und bei sechs Patienten wurde ein Tumor im Bereich des Pankreaskorpus nachgewiesen. Die prozentuale Verteilung der Tumorlokalisationen geht aus Abbildung 3.19. hervor.

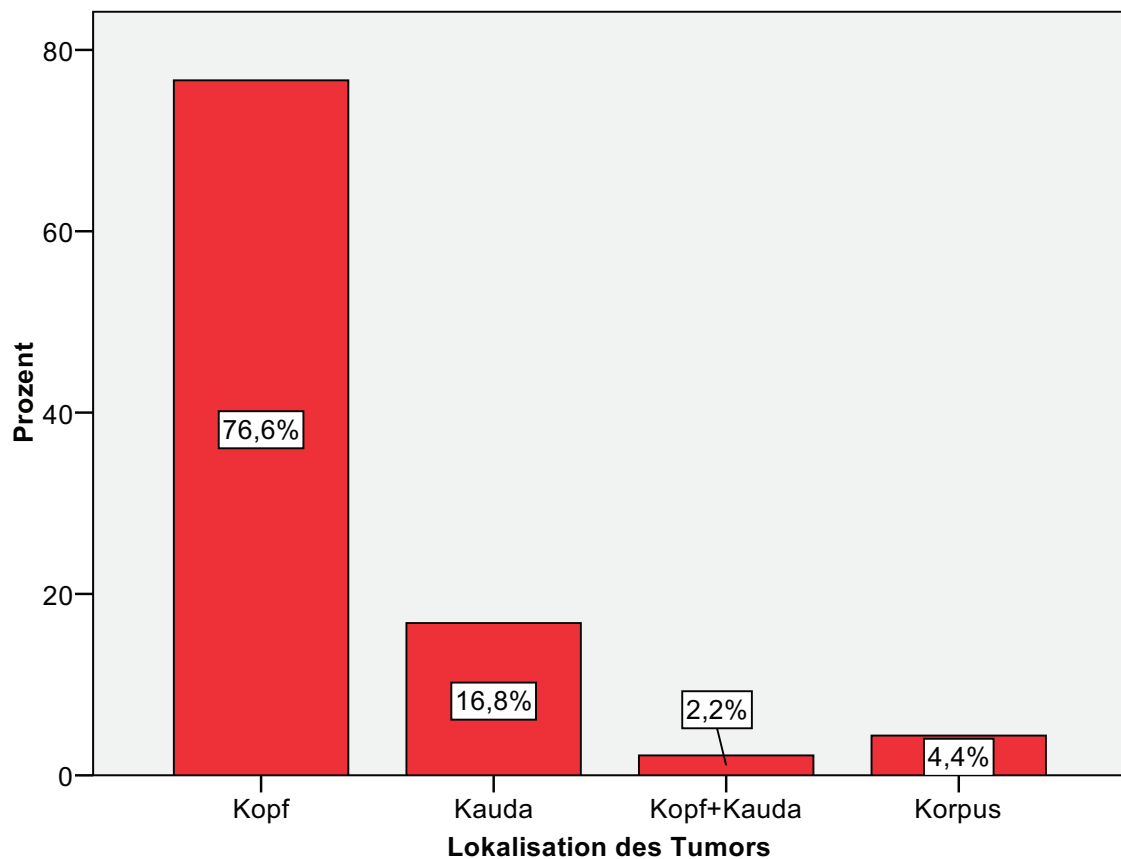


Abb. 3.19 Tumorlokalisierung im Pankreas bei Patienten der Studiengruppe

Bei der Berechnung der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier konnten signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung festgestellt werden. So überleben Patienten mit Tumoren im Bereich des Pankreasschwanzes signifikant bzw. sehr signifikant kürzer als Patienten mit Tumoren im Bereich des Pankreaskorpus bzw. des Pankreaskopfes. Weiterhin überleben Patienten mit Tumoren im Bereich des Pankreaskorpus signifikant länger als Patienten mit Tumoren im Bereich von Pankreaskopf und –schwanz. Die mittleren Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung, die Signifikanzwerte sowie die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier sind in den Tabellen 3.10. und 3.11. sowie in der Abbildung 3.20. dargestellt.

Tab. 3.10. Mittlere Überlebenszeiten und Standardabweichungen in Monaten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung im Pankreas

Tumorlokalisierung	n	Mittelwert	Standardfehler
Kopf	105	13,721	1,430
Kauda	23	6,761	1,528
Kopf+Kauda	3	5,000	1,528
Korpus	6	23,833	7,193

Tab. 3.11. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.10.

Tumor-lokalisierung.		Kopf	Kauda	Kopf+Kauda	Korpus
		Sig.	Sig.	Sig.	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Kopf		0,007	0,138	0,197
	Kauda	0,007		0,722	0,016
	Kopf+Kauda	0,138	0,722		0,028
	Korpus	0,197	0,016	0,028	

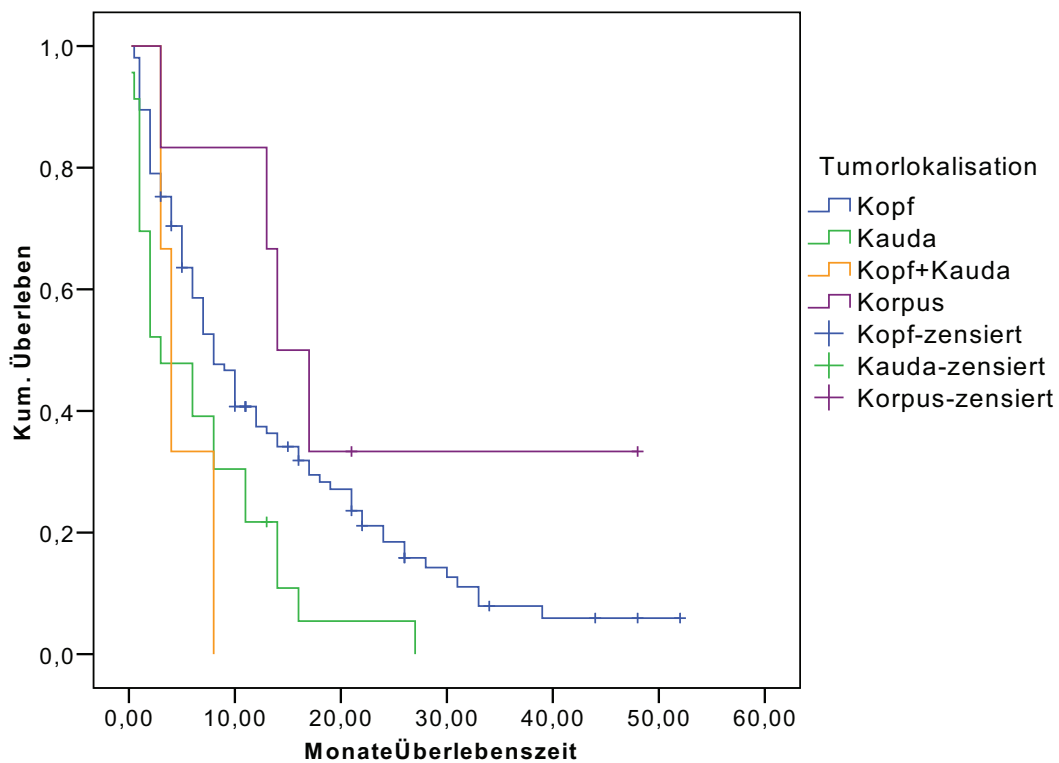


Abb. 3.20 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Pankreas

3.8 CA 19-9 Wert

Von den 137 Patienten waren bei 67 Patienten der Studiengruppe CA 19-9 Werte, die vor Therapiebeginn erhoben wurden, nachvollziehbar. Der durchschnittliche CA 19-9 Wert bei diesen Patienten lag bei 6385 U/ml. Der durchschnittliche Wert mit Minimal- und Maximalwert, sowie die prozentuale Verteilung der Werte in die drei Gruppen Normbereich, bis 300 U/ml und größer 300 U/ml geht aus der Tabelle 3.12. und der Abbildung 3.21. hervor.

Tab. 3.12. Mittelwert, Minimum und Maximum der CA 19-9 Werte der Patienten der Studiengruppe

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
CA 19-9 Wert (U/ml)	0,60	163.632	6.385	22.158

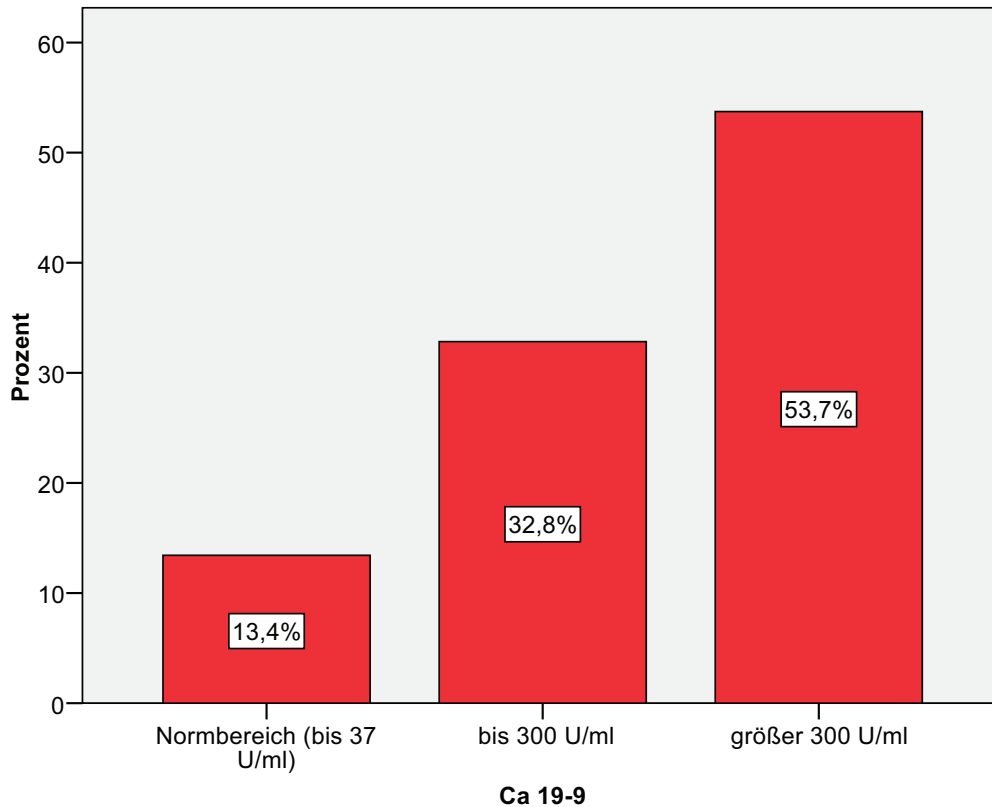


Abb. 3.21 prozentuale Verteilung der CA 19-9 Werte der Patienten der Studiengruppe

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier erbrachte signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Höhe der CA 19-9 Werte. So überleben Patienten mit CA 19-9 Werten von mehr als 300 U/ml mit durchschnittlich 9,8 Monaten signifikant bzw. sehr signifikant kürzer als Patienten mit CA 19-9 Werten bis 300 U/ml bzw. CA 19-9 Werten im Normbereich. Die Mittelwerte der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom CA 19-9 Wert, die entsprechenden Signifikanzwerte sowie die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier gehen aus den Tabellen 3.13. und 3.14. sowie der Abbildung 3.22. hervor.

Tab. 3.13. Mittlere Überlebenszeiten in Monaten in Abhängigkeit vom CA 19-9 Wert

Ca 19-9	n	Mittelwert	Standardfehler
Normbereich	9	29,533	6,739
bis 300 U/ml	22	17,907	3,181
größer 300 U/ml	36	9,804	1,643

Tab. 3.14. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.13.

Ca 19-9		Normbereich	bis 300 U/ml	größer 300 U/ml
		Sig.	Sig.	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	Normbereich		0,188	0,006
	bis 300 U/ml	0,188		0,021
	größer 300 U/ml	0,006	0,021	

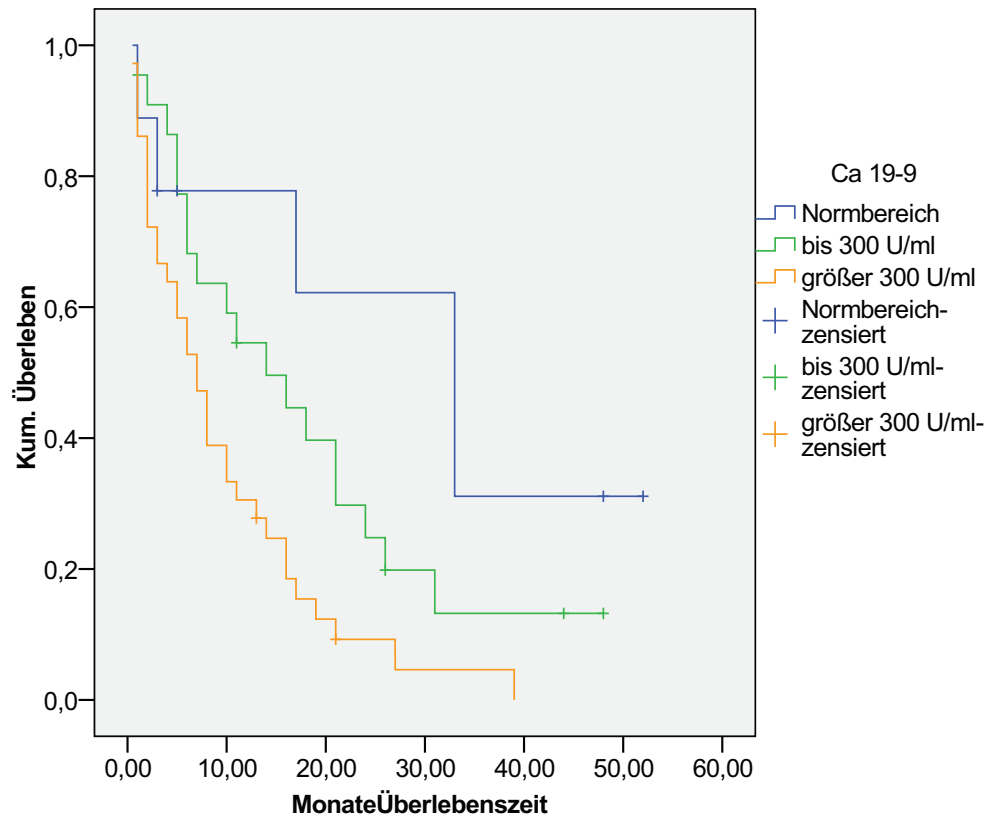


Abb. 3.22 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit vom CA 19-9 Wert

3.9 TNM-Status

3.9.1 Tumorstadium

Lediglich vier der 137 Patienten hatten einen Tumor im Stadium T1 oder T2. Dies entspricht nur drei Prozent der gesamten Studiengruppe. Die restlichen 133 Patienten hatten Tumoren, die sich bereits im Stadium T3 oder T4 befanden, wobei die T4-Tumoren mit 51,1% (entspricht 70 Patienten) den größten Teil ausmachten. Die prozentuale Verteilung der T-Stadien geht aus Abbildung 3.23. hervor.

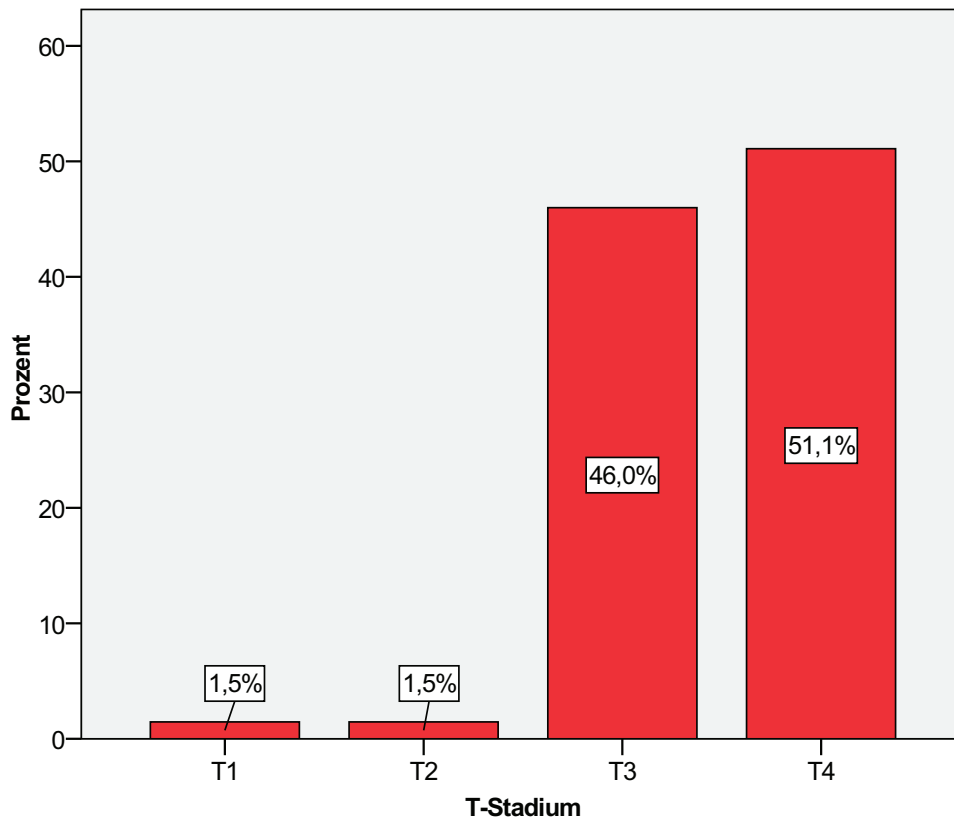


Abb. 3.23 Prozentuale Verteilung der Tumorstadien der Pankreaskarzinome in der Studiengruppe

Bei der Berechnung der Überlebenszeiten überlebten die Patienten mit T1-Tumoren mit im Mittel 28 Monaten am längsten, die Patienten mit T4-Tumoren mit im Mittel 7,7 Monaten am kürzesten. Damit überleben Patienten mit T4-Tumoren signifikant kürzer als Patienten mit T2- oder T3-Tumoren. Die mittleren Überlebenszeiten sowie die entsprechenden Signifikanzwerte bei paarweisem Vergleich dieser gehen aus den Tabellen 3.15. und 3.16. hervor. Die zugehörigen Überlebenskurven finden sich in Abbildung 3.24.

Tab. 3.15. Mittlere Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom T-Stadium

T	n	Mittelwert	Standardfehler
T1	2	28,000	14,142
T2	2	22,500	1,500
T3	63	17,453	2,171
T4	70	7,707	0,852

Tab. 3.16. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.15.

T	T1	T2	T3	T4
	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	T1		0,695	0,312
	T2	0,695		0,946
	T3	0,312	0,946	
	T4	0,060	0,049	<0,001

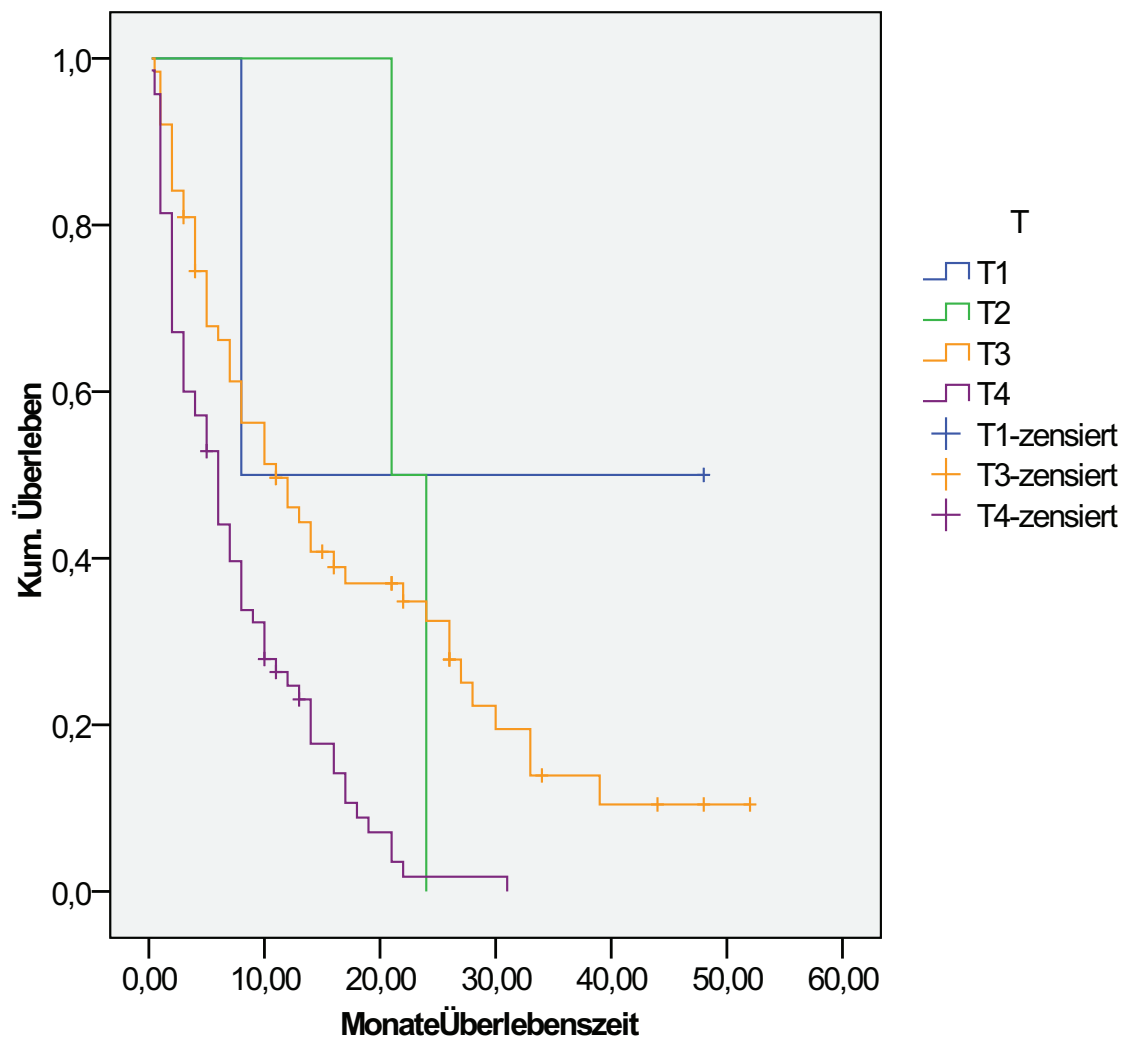


Abb. 3.24 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Tumorstadium

3.9.2 Lymphknotenstatus

Von den 137 Patienten der Studiengruppe war für 126 Patienten der Lymphknotenstatus bekannt. Von den 126 Patienten waren bei nur 20 Patienten noch keine Lymphknotenmetastasen (N0) nachweisbar. Die prozentuale Verteilung des Lymphknotenstatus ist in Abbildung 3.25. dargestellt.

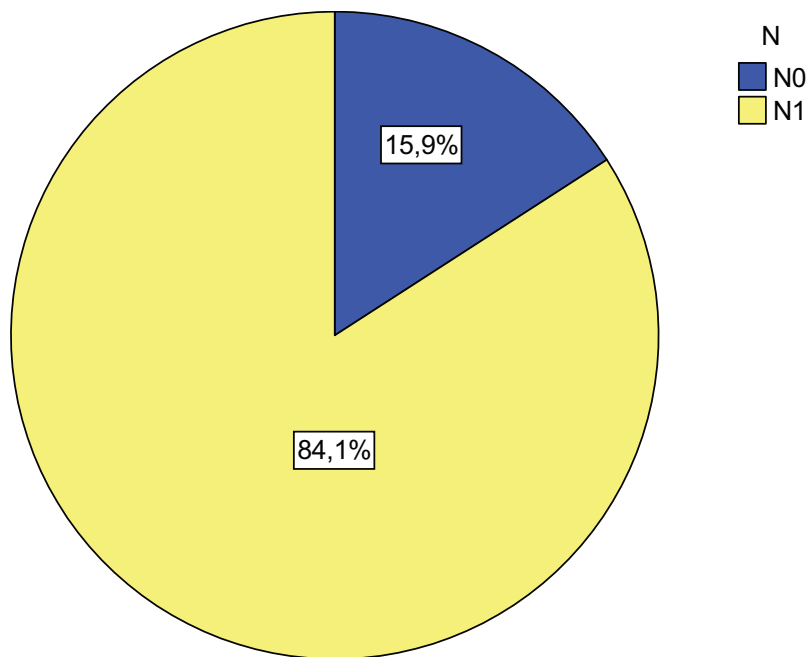


Abb. 3.25 Lymphknotenstatus bei Patienten der Studiengruppe

Bei der Berechnung der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier ergaben sich folgende Werte: Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0) überleben im Mittel 18,6 Monate, während Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1) im Mittel nur 12,1 Monate überleben. Dieser Unterschied ist mit $p=0,12$ jedoch nicht signifikant. Die mittleren Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus und die entsprechenden Signifikanzwerte bei paarweisem Vergleich sowie die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier sind in den Tabellen 3.17. und 3.18. sowie in Abbildung 3.26. dargestellt.

Tab. 3.17. Mittlere Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

N	n	Mittelwert	Standardfehler
N0	20	18,6	4,4
N1	106	12,1	1,1

Tab. 3.18. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.17.

	N	N0	N1
		Sig.	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	N0		0,121
	N1	0,121	

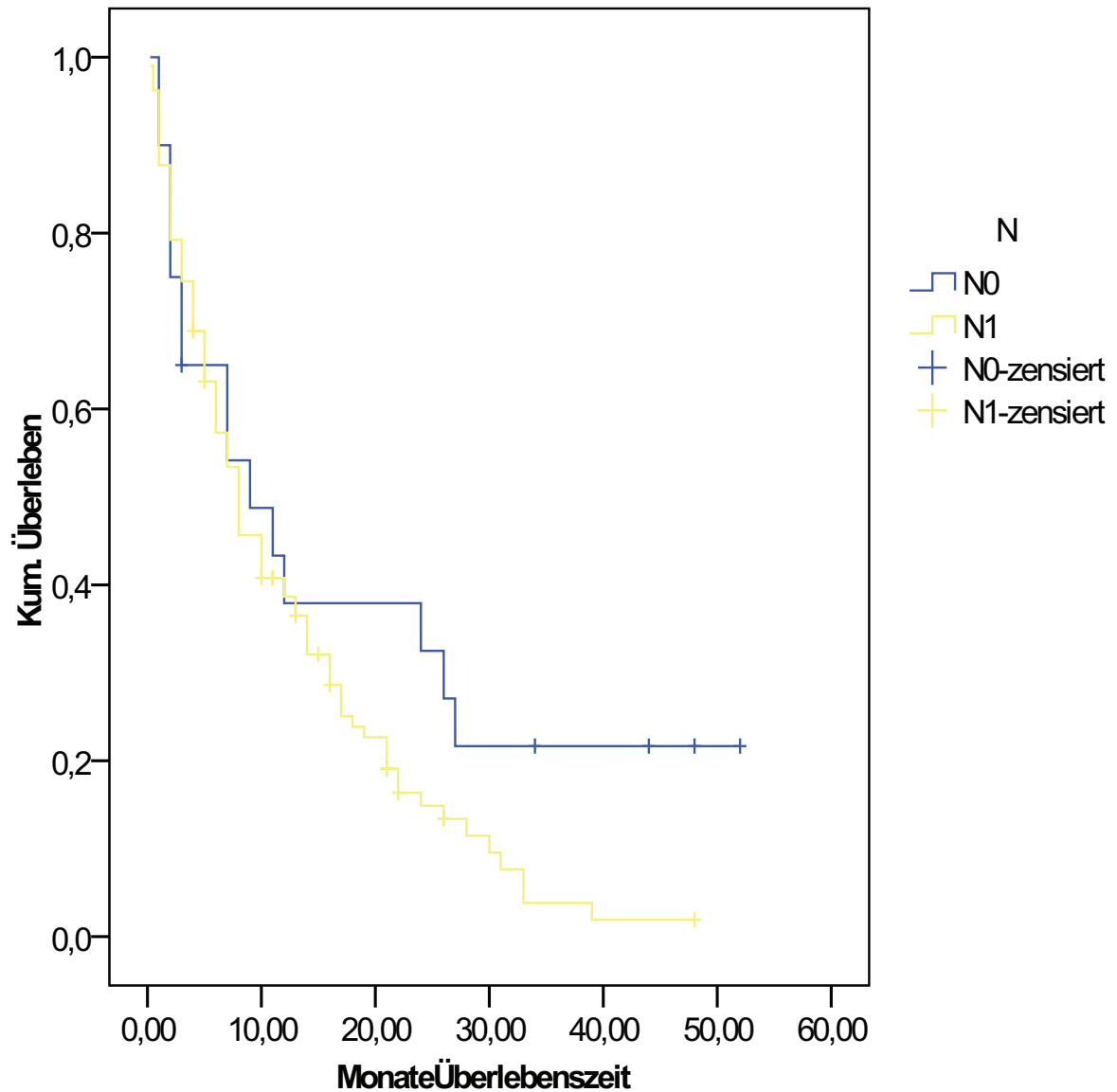


Abb. 3.26 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

3.9.3 Fernmetastasierung

Von den 137 Patienten der Studiengruppe war bei 125 Patienten bekannt, ob Fernmetastasen vorlagen oder nicht. Davon litten 64 Patienten unter Fernmetastasen, darunter v.a. Lebermetastasen und/oder Peritonealkarzinose, 61 Patienten wiesen noch keine Fernmetastasierung auf. Die prozentuale Verteilung geht aus Abbildung 3.27. hervor.

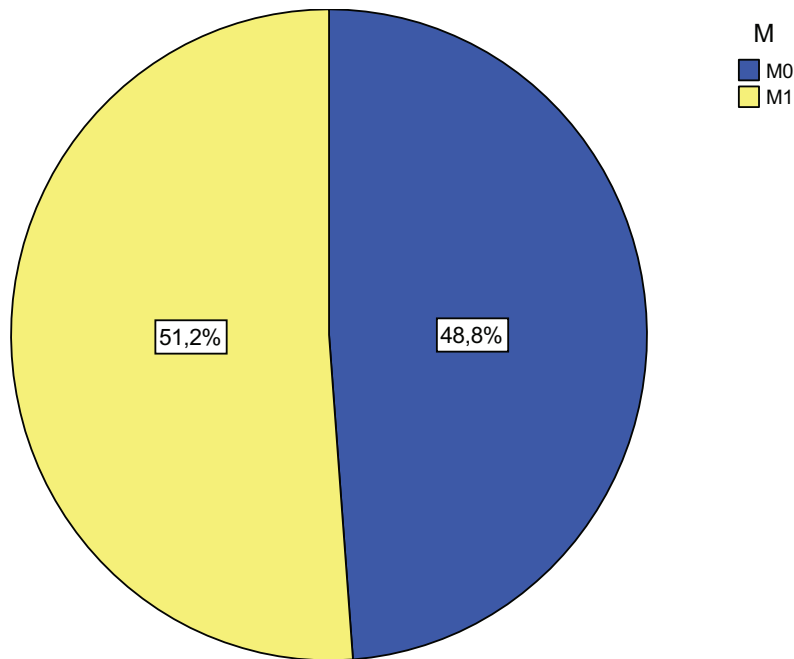


Abb. 3.27 Fernmetastasierung bei Patienten der Studiengruppe

Von den 64 Patienten, bei denen Metastasen nachgewiesen wurden, hatten 6 Patienten Metastasen gleich an mehreren Lokalisationen (das entspricht 9%). Die prozentuale Verteilung der Metastasierung mehrerer Lokalisationen sowie die absoluten Häufigkeiten aller Metastasen (auch Einzellokalisation) ist in den Abbildungen 3.27.1. und 3.27.2. ersichtlich.

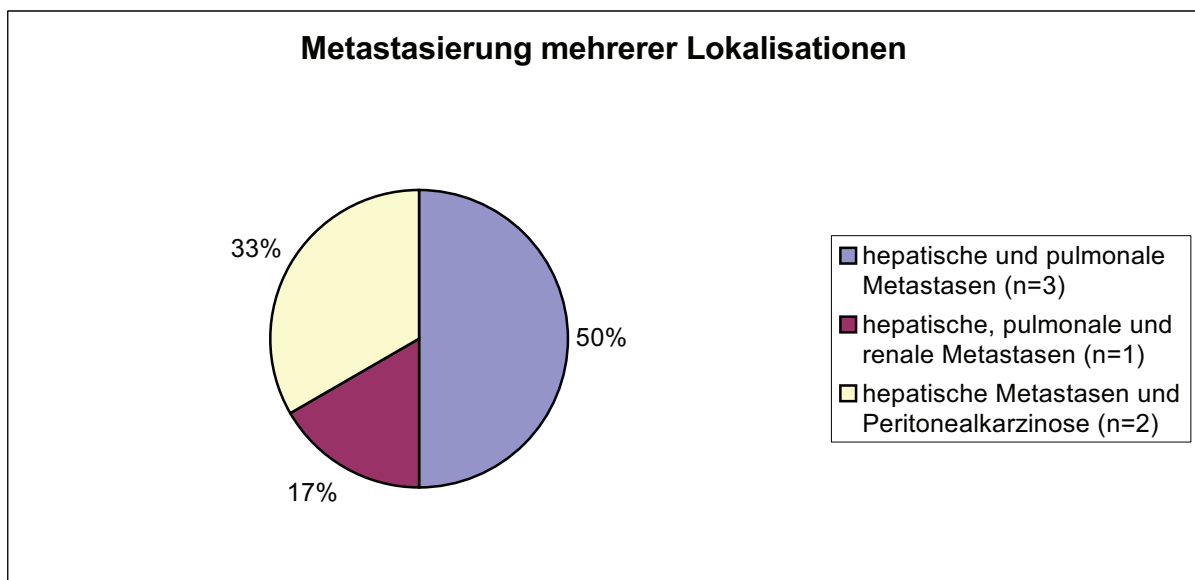


Abb. 3.27.1 prozentuale Verteilung der Metastasierung mehrerer Lokalisationen

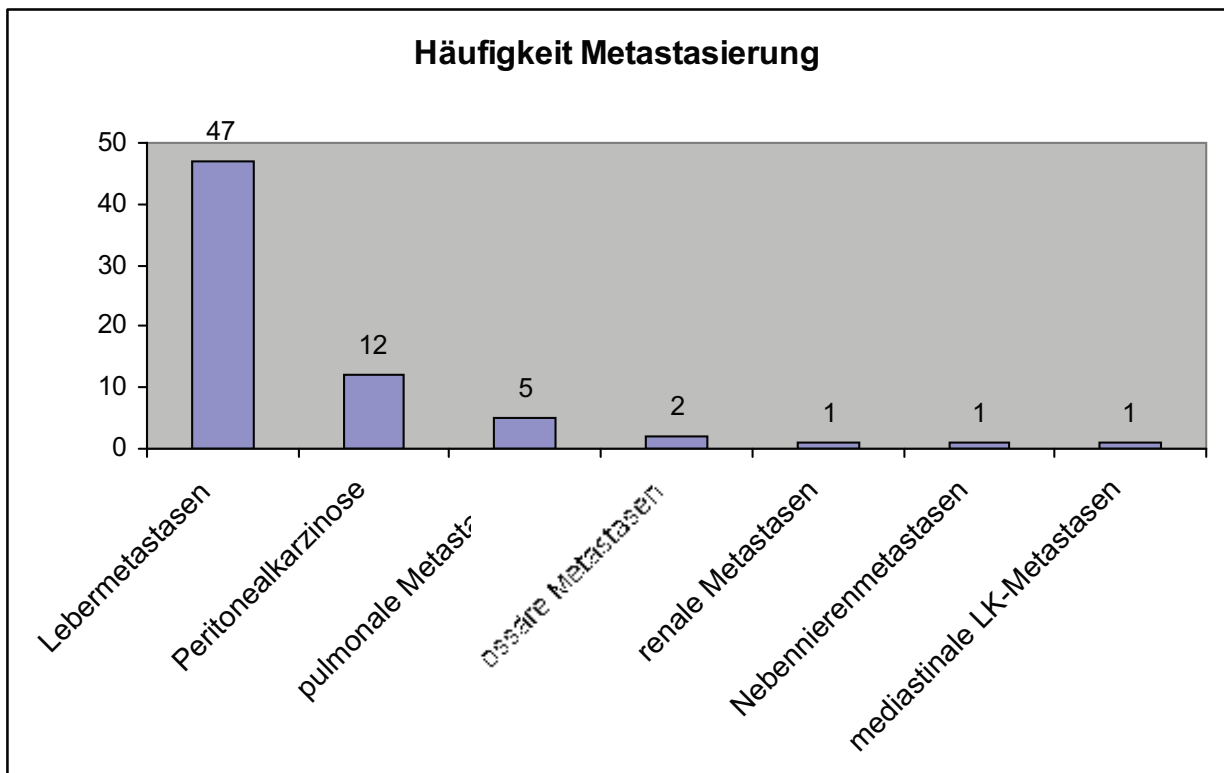


Abb. 3.27.2 absolute Häufigkeiten der Metastasierung bei Patienten der Studiengruppe

Bei der Berechnung der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier fand sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Fernmetastasierung und Überlebensdauer. So überlebten Patienten ohne Fernmetastasierung durchschnittlich 20,4 Monate, während Patienten mit Fernmetastasen nur noch durchschnittlich ein halbes Jahr überlebten. Die Mittelwerte der Überlebenszeiten und das entsprechende Signifikanzniveau zeigen die Tabellen 3.19. und 3.20. Die Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung sind in Abbildung 3.28. dargestellt.

Tab. 3.19. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung

M	n	Mittelwert	Standardfehler
M0	61	20,4	2,3
M1	64	5,9	0,7

Tab. 3.20. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.19.

	M	M0	M1
		Sig.	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	M0		<0,001
	M1	<0,001	

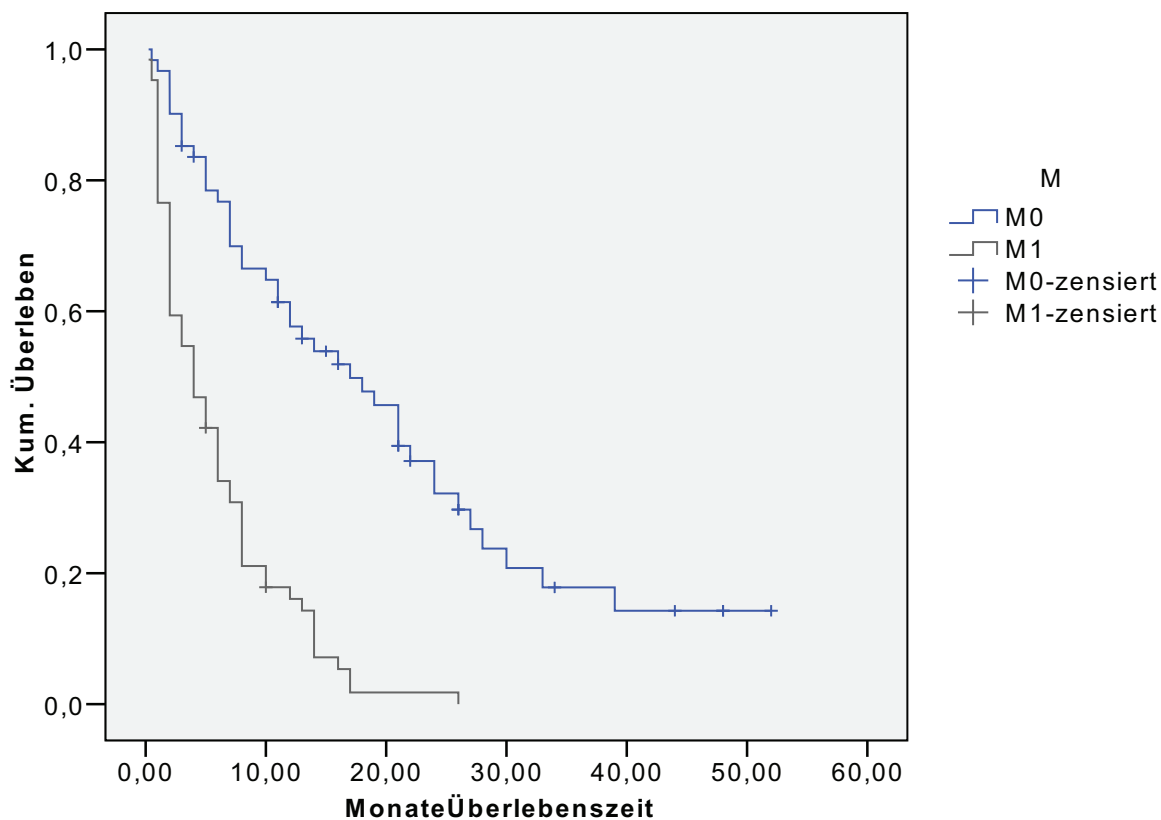


Abb. 3.28 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung

3.10 Operation

Von den 137 Patienten wurden 39 operiert, was einer OP-Rate von 28,5 % entspricht. Bei den Operationen handelte es sich in fast zwei Dritteln der Fälle (64,1 %) um pyloruserhaltende Operationen. Ca. 20 % der Operationen waren klassische Whipple-Ops, bei dem Rest der Fälle handelte es sich um Pankreaslinksresektionen. Die OP-Rate und die prozentuale Verteilung der einzelnen Operationsverfahren gehen aus den Abbildungen 3.29. und 3.30. hervor.

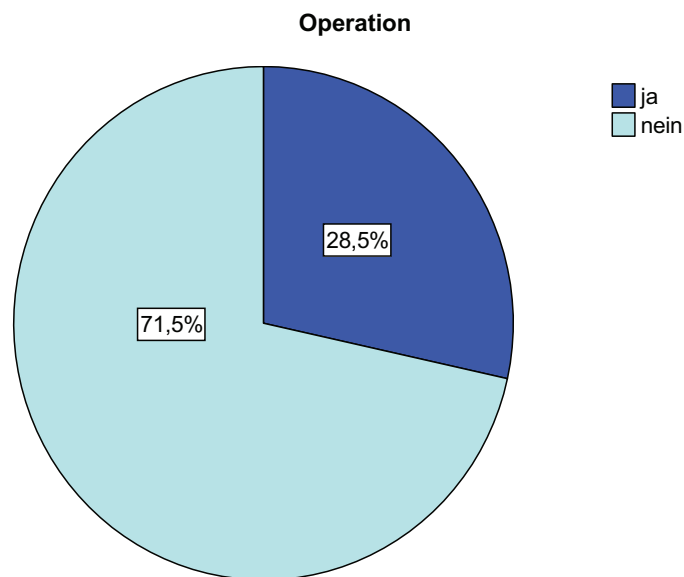


Abb. 3.29 Prozentualer Anteil operierter Patienten in der Studiengruppe

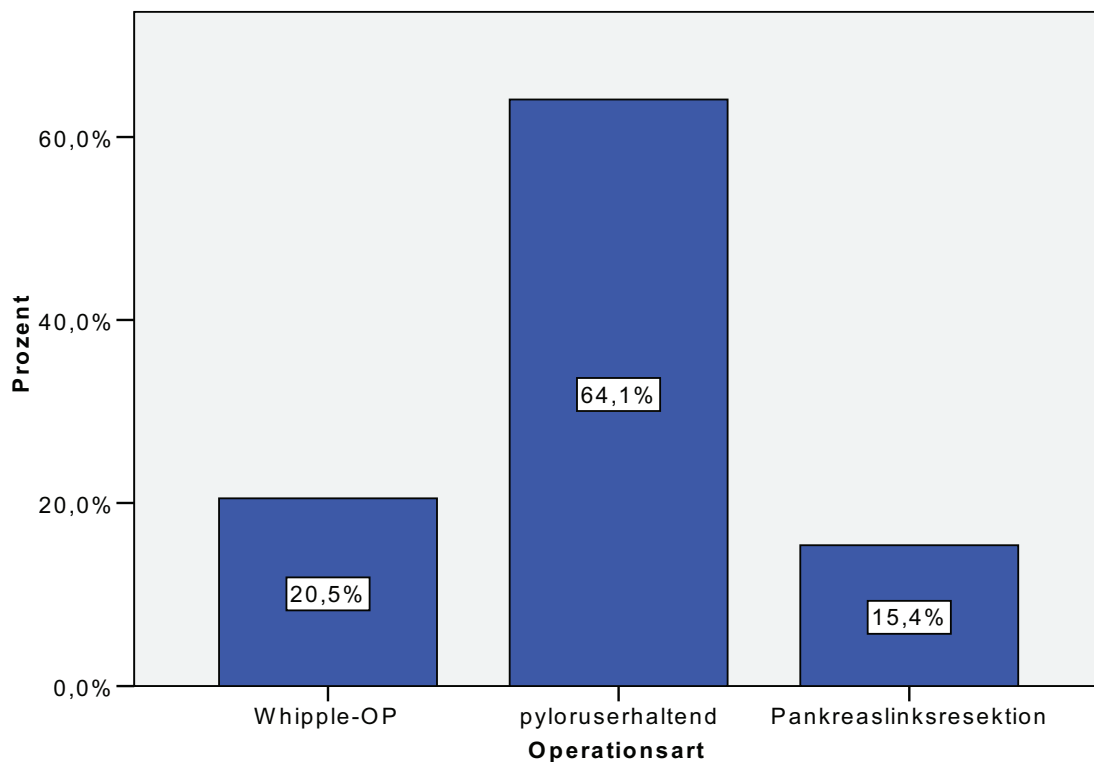


Abb. 3.30 prozentuale Häufigkeit der unterschiedlichen Operationsverfahren in der Studiengruppe

Bei der Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier konnte die Operation als hoch signifikant lebensverlängernder Faktor ($p < 0,001$) herausgestellt werden. So überleben operierte Patienten im Mittel 25,5 Monate, während nicht operierte Patienten nur eine durchschnittlich Überlebensdauer von 8,3 Monaten aufweisen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Operation sowie die

zugehörigen Überlebenskurven nach Kaplan-Meier sind in den Tabellen 3.21. sowie in der Abbildung 3.31. dargestellt.

Tab. 3.21. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Operation

Operation	n	Mittelwert	Standardfehler
ja	39	25,5	3,3
nein	98	8,3	0,9
Gesamt	137	12,8	1,2

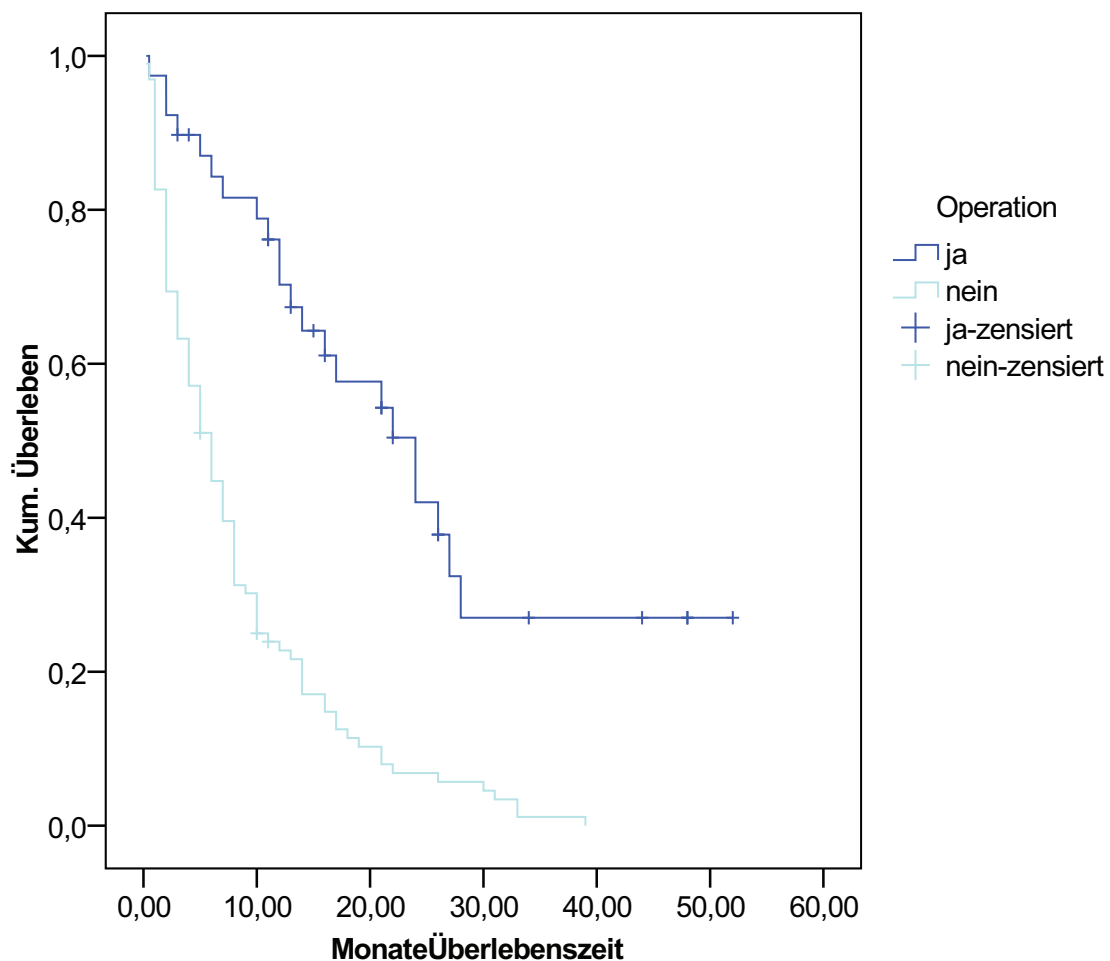


Abb. 3.31 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Operation

Auch die Art der Operation scheint Einfluss auf die Dauer des Überlebens zu haben. So überleben Patienten nach einer pyloruserhaltenden Operation hoch signifikant länger als Patienten nach einer klassischen Whipple-OP. Die mittleren Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Art der OP, die zugehörigen paarweisen Vergleiche sowie die entsprechenden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier sind in den Tabellen 3.22. und 3.23. sowie der Abbildung 3.32. dargestellt.

Tab. 3.22. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Operationsart

Operationsart	n	Mittelwert	Standardfehler
Whipple-OP	8	11,2	3,4
pyloruserhaltend	25	31,9	4,2
Pankreaslinksresektion	6	17,3	4,7

Tab. 3.23. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.22.

Operationsart		Whipple-OP	pyloruserhaltend	Pankreaslinksresektion
		Sig.	Sig.	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Whipple-OP		0,001	0,201
	pyloruserhaltend	0,001		0,164
	Pankreaslinksresektion	0,201	0,164	

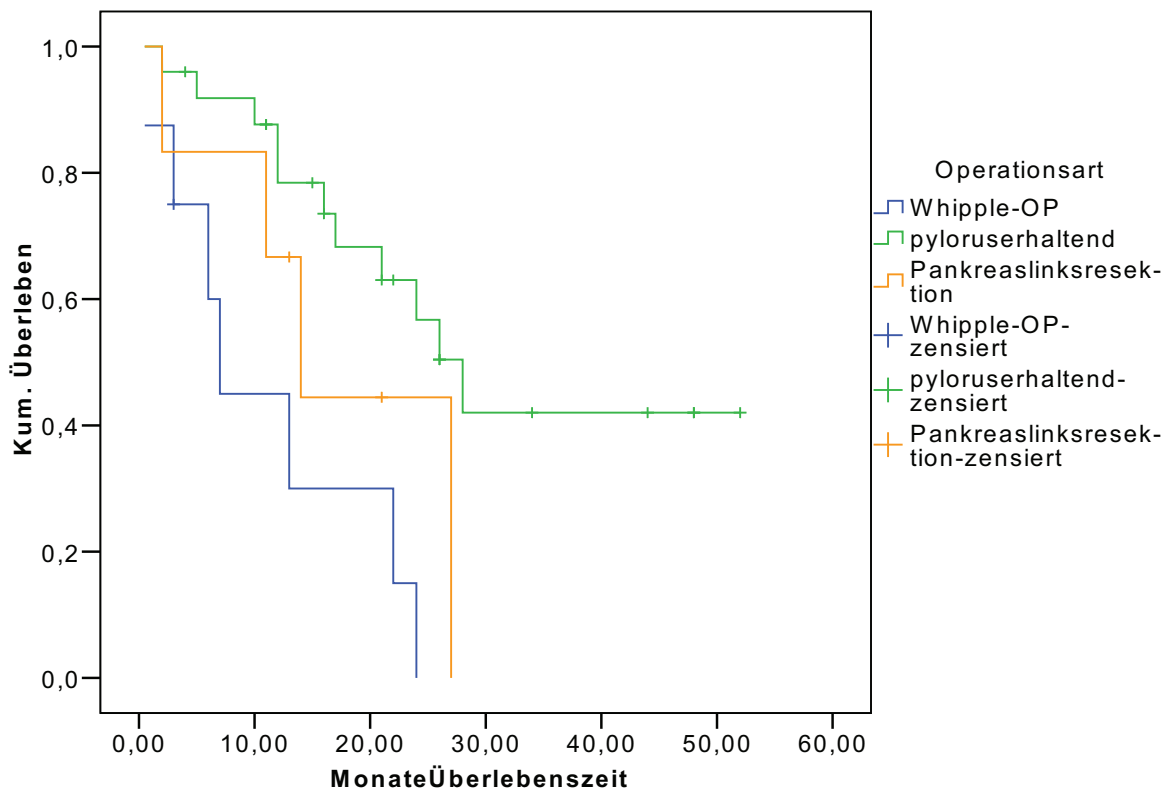


Abb. 3.32 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Operationsart

3.11 Resektionsränder

Von den 39 operierten Patienten war in 38 Fällen der Status der Resektionsränder des Operationspräparates nachvollziehbar. Bei 19 Patienten waren die Resektionsränder auch mikroskopisch frei von Tumorgewebe, was R0 entspricht. Bei den anderen 19 Patienten ließen sich zumindest mikroskopisch noch Tumorzellen an den Resektionsränder nachweisen.

Dies entspricht R1. Die operierten Patienten hatten also je zur Hälfte R0 und R1 (siehe auch Abbildung 3.33.)

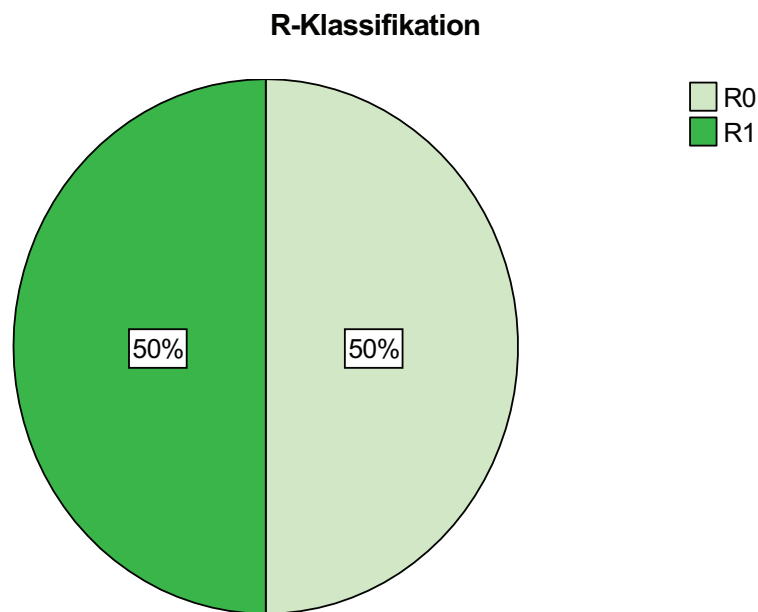


Abb. 3.33 R-Klassifikation bei operierten Patienten der Studiengruppe

R0-operierte Patienten überleben durchschnittlich 29,3 Monate. R1-operierte Patienten überleben im Mittel knapp sieben Monate weniger als R0-operierte Patienten. Dieser Unterschied ist mit $p=0,534$ nicht signifikant. Die mittleren Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom R-Status sowie die entsprechenden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier finden sich in Tabelle 3.24. und in Abbildung 3.34.

Tab. 3.24. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom R-Status

R-Klassifikation	n	Mittelwert	Standardfehler
R0	19	29,3	5,2
R1	19	22,0	3,5

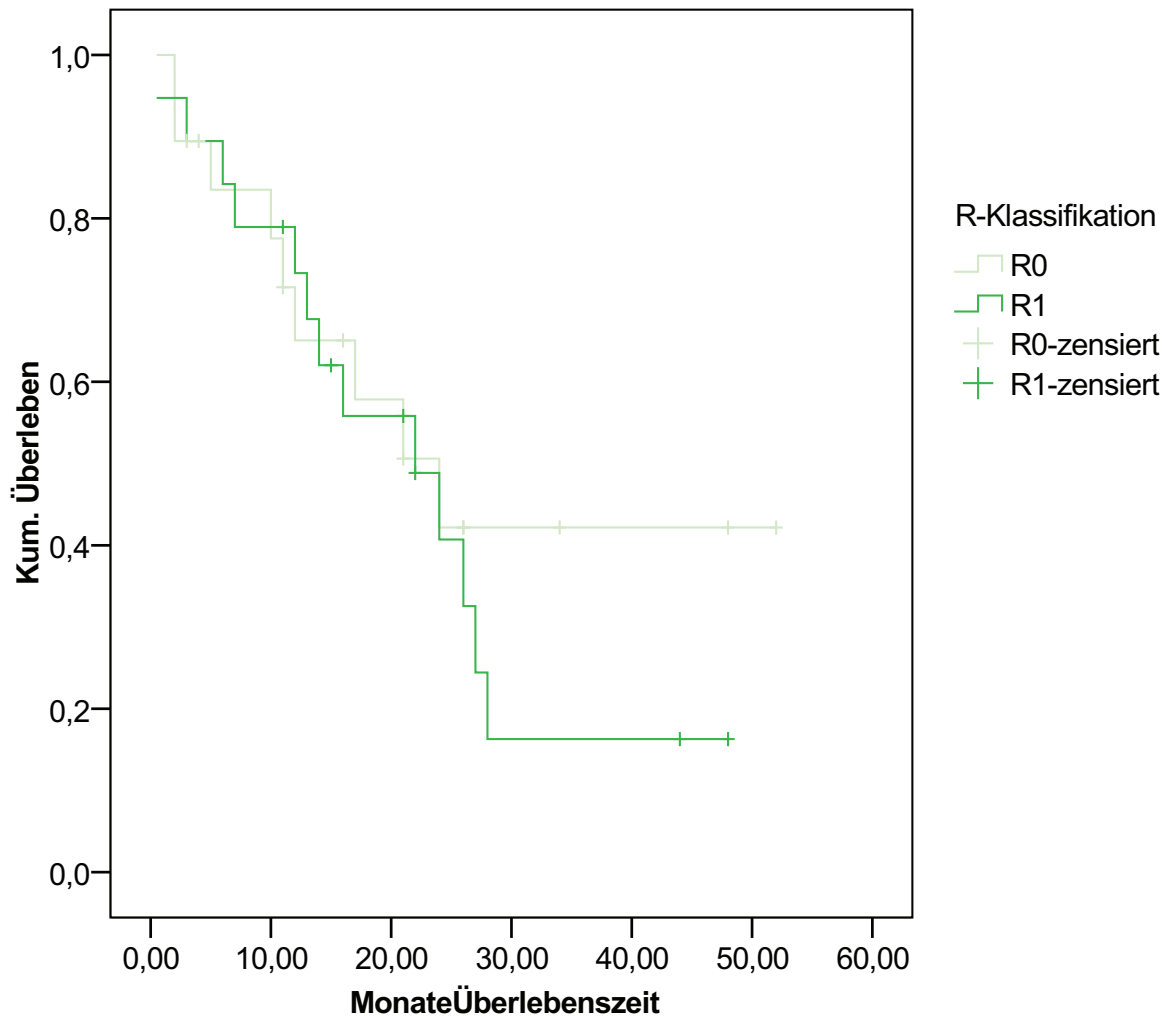


Abb. 3.34 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von den Resektionsrändern

3.12. Chemotherapie (gesamt)

Von den 137 Patienten der Studiengruppe war bei 134 Patienten nachvollziehbar, ob sie eine Chemotherapie erhalten haben oder nicht. Von den 134 Patienten erhielten 94 eine Chemotherapie. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 70,1 %. Dies ist grafisch nochmals in Abbildung 3.35. dargestellt. Die Unterteilung der Chemotherapien in die Gruppen „Gemzar Mono“, „Gemzar und oder Zweitlinientherapie“ und „Gemzar + Erlotinib“ geht aus der Abbildung 3.36. hervor. Patienten in der Gruppe „Gemzar Mono“ (insgesamt 70 Patienten) erhielten eine alleinige Chemotherapie mit Gemcitabin, oder im Rahmen einer weiteren Studie die Kombination Gemcitabin mit CHP. Patienten in der Gruppe „Gemzar und/oder Zweitlinientherapie“ (insgesamt 17 Patienten) erhielten eine alleinige Zweitlinientherapie mit 5-FU/Folinsäure, Gemzar/Oxaliplatin, Gemzar/FOLFIRI(=Folinsäure, 5-FU, Irinotecan)/Cisplatin/Taxol, CHP, Oxaliplatin/5-

FU/FA, Mitomycin C/5-FU/FA, 5-FU/Oxaliplatin, Oxaliplatin/Xeloda(=Capecitabin) oder Mitomycin C/Xeloda oder ihre jeweilige Kombination mit Gemcitabin. Patienten in der Gruppe „Gemzar plus Erlotinib“ (insgesamt 7 Patienten) erhielten Gemcitabin und Erlotinib.

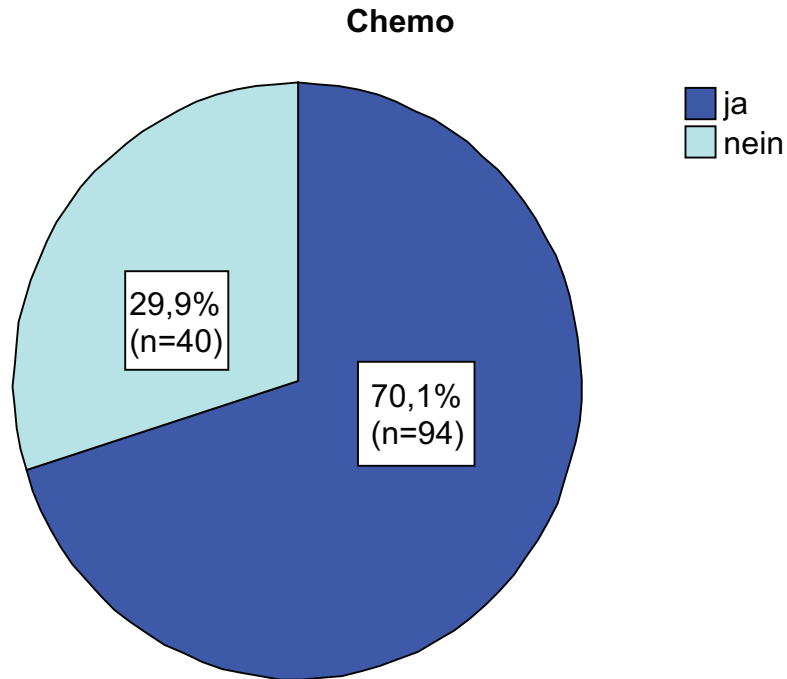


Abb. 3.35 prozentuale Verteilung der Chemotherapie in der Studiengruppe

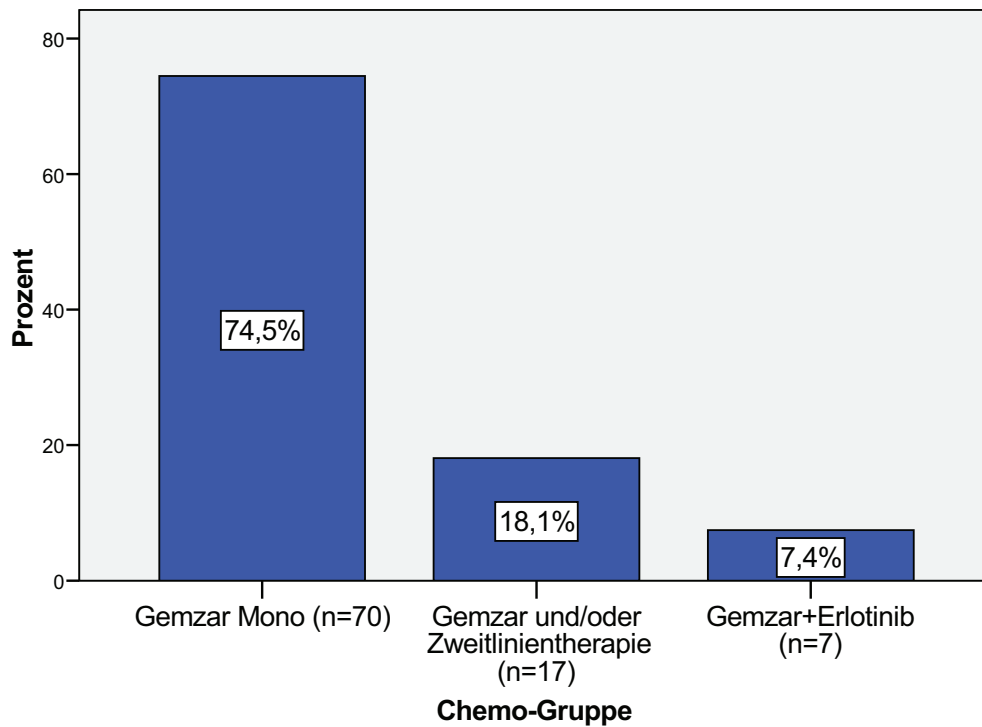


Abb. 3.36 Prozentuale Verteilung der Chemotherapie-Gruppen in der Studiengruppe

Beim Vergleich der Überlebenszeiten der Gruppen „Chemotherapie ja“ und „Chemotherapie nein“ ließ sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, feststellen. So überlebten Patienten mit Chemotherapie im Mittel 16,3 Monate, während Patienten ohne Chemotherapie durchschnittlich nur 4,5 Monate überlebten (siehe Tabelle 3.25.). Dieser Unterschied ist mit $p < 0,001$ hoch signifikant (siehe auch Tabelle 3.26.). Die zugehörigen Überlebenskurven nach Kaplan-Meier finden sich in Abbildung 3.37.

Tab. 3.25. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Chemo

Chemo	n	Mittelwert	Standardfehler
ja	94	16,3	1,5
nein	40	4,5	1,2

Tab. 3.26. Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten aus Tabelle 3.25.

Chemo		ja	nein
		Sig. p	Sig. p
Log Rank (Mantel-Cox)	ja		<0,001
	nein	<0,001	

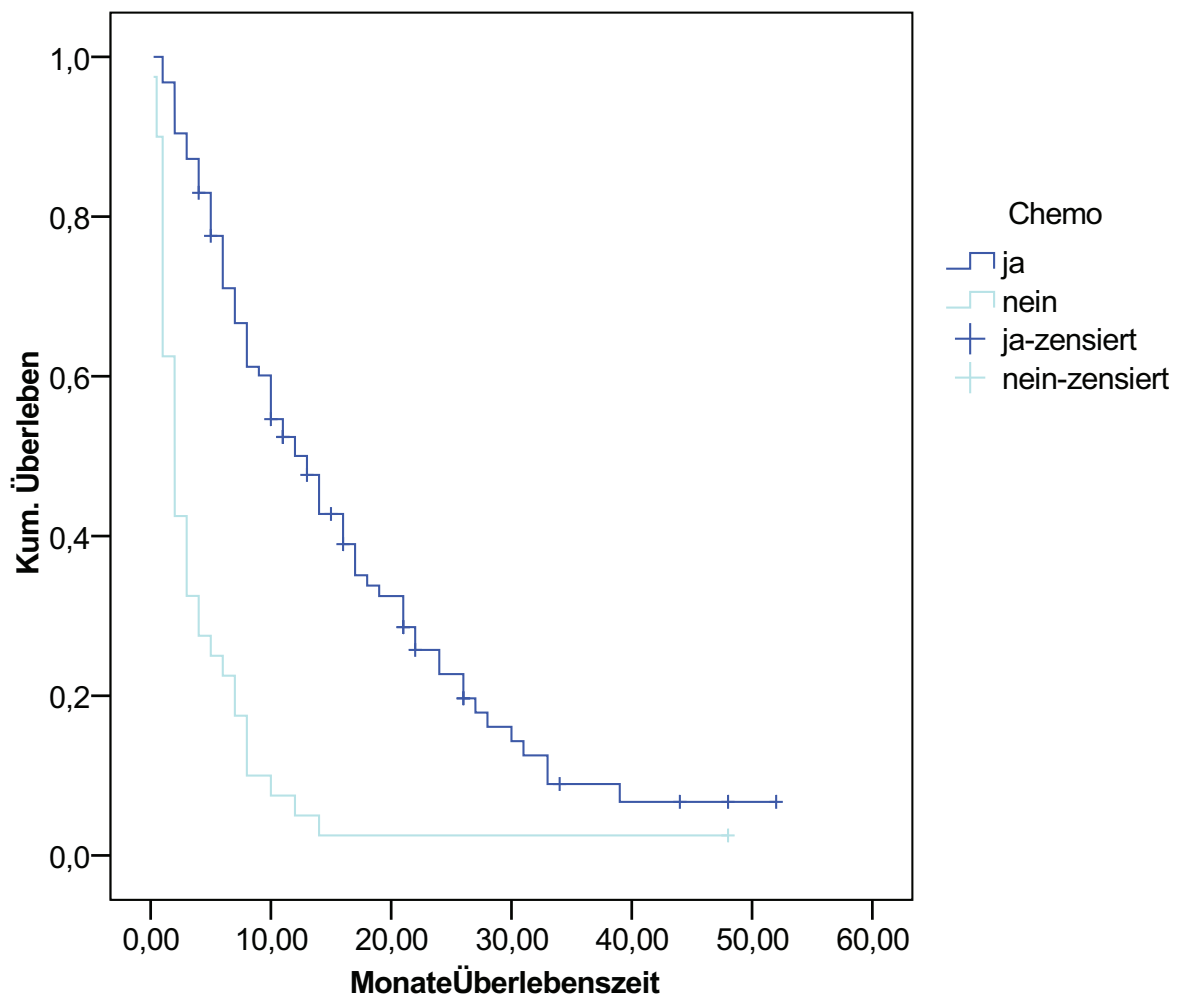


Abb. 3.37 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von Chemotherapie

Bei der Berechnung der Überlebenszeiten für die einzelnen Chemotherapiegruppen konnte die mit 21,5 Monaten längste Überlebenszeit für die Gruppe „Gemzar und/oder Zweitlinientherapie“ festgestellt werden. Die einzelnen Überlebenszeiten in Bezug auf die Chemotherapiegruppe gehen aus Tabelle 3.27. hervor. Die Unterschiede in den Überlebenszeiten sind jedoch nicht signifikant, was aus Tabelle 3.28. ersichtlich ist. Die entsprechenden Überlebenskurven finden sich in Abbildung 3.38.

Tab. 3.27. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Chemogruppe

Chemo-Gruppe	Mittelwert	Standardfehler
Gemzar Mono	14,8	1,6
Gemzar und/oder Zweitlinientherapie	21,5	3,6
Gemzar+ Erlotinib	13,1	2,7

Tab. 3.28. Paarweise Vergleich der Überlebenszeiten aus Tab. 3.27.

Chemo-Gruppe		Gemzar Mono	Gemzar und/oder Zweitlinientherapie	Gemzar+ Erlotinib
		Sig. p	Sig. p	Sig. p
Log Rank (Mantel-Cox)	Gemzar Mono		0,120	0,592
	Gemzar und/oder Zweitlinientherapie	0,120		0,527
	Gemzar+ Erlotinib	0,592	0,527	

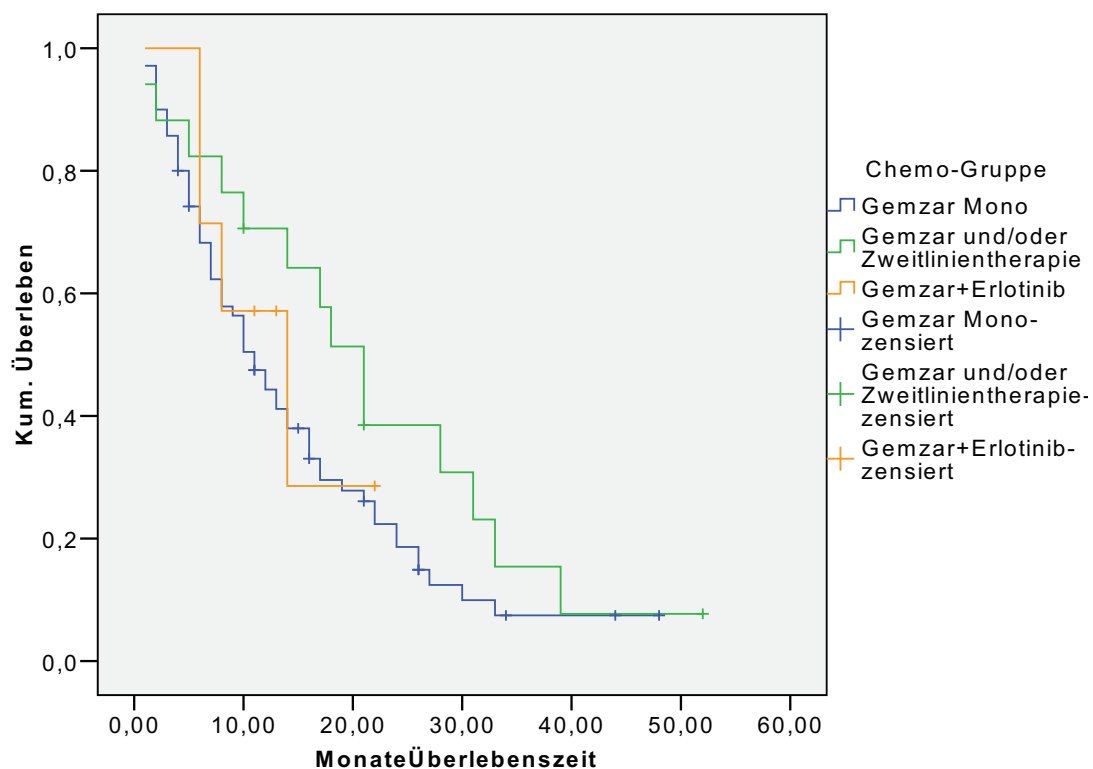


Abb. 3.38 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Chemogruppe

3.13 Palliative Chemotherapie

Von den 94 Patienten, die insgesamt eine Chemotherapie erhalten haben, handelte es sich bei 63 Patienten um eine Chemotherapie mit einem rein palliativen Ansatz. Insgesamt befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose 96 Patienten in einer rein palliativen Situation. Von den Patienten mit palliativem Therapieansatz erhielten also 65,6% eine palliative Chemotherapie. Die Unterteilung in die einzelnen Chemotherapiegruppen ist in der Kategorie „palliative Chemotherapie“ die gleiche wie schon unter Punkt 3.12. Die prozentuale Verteilung geht aus Abbildung 3.39. hervor.

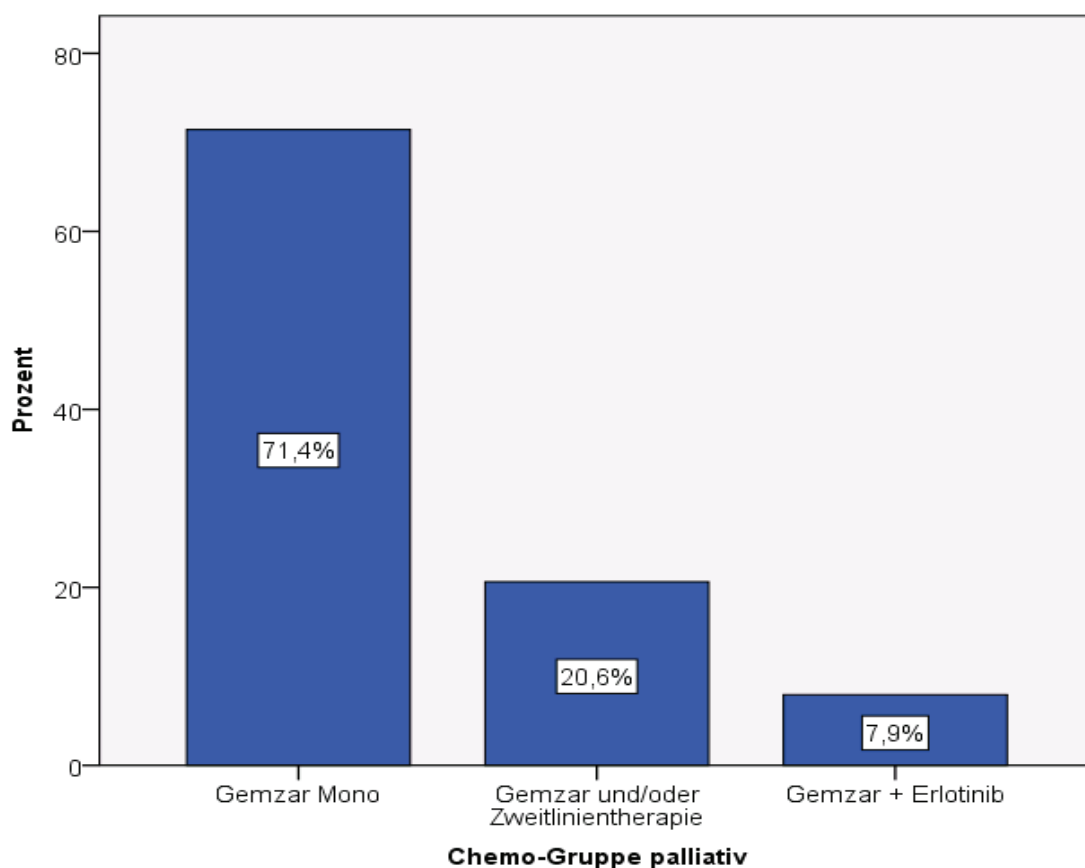


Abb. 3.39 Prozentuale Verteilung der palliativen Chemotherapie-Gruppen in der Studiengruppe

Patienten, die eine palliative Chemotherapie erhielten überlebten mit rund 11,1 Monaten hoch signifikant ($p < 0,001$) länger als Patienten ohne palliative Chemotherapie, welche nur rund 3,3 Monate überlebten (siehe Tabellen 3.29. und 3.30.). Die zugehörigen Überlebenskurven nach Kaplan-Meier finden sich in Abbildung 3.40.

Tab. 3.29. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der palliativen Chemo

palliative Chemo	n	Mittelwert	Standardfehler
ja	63	11,1	1,2
nein	33	3,3	0,6

Tab. 3.30. Paarweise Vergleich der Überlebenszeiten aus Tab. 3.29.

Palliative Chemo		ja	nein
		Sig. p	Sig. p
Log Rank (Mantel-Cox)	ja		<0,001
	nein	<0,001	

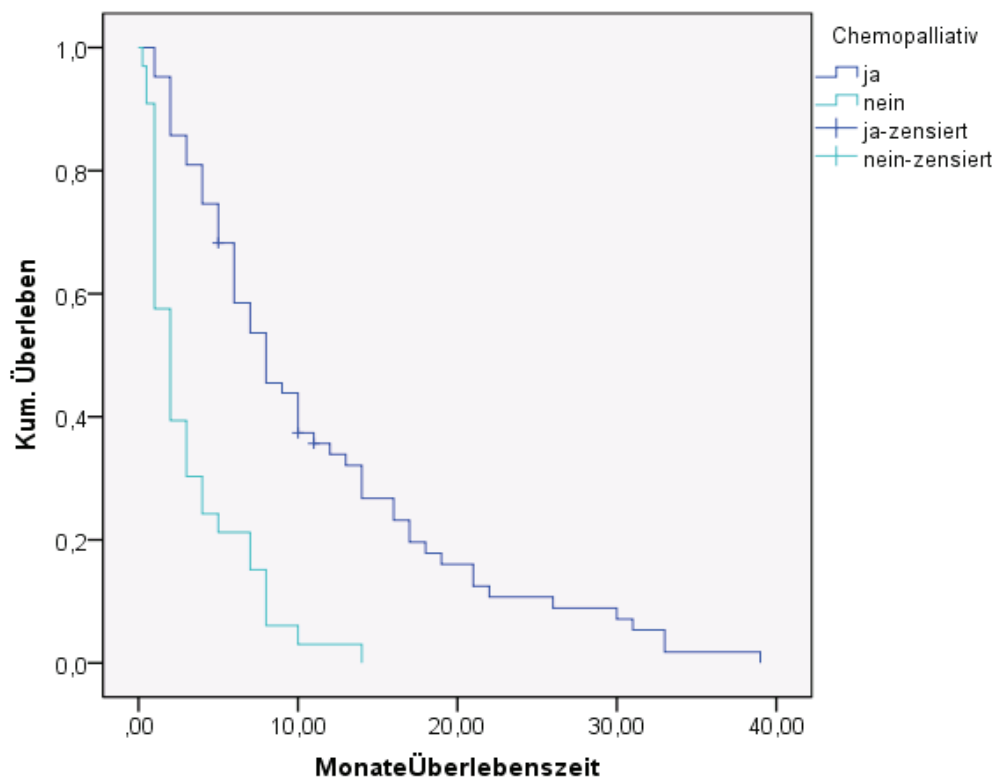


Abb. 3.40 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von palliativer Chemo

Bei der Berechnung der Überlebenszeiten für die einzelnen Chemotherapiegruppen konnte die mit 17,2 Monaten längste Überlebenszeit für die Gruppe „Gemzar und/oder Zweitlinientherapie“ festgestellt werden. Diese ist mit $p=0,017$ signifikant länger als die Überlebenszeit in der Gruppe „Gemzar Mono“. Für die anderen Gruppen ließen sich im Vergleich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die einzelnen Überlebenszeiten in Bezug auf die Chemotherapiegruppe gehen aus Tabelle 3.31. hervor. Die entsprechenden Überlebenskurven finden sich in Abbildung 3.41.

Tab. 3.31. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der palliativen Chemogruppe

Chemo-Gruppe palliativ	n	Mittelwert	Standardfehler
Gemzar Mono	45	9,4	1,2
Gemzar und/oder Zweitlinientherapie	13	17,2	3,5
Gemzar+ Erlotinib	5	9,6	1,9

Tab. 3.32. Paarweise Vergleich der Überlebenszeiten aus Tab. 3.31.

Chemo-Gruppe		Gemzar Mono	Gemzar und/oder Zweitlinientherapie	Gemzar+ Erlotinib
		Sig. p	Sig. p	Sig. p
Log Rank (Mantel-Cox)	Gemzar Mono		0,017	0,715
	Gemzar und/oder Zweitlinientherapie	0,017		0,232
	Gemzar + Erlotinib	0,715	0,232	

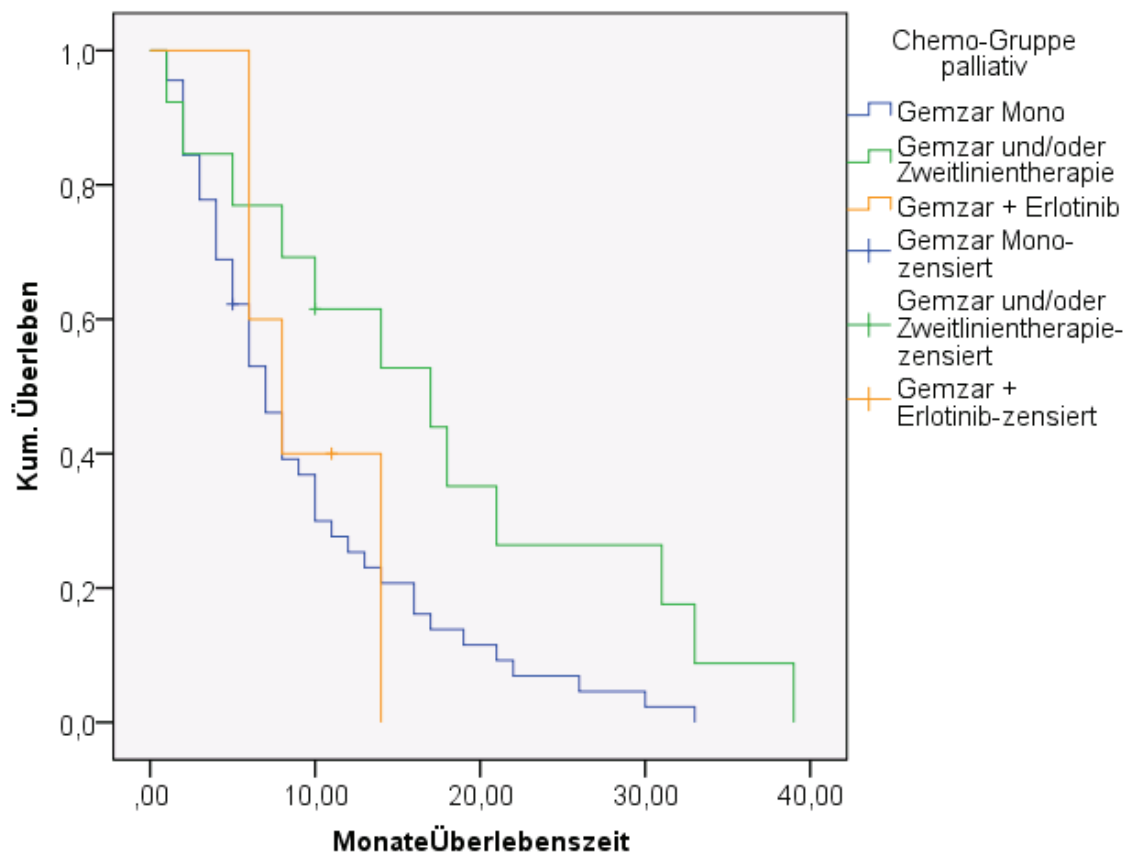


Abb. 3.41 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von der palliativen Chemogruppe

3.14 Radiochemotherapie

Von den 137 Patienten der Studiengruppe erhielten neun Patienten eine Radiochemotherapie. Die prozentuale Verteilung geht aus Abbildung 3.42. hervor. Die Chemotherapiekomponente der Radiochemotherapie enthielt entweder die Wirkstoffkombination Gemcitabin/Cisplatin (sechs Patienten), Cisplatin/5-FU, Gemcitabin/Erlotinib oder 5FU/Capecitabin (jeweils ein Patient).

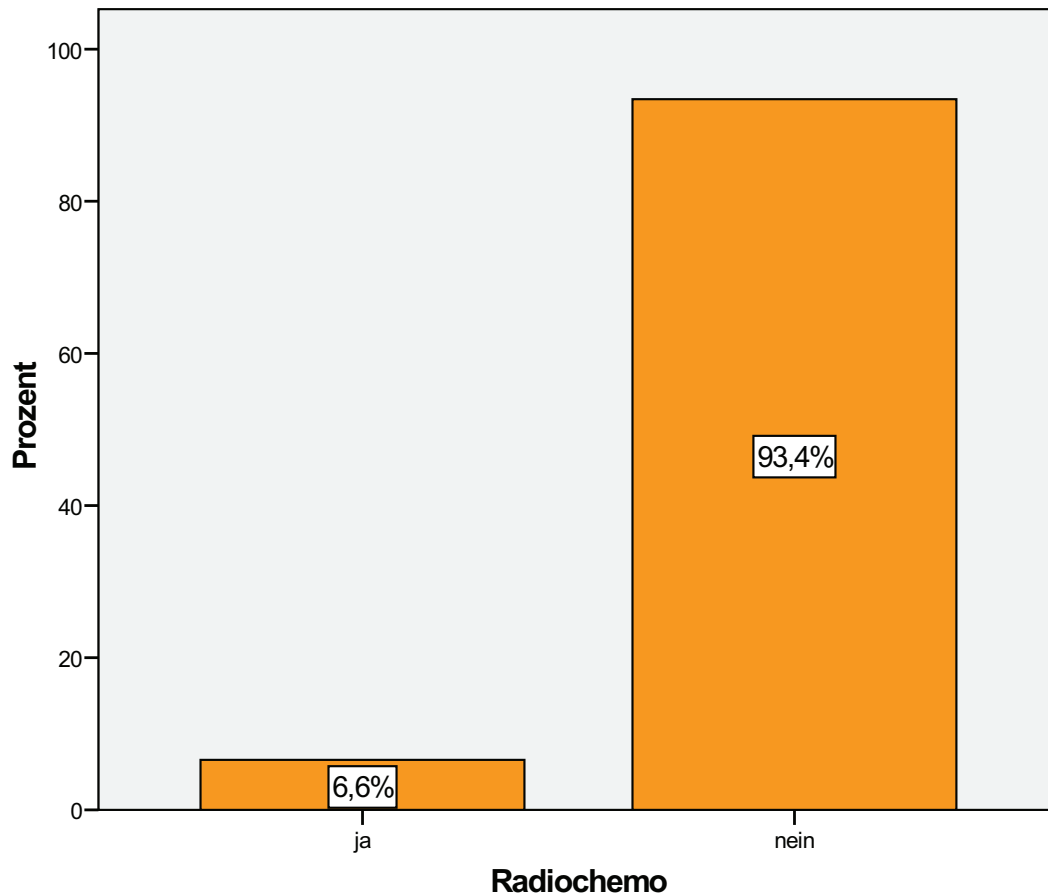


Abb. 3.42 Prozentuale Verteilung der Radiochemotherapie in der Studiengruppe

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier erbrachte folgende Ergebnisse: Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten, überlebten durchschnittlich 21,9 Monate (Standardabweichung 4,3 Monate). Patienten, die keine Radiochemotherapie erhielten, kamen auf eine mittlere Überlebenszeit von 12,1 Monaten (Standardabweichung 1,2 Monate). Dieser Unterschied ist mit $p=0,058$ zwar knapp, aber insgesamt nicht signifikant. Die zugehörigen Überlebenskurven sind in Abbildung 3.43. dargestellt.

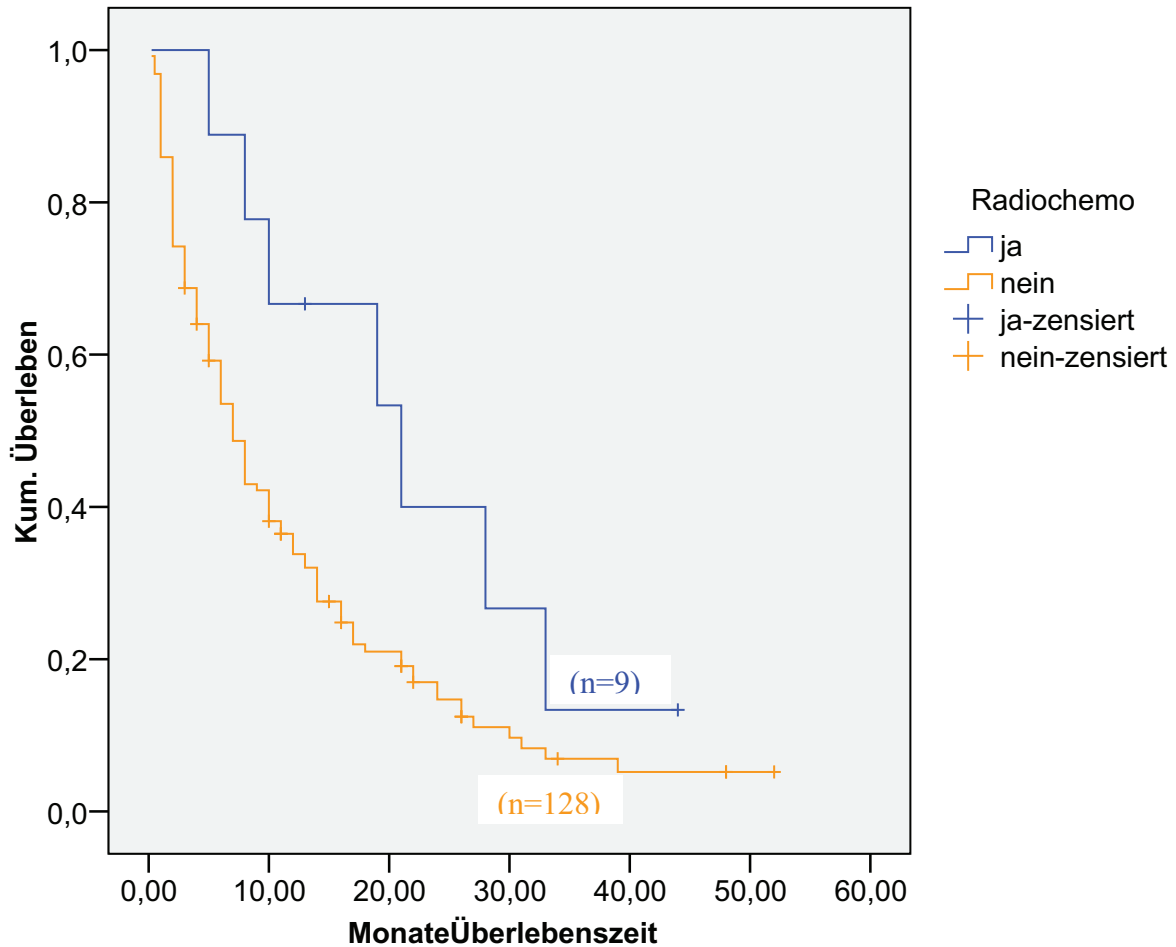


Abb. 3.43 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Radiochemotherapie

3.15 Adjuvante Therapie

Von den 39 operierten Patienten ließ sich für 38 nachvollziehen, ob sie nach der Operation noch eine weitere adjuvante Chemo- und/oder Radiochemotherapie erhalten hatten. In einem Fall konnte dies jedoch nicht nachvollzogen werden. Von den 38 bekannten Fällen wurde 31 mal nach der Operation noch eine adjuvante Therapie durchgeführt (zweimal Radiochemotherapie, Rest Chemotherapie). Siebenmal wurde nur operiert. Die prozentuale Verteilung ist aus Abbildung 3.44. ersichtlich.

Patienten mit adjuvanter Therapie überlebten im Mittel 28,4 Monate (Standardfehler 3,5 Monate), während Patienten, die nur operiert wurden durchschnittlich nur 10,5 Monate überlebten (Standardfehler 5,9 Monate). Dieser Unterschied ist mit $p=0,003$ sehr signifikant. Die entsprechenden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zeigt Abbildung 3.45.

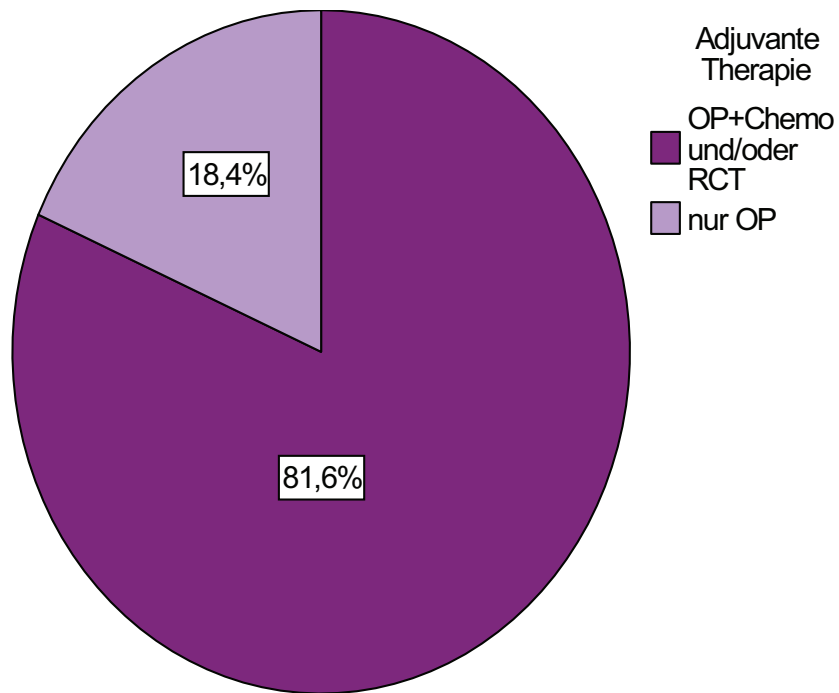


Abb. 3.44 Prozentuale Verteilung der adjuvanten Therapie in der Studiengruppe

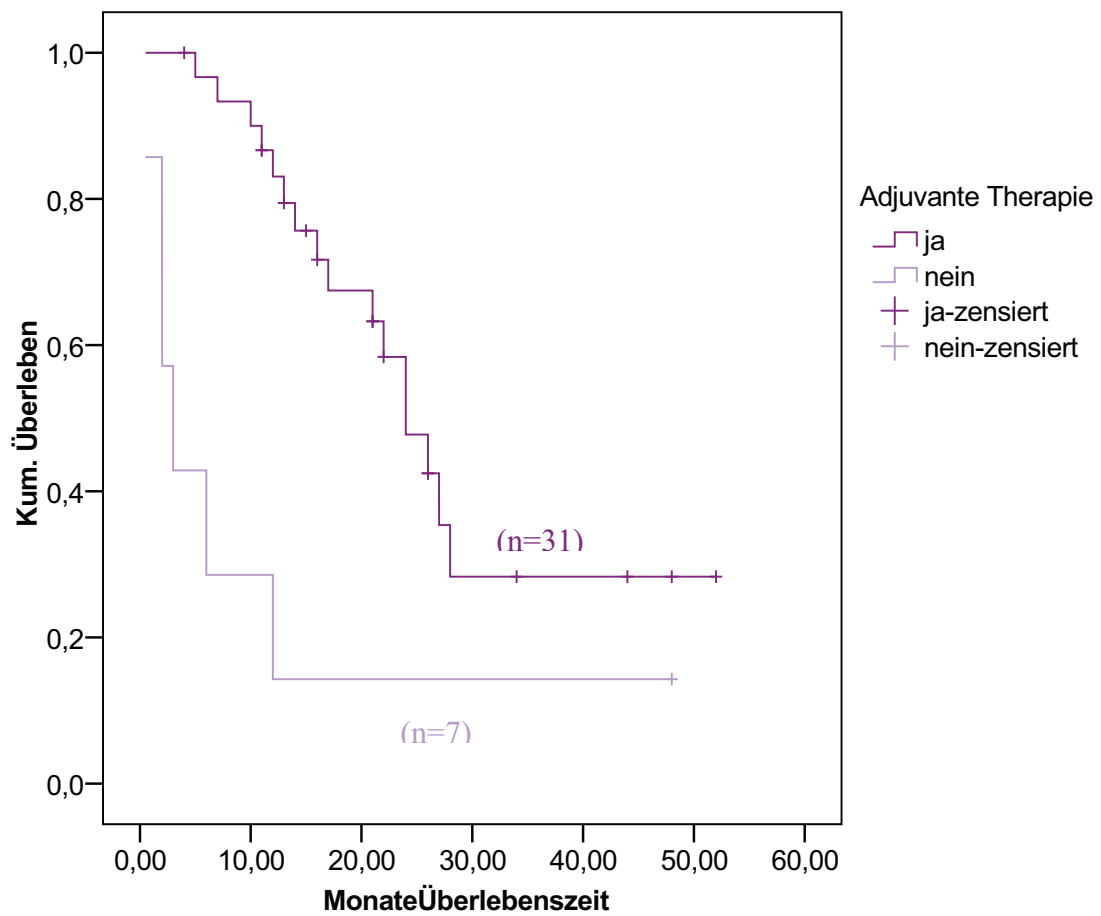


Abb. 3.45 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie

3.16 Palliative Operation

Von den 96 Patienten in palliativer Situation wurde bei sechzehn eine palliative Operation durchgeführt. Dabei handelte es sich entweder um eine Gastroenterostomie und/oder eine andere Passageoperation, wie es bei elf der sechzehn Patienten der Fall war, oder um eine andere Operation mit nicht kurativem Vorgehen (Tumorreduktions-OPs mit oder ohne Oment- und Cholezystektomie, Entfernung von Lymphknoten mit oder ohne Cholezystektomie, Thermokoagulation oder Keilexzision von Lebermetastasen, atypische Leberresektion sowie eine dorsale Stabilisierung mittels Fixateur intern bei BWK- und paravertebralen Weichteilmetastasen). Dies traf auf die restlichen fünf der sechzehn Patienten zu. Die prozentualen Verteilungen gehen aus den Abbildungen 3.46. und 3.47. hervor.

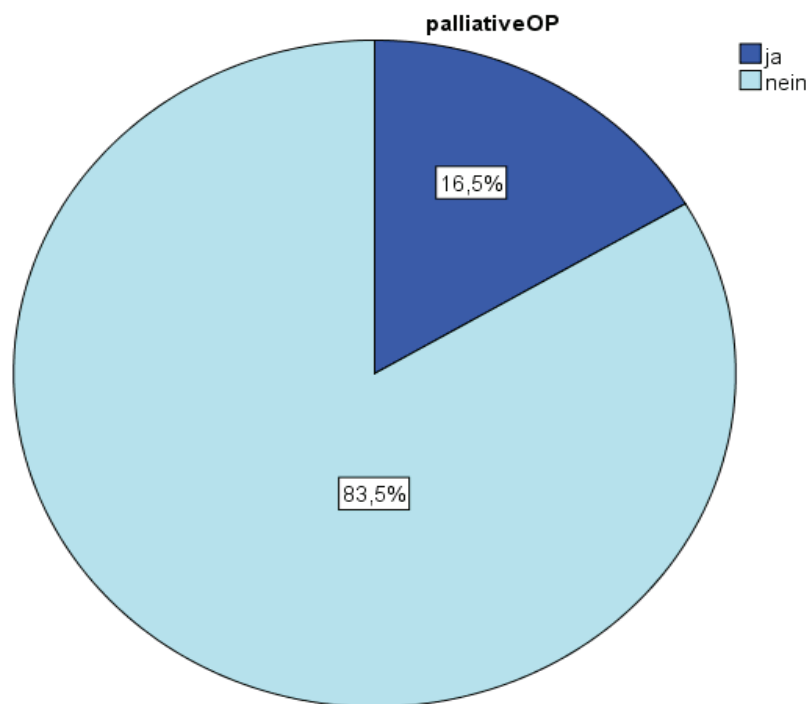


Abb. 3.46 Prozentuale Verteilung der palliativen Operation in der Studiengruppe

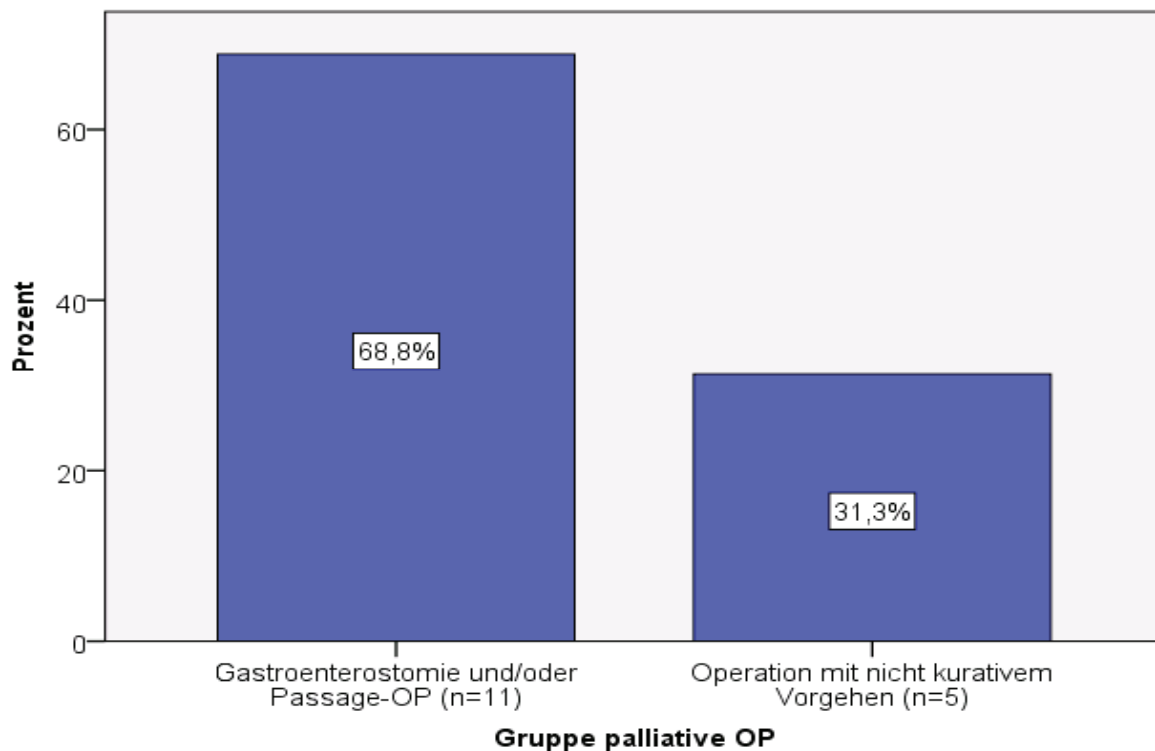


Abb. 3.47 Gruppeneinteilung palliative OP

Patienten, die sich einer palliativen Operation unterzogen, überlebten durchschnittlich 9,2 Monate. Das mittlere Überleben von Patienten ohne palliative Operation lag bei 8,2 Monaten (siehe Tabelle 3.33.) Dieser Unterschied war mit $p=0,68$ nicht signifikant (siehe Tabelle 3.34.). Die entsprechenden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zeigt Abbildung 3.48.

Tab. 3.33. Mittleres Überleben in Monaten in Abhängigkeit von einer palliativen OP

OP pall.	n	Mittelwert	Standardfehler
ja	16	9,2	2,4
nein	80	8,2	0,9
Gesamt	96	8,3	0,9

Tab. 3.34. Paarweise Vergleiche der Mittelwerte aus Tab. 3.33.

		Op pall.	ja	nein
			Sig. p	Sig. p
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			0,681
	nein		0,681	

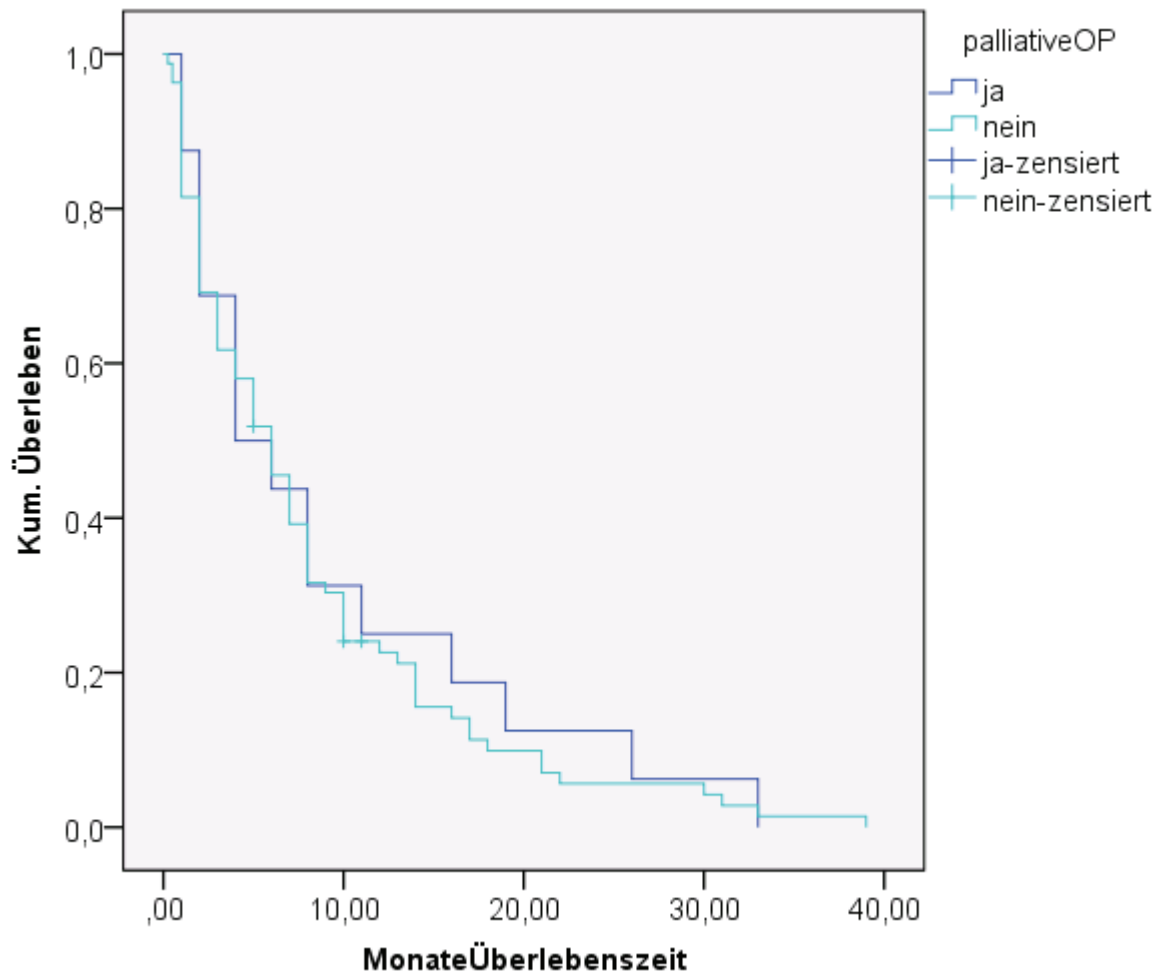


Abb. 3.48 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von der palliativen OP

Patienten mit einer Gastroenterostomie oder einer anderen Passage-OP überlebten im Mittel 8,7 Monate (Standardabweichung 2,7 Monate). Patienten mit einer anderen OP mit nicht kurativem Vorgehen kamen auf ein durchschnittliches Überleben von 10,2 Monaten (Standardabweichung 4,1 Monate). Dieser Unterschied war mit $p=0,765$ nicht signifikant.

4 Diskussion

4.1 Geschlecht und Alter

Die in der Studiengruppe gefundene Geschlechterverteilung (47,4 % männliche und 52,6 % weibliche Patienten) entspricht in etwa der Geschlechterverteilung in ganz Deutschland, wie sie vom Robert-Koch-Institut veröffentlicht wird. So geht das RKI von jährlich ca. 12900 Neuerkrankungen aus, von denen 6300 Patienten männlich und 6600 weiblich sind. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 51,2 % Frauen und 48,8 % Männern (6). Damit scheint die vorliegende Studiengruppe bezüglich der Geschlechterverteilung repräsentativ für die gesamte Bundesrepublik zu sein.

Im Gegensatz dazu erkranken in den USA und in Schweden prozentual mehr Männer als Frauen. Im Jahr 2007 ging die American Cancer Society (ACS) von insgesamt 37170 Neuerkrankung für das Pankreaskarzinom aus. Davon entfielen 18830 Fälle auf männliche Patienten, was einem prozentualen Anteil von 50,7 % entspricht, und 18340 Fälle auf weibliche Patientinnen, was 49,3 % entspricht (47). In Schweden waren im Zeitraum von 1960-2003 51,3 % der neu am Pankreaskarzinom Erkrankten Männer und 48,7% Frauen (70).

Das mittlere Erkrankungsalter unabhängig vom Geschlecht in der vorliegenen Studiengruppe lag bei 68,2 Jahren. Männer waren dabei durchschnittlich 67,2 Jahre alt, Frauen hatten bei Erstdiagnose ein Durchschnittsalter von 69 Jahren.

In Gesamtdeutschland liegt das Erkrankungsalter für Männer durchschnittlich bei 69 Jahren, Frauen erkranken mit durchschnittlich 76 Jahren. Die Patienten der vorliegenden Studiengruppe erkrankten durchschnittlich also früher als der gesamtdeutsche Durchschnitt. Besonders auffallend ist der Unterschied für die Frauen, die in der vorliegenden Studiengruppe durchschnittlich sieben Jahre eher erkrankten als es in Gesamtdeutschland der Fall ist.

In den skandinavischen Ländern liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter für Männer ebenfalls bei 69 Jahren. Frauen erkranken dort mit durchschnittlich 72 Jahren (89).

Die vorliegende Studie erbrachte ein signifikant schlechteres Überleben in Abhängigkeit von höherem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Besonders eindrucksvoll war dies in der Altersgruppe 80-89 Jahre (siehe Tabelle 3.2.). Ursächlich für diesen Fakt dürfte nicht das Alter an sich sein, sondern die unterschiedliche Therapie. So wurden Patienten der Altersgruppe 80-89 signifikant seltener operiert ($p=0,035$; kein einziger Patient wurde operiert) und erhielten auch signifikant seltener eine palliative Chemotherapie ($p=0,001$; nur

16,7% erhielten eine Chemotherapie im Vergleich zu 100% in der Altersgruppe 49 Jahre und jünger). Betrachtet man hingegen nur die Fälle der Patienten, die keinerlei Therapie erhielten, lässt sich dort kein signifikanter Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose feststellen.

Ursächlich dafür, dass Patienten in höherem Lebensalter seltener eine Therapie erhielten, könnte u.a. sein, dass Patienten mit steigendem Lebensalter häufiger Comorbiditäten aufweisen und sich insgesamt in schlechterem Allgemeinzustand befinden, was wiederum das Überleben verschlechtert(114). Ob sich die älteren Patienten der vorliegenden Studiengruppe tatsächlich in schlechterem Allgemeinzustand befanden und deshalb seltener Therapien erhielten, oder diese vielleicht aufgrund ihres höheren Lebensalters selbst häufiger ablehnten (was ein weiterer Grund für seltenere Therapie sein könnte), lässt sich aufgrund des retrospektiven Designs leider nicht nachvollziehen.

4.2 Diabetes mellitus und Pankreatitis in der Eigenanamnese

Von den 137 Patienten hatten 49 einen Diabetes mellitus, dies entspricht einer prozentualen Häufigkeit von 35,8%. 88 Patienten waren keine Diabetiker, was 64,2% entspricht. Damit ist in der Studiengruppe der Diabetes mellitus deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung, in der laut Robert-Koch-Institut ca. 5% von einem Diabetes mellitus betroffen sind (46). Wie auch in der Normalbevölkerung (Prävalenz bei den 40-Jährigen 2% im Vergleich zu über 20% in höheren Lebensaltern laut RKI (46)) steigt die Anzahl der Erkrankten in der Studiengruppe mit steigendem Lebensalter von 16,7% in der Altersgruppe „49 und jünger“ bis auf 45% in der Altersgruppe „70-79“.

In der vorliegenden Studiengruppe hatte eine Diabeteserkrankung weder Einfluss auf das Alter bei Erstdiagnose noch auf die Überlebenszeit, ist also formal weder als Risikofaktor noch als Prognosefaktor zu deuten. Trotzdem existiert zwischen Pankreaskarzinom und Diabetes mellitus in der Studiengruppe zweifelsohne ein Zusammenhang. Dieser Zusammenhang wurde erstmals 1833 beschrieben, als bei einem 49-jährigen Patienten, bei dem später in der Obduktion ein Tumor im Bereich des Pankreaskopfes gefunden wurde, das gleichzeitige Auftreten von Diabetessymptomen und schmerzlosem Ikterus beobachtet wurde (81). Welcher Art dieser Zusammenhang ist, lässt sich aufgrund des Studiendesigns nicht beurteilen. Auch in der Fachliteratur herrscht diesbezüglich noch Uneinigkeit. So betrachten einige Autoren den Diabetes mellitus als Ursache des Pankreaskarzinoms. Als Pathomechanismus wird dabei die vorliegende Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, welche

über die Aktivierung des IGF-1 zur Stimulierung der Zellproliferation führt, angenommen (37). Andere Ansätze sehen den Diabetes mellitus als Folge der Tumorerkrankung zum Beispiel durch die Freisetzung von diabetogenen Faktoren durch die Tumorzellen. Einer dieser Faktoren könnte das Zytokin Interleukin 6 sein (81). Von Bedeutung scheint auch die Dauer des Diabetes mellitus zu sein. So scheint ein erst kurz bestehender Diabetes mellitus (<24 Monate), vor allem wenn er sehr akut einsetzt, relativ häufig mit dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms zusammenzutreffen (18). Dies führte zu Bemühungen, Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus mit akutem Beginn, die gleichzeitig älter als 50 Jahre sind, gezielt bezüglich des Vorliegens eines Pankreaskarzinoms zu untersuchen, um die Tumoren in einem Stadium zu entdecken, in dem sie noch resektabel sind (81).

Pankreatitis in der Eigenanamnese ist ein anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms (110, 37, 103, 78). Dies gilt sowohl für die akute als auch für die chronische Pankreatitis, wobei das Risiko nach einer akuten Pankreatitis als geringer eingeschätzt wird im Vergleich zur chronischen Form (37).

In der vorliegenden Studiengruppe erkrankten die Patienten mit einer Pankreatitis in der Eigenanamnese signifikant früher als Patienten ohne Pankreatitis in der Eigenanamnese. Der Status als Risikofaktor scheint sich also auch in der vorliegenden Untersuchung zu bestätigen. Unklar dabei ist, ob die Ursache für das frühe Erkrankungsalter in der Pankreatitis allein zu suchen ist. So ist bekannt, dass Rauchen, vor allem in Kombination mit ohnehin schon prädisponierenden Faktoren wie dem Vorliegen einer Pankreatitis, zu einem früheren Erkrankungsalter führen kann (78, 100). Von den sieben Patienten mit Pankreatitis in der Eigenanamnese haben fünf eine positive Raucheranamnese. Bis auf eine Ausnahme haben alle Patienten, die bei Pankreatitis in der Eigenanamnese besonders früh erkrankten (Erkrankungsalter 45-59 Jahre), geraucht. Es lässt sich also nicht sagen, welcher Faktor hier überwiegt.

In der Überlebensanalyse zeigte sich eine Tendenz zu längerem Überleben von Patienten mit Pankreatitis in der Eigenanamnese, auch wenn sich keine Signifikanz feststellen ließ. Diese Tendenz ließe sich dadurch erklären, dass die Patienten mit Pankreatitis signifikant jünger waren und das Alter einen Einfluss auf die Überlebensdauer hat (siehe auch Punkt 4.1).

4.3 Pankreaskarzinom in der Familienanamnese

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine positive Familienanamnese für das Pankreaskarzinom weder als Risiko- noch als Prognosefaktor gesichert werden. Von den Patienten der Studiengruppe hatten nur 3,6% eine positive Familienanamnese. In der Fachliteratur werden Zahlen von 10-20% mit familiärer Prädisposition angegeben (22, 110). Die Patienten mit positiver Familienanamnese sind also in der vorliegenden Studiengruppe scheinbar unterrepräsentiert. Ein Grund dafür könnte sein, dass vielen Patienten, wenn sie nach Erkrankungen in der Familie gefragt werden, diese gar nicht geläufig sind, z.B. weil früher keine so ausgeprägte Diagnostik betrieben wurde wie heute. Oder die Patienten können zwar noch sagen, dass bei ihnen in der Familie „Krebs“ vorkam, welcher Art diese Erkrankung genau war, ist jedoch häufig schlicht unbekannt.

Ob es sich bei den fünf Patienten mit positiver Familienanamnese um Fälle eines familiären Pankreaskarzinoms im engeren Sinne („wenn 2 Verwandte 1. Grades an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, ohne die Kriterien für ein anderes hereditäres Syndrom zu erfüllen.“, 110) oder um eine familiäre Prädisposition im Rahmen eines anderen hereditären Syndroms (siehe auch Unterpunkt 1.2 der vorliegenden Arbeit) handelt, lässt sich nicht bestimmen, da diese Informationen im Rahmen der Datensammlung leider nicht erfasst wurden und sich auch aus den vorliegenden Krankenakten nicht nachvollziehen ließen.

4.4 Symptomatik

Die Symptomatik des Pankreaskarzinoms ist extrem unspezifisch. Die drei häufigsten Symptome in der Studiengruppe waren Schmerzen, Leistungsabfall und Inappetenz. Weiterhin häufig mit mehr als zwei Drittel betroffenen Patienten war der Gewichtsverlust. Dies entspricht weitestgehend den in der Literatur genannten häufigen Symptomen (63, 110). Weiterhin in der Literatur als sehr häufig genannte Symptome tauchen der schmerzlose Ikterus und Rückenschmerzen auf (63), dies konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. In der vorliegenden Studiengruppe litten nicht einmal die Hälfte der Patienten (46%) unter Ikterus und nur knapp neun Prozent der Patienten gaben Rückenschmerzen an. Rückenschmerzen werden in der Literatur als prognoseverschlechternder Fakt angesehen (5, 123). Dies konnte in der vorliegenden Studiengruppe nicht hundertprozentig bestätigt werden. So überleben Patienten mit Rückenschmerzen zwar nur durchschnittlich 7,4 Monate (im Vergleich zu 13,35 Monaten

durchschnittlicher Überlebenszeit bei Patienten mit abdominellen Schmerzen), dieser Umstand erreicht jedoch kein ausreichendes Signifikanzniveau ($p=0,149$). Dass das kürzere Überleben der Patienten mit Rückenschmerzen nicht signifikant war, könnte an der kleinen Patientenanzahl liegen, da insgesamt nur zehn Patienten über Rückenschmerzen berichteten. Signifikante Zusammenhänge zwischen Symptom und Überlebenszeit konnten für die Symptome Inappetenz, Leistungsabfall und Schmerzart ermittelt werden. Hierbei handelt es sich in der vorliegenden Untersuchung also um Prognosefaktoren. Der Vergleich der erhobenen Daten mit der Fachliteratur ist insofern schwierig, als sich auch nach umfangreicher Literaturrecherche nur sehr wenige Studien fanden, die überhaupt einzelne Symptome bezüglich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit untersuchten (so wurden z.B. in einer südkoreanischen Studie die Symptome Gewichtsverlust und Ikterus bezüglich ihres Einflusses auf das Überleben untersucht, es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (96)), Studien, welche die Symptome Inappetenz, Leistungsabfall und/oder Schmerzart untersuchten fanden sich auch nach umfangreicher Literaturrecherche jedoch nicht. Patienten der vorliegenden Untersuchungsgruppe, die unter Inappetenz und Leistungsabfall litten, überlebten signifikant kürzer als Patienten, die diese Symptome nicht hatten. Dies scheint insofern plausibel, als dass Inappetenz und Leistungsabfall in der Regel mit insgesamt schlechterem Allgemeinzustand einhergehen. Ein reduzierter Allgemeinzustand wiederum ist auch in der Literatur als prognoseverschlechternder Faktor beschrieben (114). Wie sich das signifikant verlängerte Überleben von Patienten mit krampf- bis kolikartigen Schmerzen im Vergleich zu Patienten mit dumpfen oder gürtelförmigen Schmerzen erklären lässt, ist noch völlig unklar und könnte evtl. Thema weiterführender Untersuchungen sein.

4.5 Lebensgewohnheiten

Für den Alkoholkonsum konnte in dieser Studiengruppe weder ein signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsalter, noch auf die Überlebensdauer nachgewiesen werden (hier also weder Risiko- noch Prognosefaktor).

In der Fachliteratur herrscht Uneinigkeit darüber, ob ausgeprägter Alkoholkonsum als direkter Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms anzusehen ist (32, 119). Die am meisten vertretene Meinung ist dabei, dass Alkoholkonsum nicht mit dem Pankreaskarzinom assoziiert ist (65, 104, 119). In Studien, die einen Zusammenhang zwischen Alkoholabusus und der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms fanden, konnte der Alkoholkonsum nur als sehr geringgradig ausgeprägter Risikofaktor bestimmt werden (122). Vermuteter

Pathomechanismus ist dabei die carcinogene oder cocarcinogene Wirkung von Alkohol oder seinen Metaboliten, wie v.a. Acetaldehyd (20, 119). Folgen der erbgutverändernden Wirkung könnten z.B. K-ras-Mutationen sein, welche häufig in Pankreaskarzinomen nachgewiesen werden (119).

Wenn Alkoholabusus auch nicht als direkter Risikofaktor für das Pankreaskarzinom zu betrachten ist, so ist er nachgewiesenermaßen ein Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis, welche ihrerseits das Risiko erhöht, auch am Pankreaskarzinom zu erkranken (32, 101, 119).

Das Rauchen gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom. Dies konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. So erkrankten Raucher signifikant früher am Pankreaskarzinom als Nieraucher. Insgesamt ist das Rauchen in 20-30% der Fälle von Pankreaskarzinomen als Ursache anzuschuldigen (37, 78, 103, 119). Was das Rauchen als noch bedeutsameren Risikofaktor erscheinen lässt, ist die Tatsache, dass es sich hierbei um einen Risikofaktor handelt, den der Patient selbst beeinflussen kann. So haben Mulder et al. (88) eine Computersimulation entwickelt, die berechnet, wie sich die Erkrankungszahlen für das Pankreaskarzinom entwickeln würden, wenn das Rauchen als individuell modifizierbarer Risikofaktor reduziert würde. Diese Berechnung kam zu dem Schluss, dass bei sofortiger Einstellung des Rauchens durch alle Betroffenen bis zum Jahr 2015 20% bzw. ca. 10% der Erkrankungsfälle innerhalb der EU bei Männern bzw. Frauen verhindert werden könnten. Dies entspricht insgesamt ca. 150000 Erkrankten (ca. 100000 Männer und ca. 50000 Frauen). Natürlich ist dieses Szenario extrem unrealistisch. Eine realistischere Berechnung wurde anhand des durch die WHO formulierten Zieles, bis 2015 den Nichtraucheranteil in den EU-Ländern auf jeweils mindestens 80% zu steigern (=“Health for all“-target), durchgeführt. In diesem Fall würden bis 2015 innerhalb der EU immerhin noch ca. 39000 Pankreaskarzinome (ca. 29500 bei Männern und 9500 bei Frauen) weniger auftreten. Dies verdeutlicht den extremen Stellenwert, den Prävention einnehmen kann und wie wichtig es ist, in der täglichen ärztlichen Praxis immer wieder diesbezüglich auf die Patienten einzuwirken.

Die vorliegende Untersuchung erbrachte weiterhin, dass aktive Raucher einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber ehemaligen oder Nierauchern aufweisen. Zur Ursachenfindung diesbezüglich wurde untersucht, ob aktive Raucher häufiger operiert werden und/oder eine zusätzliche adjuvante Therapie bekommen. Dies ist im Vergleich zu den Nierauchern der Fall (aktive Raucher werden in 33% der Fälle operiert, Nieraucher nur in 22%, eine zusätzliche

adjuvante Therapie erhielten 29% der aktiven Raucher, aber nur 16% der Nieraucher), trifft aber nicht für die ehemaligen Raucher (34% operiert, 28% zusätzliche adjuvante Therapie) zu, kann also nicht den signifikanten Überlebensvorteil der aktiven Raucher gegenüber den ehemaligen Rauchern erklären. Trotzdem scheint die Therapie der entscheidende Faktor zu sein, denn betrachtet man die Patienten, die keinerlei weitere Therapie mehr (weder OP noch palliativer Chemotherapie etc.) erhielten, scheint sich der Überlebensvorteil der aktiven Raucher umzukehren. So leben in diesem Fall die Nieraucher mit durchschnittlich 3,8 Monaten signifikant länger als die ehemaligen Raucher mit nur durchschnittlich 1,6 Monaten ($p=0,029$) und auch länger als die aktiven Raucher (durchschnittlich zwei Monate Überleben), wobei hier keine Signifikanz erreicht werden kann ($p=0,660$). Eine weitere mögliche Theorie wäre, dass durch das insgesamt niedrigere Alter bei Erstdiagnose die Patienten weniger Comorbiditäten aufweisen und sich insgesamt in besserem Allgemeinzustand befinden könnten, was wiederum die Überlebenszeit verlängert (114). Ob sich die entsprechenden Patienten tatsächlich in einem besseren Allgemeinzustand befanden, lässt sich bei retrospektivem Design leider nicht nachvollziehen, da diesbezüglich keine Daten erhoben wurden (siehe auch 4.1 der vorliegenden Arbeit).

Insgesamt besteht diesbezüglich noch weiterer Klärungsbedarf, der Gegenstand weiterer Studien sein könnte. In der recherchierten Fachliteratur fand sich dagegen kein Hinweis auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Überlebenszeit (96).

4.6 BMI und Adipositas

Obwohl die Studienlage insgesamt noch uneinheitlich ist (35), ist die Adipositas mittlerweile ein anerkannter Risikofaktor für das Pankreaskarzinom. Ursache für die Uneinheitlichkeit der Studienlage dürfte u.a. sein, dass Uneinigkeit darüber herrscht, wie Adipositas am besten gemessen wird. So existieren verschiedenste „Maßeinheiten“ zur Quantifizierung der Adipositas, die geläufigsten sind dabei der BMI und die Waist-Hip-Ratio (=WHR) also das Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang. Weitere benutzte „Maßeinheiten“ sind z.B. isoliert der Taillen- oder der Hüftumfang (113) oder das auf CT-Untersuchung basierende Verhältnis zwischen viszeralem und totalem abdominellen Fett zur Quantifizierung der abdominellen Adipositas (62).

Im folgenden soll für die beiden geläufigsten „Maßeinheiten“ jeweils wenigstens ein positives wie negatives Studienergebnis aufgeführt werden. Eine Studie von Stolzenberg-Solomon et al. (113) kam zu dem Ergebnis, dass der BMI ursächlich mit dem Pankreaskarzinom in

Verbindung steht. So käme es bei einem BMI von mehr als 35 kg/m^2 zu einer Risikosteigerung um 45% im Vergleich zum Normalgewicht. Für die WHR konnte kein Zusammenhang gefunden werden. In einer japanischen Studie von Luo et al. (72) wurde ein inverser Zusammenhang zwischen BMI und Pankreaskarzinom gefunden. Verglichen mit Männern mit einem BMI zwischen 21 und 25 kg/m^2 kam es bei Probanden mit einem BMI von weniger als 21 kg/m^2 zu einer Risikoerhöhung und bei Patienten mit einem BMI größer als 25 kg/m^2 zu einer Risikoreduktion. Eine weitere Studie von Luo et al. (73) an postmenopausalen Frauen kam zu dem Schluss, dass nicht die generelle Adipositas (bestimmbar durch den BMI), sondern vielmehr die zentrale Adipositas mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines Pankreaskarzinoms verbunden sind. Dementsprechend wurde für den BMI kein Zusammenhang gefunden. Das Risiko für das Pankreaskarzinom war jedoch signifikant mit der WHR verknüpft. So wurde ein um 27% erhöhtes Risiko je Anstieg der WHR um 0,1 berechnet.

In der vorliegenden Studiengruppe hatte der BMI keinen Einfluss auf Erkrankungsalter oder Überlebensdauer (also formal weder Risiko- noch Prognosefaktor). Problematisch an der vorliegenden Untersuchung ist dabei, dass das Gewicht zum Zeitpunkt der Diagnose für die Berechnungen erhoben wurde. Da zum Zeitpunkt der Diagnose aber bereits mehr als zwei Drittel der Patienten über mehr oder minder ausgeprägten Gewichtsverlust berichteten, ist von einer Verzerrung der Daten auszugehen. Dieser Punkt der Studie ist also nicht zuverlässig verwertbar.

4.7 Lokalisation des Tumors

Die Angaben in der Literatur bezüglich der Lokalisation des Tumors reichen für Pankreaskopfkarzinome von 60% (105) bis 75 % (10, 28), was in etwa der in der vorliegenden Studiengruppe gefundenen Zahl entspricht (76,6% Pankreaskopfkarzinome).

Tumore im Bereich des Pankreasschwanzes gelten dabei als prognostisch ungünstiger, da sie aufgrund ihrer Lage seltener spezifische Symptome verursachen und damit häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt werden, in dem sie dann nicht mehr resektabel sind (10, 28). So lag in einer Studie von Brennan et al. (10) die Resektionsrate bei Tumoren im Bereich des Pankreasschwanzes und/oder –körpers mit nur 10% bei weniger als der Hälfte der Resektionsrate der Pankreaskopfkarzinome (23%). Konnten die Pankreasschwanztumore

reseziert werden, unterschied sich das Überleben jedoch nicht vom Überleben bei Zustand nach Resektion eines Pankreaskopftumors.

Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten mit Tumoren im Bereich des Pankreasschwanzes ($p=0,007$) im Vergleich zu Pankreaskopftumoren gesichert werden (=Prognosefaktor).

Den o.g. Studien entsprechend wurden Pankreasschwanztumore häufiger im Stadium T4 diagnostiziert als Pankreaskopftumore (hier 73,9% vs. 46,7%) und seltener operiert (hier 21,7% vs. 30,5%). Signifikant waren diese Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht (Tumorstadium $p=0,056$; OP-Rate $p=0,576$).

4.8 CA 19-9 Wert

CA 19-9 ist ein tumorassoziiertes Antigen, dessen wiederholte Bestimmung routinemäßig zur Beobachtung des Krankheitsverlaufes u.a. beim Pankreaskarzinom herangezogen wird und welches außerdem mit dem Lewis-Blutgruppen-System reagiert. Aufgrund dieses Zusammenhangs können die zur Bestimmung verwendeten Antikörpertests durch die Lewis-Blutgruppen-Phänotypen beeinflusst werden. So können bei Patienten mit Lewis-negativem Phänotyp auch beim Vorliegen von Erkrankungen wie dem Pankreaskarzinom selbst bei metastasierter oder wiederkehrender Erkrankung keine erhöhten CA 19-9-Werte zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes herangezogen werden. Von dem entsprechenden Lewis-Phänotyp sind etwa 5-10% der Bevölkerung betroffen (7, 41, 50).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom finden sich in mehr als 80% der Fälle erhöhte CA 19-9-Werte (41). CA 19-9-Werterhöhungen sind jedoch nicht spezifisch für das Pankreaskarzinom. So werden erhöhte Werte auch beim Vorliegen anderer Tumoren, wie z.B. dem kolorektalen Karzinom oder aber auch bei benignen Erkrankungen wie den extrahepatischen Gallengangsobstruktionen beobachtet (50).

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Überlebensdauer und Höhe des CA 19-9 Wertes vor Therapie gezeigt werden. So wirken sich erhöhte Werte negativ auf die Prognose aus. Dies entspricht den Angaben in der Fachliteratur. So konnten verschiedene Studien ebenfalls eine prognostische Bedeutsamkeit erhöhter CA 19-9-Werte sichern (7, 41, 111, 115, 117). Eine koreanische Studie von Kang et al. (50) konnte anhand der präoperativen CA 19-9 Werte nicht nur einen Zusammenhang auf das

Gesamtüberleben, sondern auch einen signifikanten Zusammenhang mit dem Risiko zur Entwicklung eines Rezidivs zeigen.

Von Bedeutung ist scheinbar nicht nur die Höhe des CA 19-9-Wertes vor Therapie, sondern auch der Verlauf infolge der Therapie. So konnte mehrfach gezeigt werden, dass der Rückgang der Werte infolge der Therapie (postoperativ oder nach Chemotherapie) mit einem verlängerten Überleben einhergeht (7, 111). Dieses zweifelten Hess et al. 2008 (41) in einer im Vergleich zu den existierenden Vorstudien umfangreicheren und prospektiven Studie an.

Ein weiterer laborchemisch bestimmbarer Parameter, dem prognostische Bedeutsamkeit zugesprochen wird, ist das CRP. So konnte in mehreren Studien für eine Reihe von malignen Erkrankungen, unter denen sich auch das Pankreaskarzinom befindet, gezeigt werden, dass erhöhte CRP-Werte mit einer Verschlechterung des Überlebens einhergehen (74, 78, 98). Das gilt sowohl für Patienten mit kurativem Ansatz als auch für Patienten, die sich in einer rein palliativen Situation befinden (98). Zur Beantwortung der Frage nach dem Pathomechanismus, der dazu führt, dass erhöhte CRP-Werte die Prognose verschlechtern, gibt es verschiedene Ansätze. So könnte der Entzündungsprozess, der als Antwort auf die Existenz von Tumorzellen vom Körper angestoßen wird, zu einem Mikroklima führen, das durch die Reichhaltigkeit an proinflammatorischen Zytokinen, angiogenetischen Faktoren und Chemokinen die Voraussetzungen für Tumorwachstum, Angiogenese und Metastasierung schafft. In diesem Fall würden erhöhte Serum-CRP-Werte eine aggressivere Tumorentität widerspiegeln. Ein weiterer potenzieller Erklärungsansatz wäre der, dass das erhöhte CRP eine unspezifische inflammatorische Reaktion auf Gewebeschäden im Sinne von Nekrosen darstellt und damit eine ausgeprägte Tumoralast widerspiegelt (74, 98). Weiterhin wurde herausgefunden, dass erhöhte CRP-Werte mit der Tumorkachexie in Verbindung stehen (74, 78, 98) und damit ebenfalls für die Verschlechterung der Prognose sorgen.

4.9 TNM-Status

In der vorliegenden Untersuchung hatte das Tumorstadium einen signifikanten Einfluss auf die Prognose des Patienten. So überlebten Patienten mit T4-Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant kürzer als Patienten mit niedrigeren Tumorstadien. Dies scheint zunächst den Angaben in der Literatur zu widersprechen, da mehrere Studien existieren, in denen kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden konnte (111, 124). In den entsprechenden

Studien wurden jeweils mehrere T-Stadien in Gruppen zusammengefasst und gegenübergestellt. So wurden z.B. in einer Studie von Smith et al. (111) die Stadien T1 und T2 zusammengefasst und mit den Patienten mit den Tumorstadien T3 und T4 verglichen. In dieser Gegenüberstellung konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten in den Tumorstadien T1/T2 festgestellt werden ($p=0,103$). In der hier vorliegenden Studiengruppe wurden die einzelnen Tumorstadien paarweise verglichen. Ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten konnte nur für Patienten mit T4-Tumoren im Vergleich zu Patienten mit T2- ($p=0,049$) und T3-Tumoren ($p<0,001$) gefunden werden. Vielleicht hätte sich in den o.g. Studien bei Verzicht auf Gruppierung und paarweisem Vergleich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang feststellen lassen können.

Unabhängig vom jeweiligen Tumorstadium scheint die absolute Tumorgöße einen signifikanten Einfluss auf die Prognose des Patienten zu haben. So wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass Tumoren, die größer als 3 cm sind, mit signifikant kürzerem Überleben in Zusammenhang stehen (36, 115, 124).

Der zweite Bestandteil der TNM-Formel ist der Lymphknotenstatus. Je nach Studie haben mindestens 50% der Patienten Lymphknotenmetastasen (7, 39). In der vorliegenden Studiengruppe waren fast 85% der Patienten von Lymphknotenmetastasen betroffen. Patienten mit Lymphknotenmetastasen überlebten im Mittel 12 Monate, während Patienten ohne befallene Lymphknoten im Mittel 18,5 Monate überlebten. Dieser Unterschied war mit $p=0,121$ jedoch nicht signifikant. Auch bei Beschränkung der Berechnungen auf die operierten Patienten, bei denen durch histologische Aufarbeitung des OP-Präparates Lymphknotenmetastasen sicher bestätigt oder ausgeschlossen wurden, konnte kein Signifikanzniveau erreicht werden ($pN0$ 29 Monate medianes Überleben, $pN1$ 21,4 Monate medianes Überleben, $p=0,379$). Dies widerspricht den Angaben in der Fachliteratur, in der der Lymphknotenstatus als signifikanter Prognosefaktor genannt wird (7, 36, 39, 65, 111). Die Prognose scheint dabei auch von der absoluten Anzahl der betroffenen Lymphknoten abhängig zu sein (45, 124). So konnte in einer Studie von House et al. (45) gezeigt werden, dass bis zu einer Anzahl von acht betroffenen Lymphknoten ein linearer Zusammenhang zwischen Überleben und Anzahl der betroffenen Lymphknoten besteht.

Zur zuverlässigen Feststellung des Lymphknotenstatus operierter Patienten sollten mindestens zehn Lymphknoten durch einen Pathologen untersucht werden (39).

Der dritte Bestandteil der TNM-Formel sind die Fernmetastasen. In der vorliegenden Studiengruppe fand sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Metastasierung und Überlebenszeit. Dieser Zusammenhang entspricht der Fachliteratur, in der eine Metastasierung als signifikant prognoseverschlechternder Faktor gilt (114).

4.10 Operation

Der weiterhin einzige potenziell kurative Therapieansatz ist die Operation mit dem Ziel der kompletten Tumorentfernung. Leider sind laut Literaturangaben zum Zeitpunkt der Diagnose nur ca. 10-20% der Patienten operabel (12, 69). Damit waren in der vorliegenden Studiengruppe die Patienten etwas häufiger operabel als im Durchschnitt (OP-Rate in der vorliegenden Arbeit 28,5%).

Die Operation konnte in der vorliegenden Studiengruppe, wie dies auch in der Fachliteratur angegeben ist (z.B. 36, 82, 114, 118), als signifikant lebensverlängernder Faktor ermittelt werden. Die durchschnittliche Überlebenszeit der operierten Patienten der vorliegenden Studiengruppe lag mit 25,5 Monaten etwas oberhalb der in der Literatur angegebenen 11-25 Monate (12, 82, 118). Das in der Literatur angegebene 5-Jahres-Überleben liegt bei 20-30% (76, 82, 118). Teilweise finden sich Angaben von bis zu 40% 5-Jahres-Überleben bei Patienten, die sowohl negative Resektionsränder (R0) als auch keine Lymphknotenmetastasen aufweisen (84). In Einzelfällen wurde sogar über ein Langzeitüberleben von mehr als 20 Jahren nach Operation berichtet (1).

In der Pankreaschirurgie gibt es im Wesentlichen zwei Standardoperationsverfahren. Die Pankreatikoduodenektomie, welche als klassische Variante (sog. Kausch-Whipple-Operation) oder als pyloruserhaltende Operation durchgeführt werden kann, und die distale Pankreasresektion (=Pankreaslinksresektion).

Das Standardoperationsverfahren für Tumoren im Pankreaskopf ist heutzutage die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (=PPPD) (neunundachtzig). Die Operation verläuft in drei Phasen (31, 82, 84, 118). Die erste Phase ist die Phase der Exploration, in der geprüft wird, ob eine lokale Irresektabilität oder Fernmetastasierung bzw. Peritonealkarzinose besteht. Dazu wird das Abdomen auf auffällige Herde hin inspiziert und palpiert mit besonderer Beachtung von Leber, Peritoneum und Becken. Anschließend wird nach einer möglichen venösen oder arteriellen Infiltration gesucht. Dabei gilt, dass Infiltrationen der venösen Gefäße (Portalvene und/oder Vena mesenterica superior) keine Kontraindikation für

die Resektion darstellen, da die En-bloc-Venenresektion heutzutage ohne Überlebensnachteile und mit nicht erhöhten Morbiditäts- oder Mortalitätsraten sicher durchführbar ist (69, 76, 82, 84, 118). Über das Vorgehen bei arteriellen Infiltrationen (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, A. hepatica communis) besteht in der Fachliteratur noch Uneinigkeit. Teilweise wird die arterielle Infiltration als absolute Kontraindikation für die Resektion gesehen (69, 76), teilweise wird aber auch die Meinung vertreten, dass in ausgewählten Einzelfällen bzw. im Rahmen von Studien die arterielle Resektion erfolgen sollte, wenn damit eine R0-Situation erreicht werden kann (84, 118).

Ließ sich in der Phase der Exploration kein Hinweis auf Irresektabilität finden, schließt sich die Resektionsphase an. Dabei werden das Duodenum (Erhalt eines kurzen postpylorischen Segmentes), die Gallenblase, der Ductus choledochus sowie das Pankreas links der V. portae ca. einen Zentimeter distal des Tumors am Übergang vom Pankreaskopf zum –korpus entfernt (31, 118). Intraoperativ werden von den Resektionsränder Schnellschnittuntersuchungen durchgeführt, sodass, falls der Pankreasresektionsrand noch Tumorgewebe enthalten sollte, noch mehr Gewebe entfernt wird, ggf. bis zur totalen Pankreatektomie, wenn dadurch eine R0-Situation möglich erscheint (54, 118). Außerdem wird eine Lymphadenektomie durchgeführt, bei der standardmäßig die Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale sowie die Lymphknoten um die Arteria hepatica communis, die Pfortader, den kranialen Teil der Vena mesenterica superior sowie rechts des Truncus coeliacus und des Stammes der Arteria mesenterica superior entfernt werden (118). Für die darüber hinausgehende sog. erweiterte Lymphadenektomie wurde gezeigt, dass sie bei erhöhten Morbiditätsraten keinen Überlebensvorteil bringt (69, 82, 84, 118).

Ist die Resektionsphase abgeschlossen, erfolgt die Rekonstruktion. Dabei werden eine Pankreatikojejuno- oder –gastrostomie, eine Hepatikojejunostomie sowie eine Duodenojejunostomie durchgeführt. Dabei gibt es Hinweise, dass die antekolische Duodenojejunostomie gegenüber der retrokolischen Variante bevorzugt werden sollte, da sie seltener zu Magenentleerungsstörungen führt (43, 69).

Die Kausch-Whipple-Operation unterscheidet sich von der PPPD dadurch, dass zusätzlich zu dem oben genannten Resektionsausmaß auch noch das distale Magendrittel entfernt wird. Die Rekonstruktion erfolgt mittels Gastrojejunostomie (118). Es konnte gezeigt werden, dass sich die klassische Whipple-OP und die PPPD in postoperativem Überleben, Morbidität und Mortalität nicht signifikant unterscheiden (31, 82, 112, 118, 124). Dies widerspricht den in der vorliegenden Studiengruppe gefundenen Ergebnissen, die ein signifikant verbessertes Überleben nach PPPD im Vergleich zur Whipple-OP zeigten. Die Ursache für diesen

Widerspruch bleibt unklar. Da die PPPD bei gleichen Morbiditäts-, Mortalitäts- und Überlebensraten mit kürzerer Operationszeit, geringerem Blutverlust und Magenerhalt verbunden ist, sollte sie bevorzugt werden und die Whipple-OP nur noch bei großen Tumoren zum Erhalt einer R0-Situation oder bei Tumorinfiltration in den Magen durchgeführt werden (118).

Die Pankreaslinksresektion wird bei Tumoren im Bereich des Pankreasschwanzes oder – korpus vorgenommen. Dabei erfolgt die Resektion des Pankreas rechts der Vena portae inklusive sämtlicher peripankreatischer Lymphknoten. In den meisten Fällen erfolgt zusätzlich noch die Resektion der Milz einschließlich aller lienalen Lymphknoten. Der Verschluss des Restpankreas kann mittels Handnaht oder Stapler erfolgen, wobei noch Unklarheit darüber herrscht, welche Technik verwendet werden sollte (69, 82, 118).

Obwohl die oben genannten Operationsverfahren heutzutage als sichere Eingriffe gelten, kommt es, auch in spezialisierten Zentren, mit 18-54% immer noch relativ häufig zu perioperativen Komplikationen (31, 84, 118). Hauptkomplikationen sind dabei Pankreasfisteln bzw. Anastomoseninsuffizienzen, Magenentleerungsstörungen, intraabdominelle Abszesse, Wundinfektionen und Blutungen (31, 84, 118). Die dabei gefährlichste Komplikation ist die Pankreasfistel/Anastomoseninsuffizienz, da sie zu Blutungen und Sepsis führen kann und damit für ca. 50% der Todesfälle verantwortlich ist (118). Weiterhin bestehen Hinweise darauf, dass das Auftreten von perioperativen Komplikationen die Prognose nach R0-Resektionen verschlechtert (49).

Die perioperative Mortalität hat sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten deutlich verbessert. So konnte die Mortalität von bis zu 30% in den 1970er Jahren auf weniger als 4% heute gesenkt werden (30, 31, 76, 79, 84, 118). Aber auch heute gibt es in Abhängigkeit von der Anzahl der jährlich in einem Haus durchgeführten Eingriffe noch signifikante Unterschiede in der Mortalität (69, 82, 118, 76, 84, 43, 31, 79, 30, 85) von z.B. fast 10% in Häusern mit weniger als fünf Eingriffen pro Jahr im Vergleich zu 2,5% in erfahrenen Zentren mit mehr als 18 Resektionen pro Jahr (79). Deshalb sollten Pankreasresektionen generell nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

4.11 Resektionsränder

In der vorliegenden Studiengruppe war für die Hälfte der operierten Patienten eine R0-Situation dokumentiert. Für die R0-resezierten Patienten zeigte sich kein signifikant

verlängertes Überleben. Es handelt sich hier also um keinen Prognosefaktor. Die Angaben in der Fachliteratur bezüglich eines signifikant prognoseverbessernden Einflusses der R0-Resektion im Vergleich zur R1-Resektion sind widersprüchlich. So gibt es Autoren, die über einen signifikanten Einfluss berichten (30, 36, 49, 82), andere fanden keinen signifikanten Zusammenhang (14, 102, 111).

Eine Ursache für diese Diskrepanz könnte das Fehlen einer standardisierten Vorgehensweise zur Feststellung des R-Status sein (26, 58, 116, 118). Diese fehlende Standardisierung ist wahrscheinlich auch der Grund für die in der Literatur so stark schwankenden R1-Raten von weniger als zehn bis mehr als 80 Prozent (58, 116). Dabei sind höhere R1-Raten als realistischer einzuschätzen, da R1-Resektionen in den meisten Fällen durch das biologische Wachstumsverhalten (frühzeitige perineurale Invasion) sowie die anatomische Tumorlokalisierung des Pankreaskarzinoms im Retroperitoneum begründet sind (58, 116).

4.12 Adjuvante Therapieansätze

Es ist mittlerweile eine anerkannte Tatsache, dass Patienten mit Pankreaskarzinom nach der Operation von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren (4, 19, 40, 68). Dafür gibt es im wesentlichen zwei Ansätze, die alleinige Chemotherapie und die Radiochemotherapie. Die diesbezüglich gängigen Vorgehensweisen unterscheiden sich in Europa und Nordamerika. Dieser Unterschied ist historisch gewachsen. Die dafür ursächlichen Studien sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

Die erste kontrolliert randomisierte Studie, die einen Überlebensvorteil für die adjuvante Therapie zeigen konnte, wurde Mitte der 1980er Jahre veröffentlicht. Bei dieser Studie der GITSG (= Gastrointestinal Tumor Study Group) handelt es sich um eine kleine Studie (die Studie wurde geschlossen, nachdem nach acht Jahren lediglich 43 Patienten rekrutiert werden konnten), die die alleinige Nachbeobachtung mit einer kombinierten Radiochemotherapie bestehend aus 40 Gy Radiotherapie mit begleitender Chemotherapie (5-FU 500mg/m²/d an insgesamt sechs Tagen der Bestrahlung) gefolgt von einer Erhaltungstherapie (5-FU 500mg/m²/d für drei Tage pro Monat über zwei Jahre oder bis zur Krankheitsprogression) verglich (48). In dieser Studie konnte ein signifikant besseres medianes sowie Zwei-Jahres-Überleben der Patienten gezeigt werden, die eine Radiochemotherapie erhalten hatten. In Folge der GITSG-Studie wurde die Radiochemotherapie zur standardmäßig verwendeten adjuvanten Therapie im nordamerikanischen Raum (4, 77).

Im europäischen Raum sollten diese Ergebnisse in einer durch die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) gesponserten Studie (57) nachvollzogen werden. Dazu wurden 114 Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom in einer Studie randomisiert, die reine Nachbeobachtung mit einer 5-FU-basierten Radiochemotherapie mit 40 Gy (im Gegensatz zur GITSG-Studie keine anschließende Erhaltungskemotherapie mit 5-FU) verglich. Hierbei konnte kein signifikant verbessertes Überleben der Radiochemotherapiegruppe im Vergleich zur Observationsgruppe festgestellt werden (Zwei-Jahres-Überleben 37% vs. 23%, $p=0,099$). Kritisiert wurde an dieser Studie, dass 20% der Patienten, die in die Behandlungsgruppe randomisiert wurden, niemals die Therapie tatsächlich erhielten (126).

Eine weitere Studie mit dem Versuch zur Klärung der Frage nach der optimalen adjuvanten Therapie ist die ESPAC (= European Study Group for Pancreatic Cancer)-1-Studie. Diese ist eine randomisierte Studie mit insgesamt vier Armen (2x2 factorial Design): alleinige Beobachtung nach OP, adjuvante Chemotherapie, adjuvante Radiochemotherapie sowie adjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer weiteren Chemotherapie (alle drei Varianten jeweils auf Basis von 5-FU). Um die Rekrutierung zu beschleunigen wurde außerdem gestattet, unter zwei weiteren Randomisierungsschemata zu wählen: 1. Radiochemotherapie oder keine Radiochemotherapie und 2. Chemotherapie oder keine Chemotherapie. Auf diese Weise wurden in den insgesamt drei parallel laufenden Schemata insgesamt 541 Patienten rekrutiert (davon 289 Patienten in dem ursprünglichen 2x2 factorial Design). In der ersten Veröffentlichung (91), die sich auf alle 541 Patienten bezog, konnte kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Patienten die eine Radiochemotherapie erhalten hatten (15,5 Monate medianes Überleben) und denen die keine Radiochemotherapie (16,1 Monate medianes Überleben) erhalten hatten, festgestellt werden. Allerdings überlebten Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten mit 19,7 Monaten signifikant länger als die Patienten, die keine Chemotherapie erhielten (14 Monate medianes Überleben). In einer zweiten Veröffentlichung (92), die sich nach verlängerter Nachbeobachtungszeit ausschließlich auf die 289 in dem ursprünglichen 2x2 factorial Design randomisierten Patienten bezog, konnte weiterhin kein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten nach Radiochemotherapie gezeigt werden. Im Gegenteil dazu zeigte sich sogar ein Trend zu schlechterem Überleben der Patienten in der Radiochemotherapiegruppe im Gegensatz zu den Patienten, die keine Radiochemotherapie erhalten hatten (die 2- und 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 29% vs. 41% und 10 vs. 20%). Der signifikante Überlebensvorteil der Patienten nach Chemotherapie im Vergleich zu Patienten ohne Chemotherapie blieb erhalten (2-Jahresüberlebensraten 40%

vs. 30%, 5-Jahresüberlebensraten 21% vs. 8%, $p=0,009$). Daraufhin wurde die Radiochemotherapie als adjuvante Therapiemaßnahme in Europa weitestgehend verlassen.

Alle oben genannten Studien arbeiteten mit Chemotherapien auf Basis von 5-FU. Da sich in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Pankreaskarzinoms Gemcitabin als Mittel der Wahl durchgesetzt hatte, wurden auch Studien bezüglich Gemcitabin im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Dabei gibt es im Wesentlichen zwei große randomisierte Studien: CONKO-001 und ESPAC-3.

In der CONKO-001 (Charité Onkologie)-Studie wurden insgesamt 368 Patienten in zwei Gruppen randomisiert, die erste Gruppe erhielt eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin, die Kontrollgruppe erhielt keine weitere adjuvante Therapie. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten zeigte sich ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben in der Gemcitabingruppe im Vergleich zur reinen Observation (13,4 Monate vs. 6,9 Monate; $p<0,001$). Außerdem zeigte sich ein Trend für ein verlängertes medianes Überleben (22,1 Monate vs. 20,2 Monate; $p=0,06$) unter Gemcitabin (93).

In der erst kürzlich veröffentlichten ESPAC-3-Studie (90) war bei insgesamt 1088 Patienten aus 16 Ländern eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin mit einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU/FA verglichen worden. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich beide Chemotherapieschemata hinsichtlich des progressionsfreien (14,3 vs. 14,1 Monate) und Gesamtüberlebens (23 vs. 23,6 Monate) nicht unterscheiden. Die Therapie mit Gemcitabin war aber insgesamt verträglicher.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass alle Patienten nach Operation einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt werden sollten. Standardmäßig sollte diese mit Gemcitabin durchgeführt werden, bei Gemcitabin-Unverträglichkeit kann alternativ auf 5-FU/FA ausgewichen werden (60).

Der in der Literatur beschriebene positive Effekt einer adjuvanten Therapie konnte auch in der vorliegenden Patientengruppe bestätigt werden. So überlebten Patienten nach adjuvanter Therapie sehr signifikant ($p=0,003$) länger als Patienten, die nur operiert wurden (28,4 vs. 10,5 Monate). Durchführung einer adjuvanten Therapie ist also auch in der vorliegenden Arbeit ein positiver Prognosefaktor.

4.13 Palliative Therapie

Die Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinom ist die Chemotherapie mit Gemcitabin (3, 68, 77, 108, 120). Dies ist vor allem auf die Studie von Burris et al. (13) zurückzuführen, in der gegenüber der Therapie mit 5-FU ein verlängertes Überleben sowie eine ausgeprägtere klinische Verbesserung festgestellt werden konnten. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass die Infusionsgeschwindigkeit von Gemcitabin einen Einfluss auf die Wirksamkeit hat. Der dahinter vermutete Mechanismus ist folgender: da Gemcitabin erst durch Phosphorylierung in seinen aktiven Metaboliten, das Gemcitabintriphosphat, umgewandelt werden muss und das verantwortliche Enzym, die Deoxycytidinkinase, einem zeitabhängigen Sättigungsmechanismus unterliegt, sollte die sog. „Fixed dose rate“-Infusion, bei der nicht mehr als $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{min}$ appliziert werden und so die maximale Enzymleistungsfähigkeit ausgenutzt werden kann, günstiger sein. Diesbezüglich konnten auch verbesserte Ergebnisse erzielt werden, diese könnten aber auch auf die erhöhte Dosis (bei der FDR-Infusion $1500\text{mg}/\text{m}^2$ über 150 min im Vergleich zur üblichen Dosis von $1000\text{mg}/\text{m}^2$ über 30 min) zurückzuführen sein und waren außerdem mit erhöhter Toxizität verbunden (77, 108).

Studien zur Untersuchung von Kombinationschemotherapien auf Basis von Gemcitabin konnten nicht die daraus erhofften Verbesserungen für die Therapie bringen. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand konnten jedoch gewisse Vorteile für Kombinationschemotherapien von Gemcitabin mit platinhaltigen Chemotherapeutika gezeigt werden (108, 120). Auch für die Kombination Gemcitabin/Capecitabin konnten teilweise ermutigende Ergebnisse erzielt werden (61, 120). Für die Kombination Gemcitabin/Erlotinib konnte in einer randomisierten Phase-III-Studie (87) ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (6,24 Monate medianes Überleben im Vergleich zu 5,91 Monaten unter Gemcitabin-Monotherapie, $\text{HR}=0,82$; $p=0,038$) sowie eine verbesserte 1-Jahres-Überlebensrate (23% vs. 17%; $p=0,023$) festgestellt werden. Besonders profitieren konnten dabei Patienten, bei denen im Laufe der Behandlung mit Erlotinib ein Hautausschlag auftrat (medianes Überleben Hautausschlag Grad 0 5,3 Monate, Grad 1 5,8 Monate, Grad 2 oder höher 10,5 Monate, 1-Jahres-Überlebensraten 16%, 9% und 43%, $p<0,001$). Diese Studie führte zur Zulassung von Erlotinib plus Gemcitabin für das metastasierte Pankreaskarzinom.

Die palliative Chemotherapie sollte sofort nach Diagnosesicherung begonnen und bis zur Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Nach Scheitern der Erstlinientherapie kann eine Zweitlinientherapie sinnvoll sein. Dies gilt z.B. bei gutem Allgemeinzustand sowie Wunsch des Patienten nach weiterer Therapie (3). In einer kleinen Studie von Klapdor et al. (56) konnte gezeigt werden, dass individuelle sequentielle Behandlungsstrategien das Überleben verbessern. Dabei stieg das Überleben mit Anzahl der effektiven Behandlungen. Es sollten nach der First-line-Therapie also noch weitere Therapien (in der entsprechenden Studie bis zur Drittlinientherapie) in Betracht gezogen werden.

Im Bereich der Zweitlinientherapie gibt es außerdem Ansätze, die standardmäßig überwiegend intravenös durchgeführten Chemotherapien auf ein komplett orales Therapieregime umzustellen. So z.B. in zwei kleineren Studien von Kulke et al. (61) und Pino et al. (99), in denen Capecitabine plus Erlotinib sowie Capecitabine plus Celecoxib als rein orale Zweitlinientherapie mit zumindest akzeptablen Ergebnissen untersucht wurden.

Die Radiochemotherapie gehört in der palliativen Situation im Rahmen der leitliniengerechten Therapie nicht zur Standardtherapie. Beim metastasierten Pankreaskarzinom ist eine Radiochemotherapie generell nicht indiziert (3). Beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom gehört sie ebenfalls nicht zur Standardtherapie, sollte aber bei Patienten mit fraglich resektablen Tumoren eventuell mit in Betracht gezogen werden, da in 15-20% der Fälle noch eine sekundäre Resektabilität erreicht werden kann (11).

In der vorliegenden Arbeit stellte sich, wie oben schon auch in der vorliegenden Fachliteratur beschrieben, die palliative Chemotherapie als positiver Prognosefaktor heraus. So überlebten Patienten, die eine palliative Chemotherapie erhielten hoch signifikant ($p < 0,001$) länger als Patienten ohne palliative Chemotherapie. Dieser hier hochsignifikante Zusammenhang kann in der vorliegenden Patientengruppe, da es sich ja um eine retrospektive Auswertung und keine prospektiv randomisierte Studie handelt, z.T. durch Selektionseffekte mitbedingt sein. So bekamen z.B. nicht nur Patienten, die die Chemotherapie ablehnten keine palliative Chemotherapie mehr, sondern vor allem Patienten, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes dazu gar nicht mehr in der Lage waren.

Ebenfalls ließ sich die Chemotherapiegruppe als Prognosefaktor feststellen. Die längste Überlebenszeit konnte für die Gruppe „Gemzar und/oder Zweitlinientherapie“ festgestellt werden. Diese ist mit $p = 0,017$ signifikant länger als die Überlebenszeit in der Gruppe

„Gemzar Mono“. Für die anderen Gruppen ließen sich im Vergleich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

4.14 Palliative Operation

Beim Vorliegen von Gallenwegs- und/oder Magenausgangs- oder Duodenalstenosen sollten zunächst endoskopische Verfahren bevorzugt werden (76). Sind diese nicht möglich, sollten operative Bypassprozeduren durchgeführt werden. Gleiches gilt bei Feststellung einer Peritonealkarzinose (generell) oder Irresektabilität des Pankreaskarzinoms (bei gleichzeitig bestehender Indikation zur Hepatikojejunostomie) im Rahmen einer ursprünglich kurativ intendierten Operation. In diesem Fall ist die Doppelbypassversorgung (Hepatikojejunostomie und Gastrojejunostomie) die Methode der Wahl (76, 118).

5 Zusammenfassung

Obwohl das Pankreaskarzinom „nur“ die 9. (Frauen) bzw. 10. (Männer)-häufigste Krebsart in Deutschland ist, ist es die vierthäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle. Das spricht für seine schlechte Prognose, die trotz Fortschritten bei Diagnostik und Therapie leider immer noch enttäuschend ist (6).

Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung des älteren Menschen, so lag das mittlere Erkrankungsalter in der vorliegenden Untersuchung bei rund 68 Jahren. Mit steigendem Alter bei Erstdiagnose verschlechterten sich in der vorliegenden Patientengruppe die Überlebenszeiten, so überlebten Patienten zwischen 80 und 89 Jahren signifikant kürzer als jüngere Patienten. Dabei handelt es sich höchstwahrscheinlich um einen therapiebedingten Effekt, da Patienten dieser Altersgruppe im Vergleich zu jüngeren Patienten signifikant seltener operiert wurden oder eine palliative Chemotherapie erhielten. Dies dürfte vermutlich durch insgesamt schlechteren Allgemeinzustand und häufigere Comorbiditäten beim älteren Patienten bedingt sein, lässt sich aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht sicher nachvollziehen.

Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung mit relativ unspezifischer Symptomatik. Am häufigsten berichteten Patienten über die Symptome Schmerzen (81,8%), Leistungsabfall (70,1%), Inappetenz (68,6%) und Gewichtsverlust (67,2%). Das Vorliegen der Symptome Inappetenz und Leistungsabfall war dabei mit einem signifikant kürzeren Überleben verbunden. Dies ließe sich darüber erklären, dass Inappetenz und Leistungsabfall in der Regel mit einem reduzierten Allgemeinzustand einhergehen. Ein reduzierter Allgemeinzustand wiederum ist auch in der Literatur als prognoseverschlechternder Faktor beschrieben (114). Hingegen zeigten Patienten mit krampf- bis kolikartigen Schmerzen ein besseres Überleben als Patienten, die über dumpfe oder gürtelförmige Schmerzen berichteten. Die Ursachen hierfür sind unklar.

Bezüglich der Lokalisation des Tumors fanden sich mehr als dreiviertel (76,6%) der Tumoren im Pankreaskopf, gefolgt von Tumoren im Pankreasschwanz (16,8%) und –korpus (4,4%). Patienten mit Tumoren im Pankreasschwanz zeigten dabei ein signifikant kürzeres Überleben (im Mittel 6,8 Monate) als Patienten mit Pankreaskopf- (im Mittel 13,7 Monate, $p=0,007$) oder –korpustumoren (im Mittel 23,8 Monate, $p=0,016$).

Die Diagnosestellung „Pankreaskarzinom“ erfolgte, wie allgemein, auch in der vorliegenden Studiengruppe spät. Mehr als die Hälfte der Patienten (51,1%) befanden sich zum Diagnosezeitpunkt bereits im Stadium T4, lediglich drei Prozent in den Stadien T1 oder T2.

Fast 85% der Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt bereits Lymphknotenmetastasen und mehr als die Hälfte (51,2%) bereits Fernmetastasen. Patienten mit T4-Tumoren zeigten ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten in niedrigeren Tumorstadien. Patienten mit Metastasen (sowohl Lymphknoten- als auch Fernmetastasen) überlebten schlechter als Patienten ohne Metastasierung, im Falle der Fernmetastasierung sogar hoch signifikant ($p < 0,001$). Am häufigsten handelte es sich bei der Fernmetastasierung um Lebermetastasen oder eine Peritonealkarzinose.

Ein deutlich erhöhter CA 19-9 Wert (>300 U/ml) war im Vergleich zu normalen oder nur leicht bis mäßig (<300 U/ml) erhöhten Werten mit einem signifikant schlechteren Überleben verbunden.

Als einziger potenziell kurativer Therapieansatz gilt die Operation. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden 28,5% operiert, damit liegt die Operationsrate etwas oberhalb der in der Literatur angeführten 10-20% (12, 69). Den Angaben in der Fachliteratur entsprechend (z.B. 36, 82, 114, 118) konnte auch in der vorliegenden Untersuchung die Operation als hoch signifikant lebensverlängernder Faktor festgestellt werden (25,5 gegen 8,3 Monate).

Postoperativ sollte eine zusätzliche adjuvante Therapie durchgeführt werden, da die Patienten davon profitieren (48, 57, 77, 91-93, 126). Auch diese Erkenntnis konnte in der vorliegenden Studiengruppe bestätigt werden, auch hier überlebten Patienten nach einer adjuvanten Therapie signifikant länger als nur nach OP (28,4 vs. 10,5 Monate).

Aber auch in der palliativen Situation profitieren die Patienten noch von der Durchführung einer Chemotherapie (3), so konnte auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass Patienten mit palliativer Chemotherapie im Vergleich zur rein supportiven Therapie hoch signifikant länger überleben ($p < 0,001$, 11,1 vs. 3,3 Monate). Diesbezüglich scheint auch ein Vorteil für Patienten zu bestehen, die außer der reinen Chemotherapie mit Gemcitabin zusätzlich eine sog. Zweitlinientherapie erhalten (3, 108). So überlebten in der vorliegenden Studiengruppe die Patienten der Gruppe „Gemzar und/oder Zweitlinientherapie“ mit 17,2 Monaten signifikant ($p = 0,017$) länger als Patienten der Gruppe „Gemzar Mono“ (9,4 Monate). Da es sich hierbei aber um eine sehr heterogene Patientengruppe handelt (dazu gehören die alleinige Zweitlinientherapie mit 5-FU/Folinsäure, Gemzar/Oxaliplatin, Gemzar/FOLFIRI(=Folinsäure, 5-FU, Irinotecan)/Cisplatin/Taxol, CHP, Oxaliplatin/5-FU/FA, Mitomycin C/5-FU/FA, 5-FU/Oxaliplatin, Oxaliplatin/Xeloda(=Capecitabin) oder Mitomycin C/Xeloda oder ihre jeweilige Kombination mit Gemcitabin), ist dieses Ergebnis mit gewisser Vorsicht zu betrachten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit einige signifikante Ergebnisse erbracht hat, die sich häufig mit der studierten Fachliteratur erklären und in Einklang bringen lassen. Diese Ergebnisse sollten aber immer unter der Vorgabe interpretiert werden, dass es sich hierbei um eine retrospektive Auswertung von Daten handelt.

6 Quellenverzeichnis

- 1 Adham M, Jaeck D, Le Borgne J, Oussoultzoglou E, Chenard-Neu MP, Mosnier JF, Scoazec JY, Mornex F, Partensky C.
Long-term survival (5-20 years) after pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a series of 30 patients collected from 3 institutions.
Pancreas. 2008;37(4):352-7
- 2 Adler G, Seufferlein T, Bischoff C, et al.
Kurzfassung der S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ heruntergeladen von http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_d_02.pdf
- 3 Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I.
S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2006; Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.-14.10.2006); Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG).
Heruntergeladen von http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-leitlinie_exokrines_pankreaskarzinom.pdf
- 4 Aung KL, Smith DB, Neoptolemos JP.
Adjuvant therapy for pancreatic cancer.
Expert Opin Pharmacother 2007;8:2533-41
- 5 Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B.
Carcinoma of the pancreas and the papilla of Vater- assessment of resectability and factors influencing resectability in Stage I carcinomas. A prospective multicentre trial in 472 patients.
Eur J Surg Oncol. 1992;18:494-507
- 6 Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U.
Krebs in Deutschland 2003 – 2004, Häufigkeiten und Trends.
Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.; 6. überarbeitete Auflage, 2008
- 7 Berger AC, Meszoely IM, Ross EA, Watson JC, Hoffman JP
Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma.
Ann Surg Oncol 2004;11:644-49
- 8 Berrington de Gonzalez A, Yun JE, Lee SY, Klein AP, Jee SH.
Pancreatic cancer and factors associated with the insulin resistance syndrome in the Korean cancer prevention study.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 359-64
- 9 Boeck S, Moosmann N, Stemmler HJ, Heinemann V.
Molecular-based treatment concepts in advanced pancreatic cancer.

Dtsch Med Wochenschr. 2007;132:818-22

10 Brennan MF, Moccia RD, Klimstra D.

Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas.

Ann Surg 1996;223:506-11

11 Brunner TB, Sauer R.

The role of radiochemotherapy in multimodal therapy of pancreatic cancer.

Dtsch Med Wochenschr 2007; 132:808-12

12 Bruns CJ, Jauch KW.

Surgical treatment of pancreatic cancer.

Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 798-802

13 Burris H, Moore M, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC,

Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD.

Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial.

J Clin Oncol 1997;15:2403-13

14 Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H,

Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, MD; Takada T, Amano H, Dervenis C, Bassi C, Büchler MW, Neoptolemos JP; Pancreatic Cancer Meta-Analysis-Group.

Influence of Resection Margins and Treatment on Survival in Patients With Pancreatic Cancer Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.

Arch Surg. 2008;143(1):75-83

15 Calton BA, Stolzenberg-Solomon RZ, Moore SC, Schatzkin A, Schairer C, Albanes D, Leitzmann MF.

A prospective study of physical activity and the risk of pancreatic cancer among women (United States).

BMC Cancer 2008; 8:63

16 Chan JM, Wang F, Holly EA.

Whole grains and risk of pancreatic cancer in a large population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California.

Am J Epidemiol 2007; 166: 1174-85

17 Chari ST.

Detecting early pancreatic cancer: problems and prospects.

Semin Oncol 2007; 34: 284-94. Review.

18 Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM.

Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer.

Gastroenterology 2008; 134: 95-101

19 Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, Jatoi A, McWilliams RR, Kim GP, Bhatia S, Iott MJ, Gunderson LL.

Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005)

J Clin Oncol 2008;26:3511-6

- 20 Crous-Bou M, Porta M, López T, Jariod M, Malats N, Morales E, Guarner L, Rifà J, Carrato A, Real FX.
Lifetime history of alcohol consumption and K-ras mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma.
Environ Mol Mutagen. 2009;50(5):421-30
- 21 de Martel C, Llosa AE, Friedmana GD, Vogelmann JH, Orentreich N, Stolzenberg-Solomon RZ, Parsonnet J.
Helicobacter pylori infection and development of pancreatic cancer.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 1188-94.
- 22 del Chiaro M, Zerbi A, Falconi M, Bertacca L, Polese M, Sartori N, Boggi U, Casari G, Longoni BM, Salvia R, Caligo MA, Di Carlo V, Pederzoli P, Presciuttini S, Mosca F.
Cancer risk among the relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma.
Pancreatology 2007; 7: 459-69
- 23 Dietrich CF, Ignee A, Braden B, Barreiros AP, Ott M, Hocke M.
Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound.
Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:590-597
- 24 Elkhawily A, Gottlieb K.
The pancreas in familial adenomatous polyposis.
JOP 2008; 9: 9-18. Review
- 25 Eppel A, Cotterchio M, Gallinger S.
Allergies are associated with reduced pancreas cancer risk: A population-based case-control study in Ontario, Canada.
Int J Cancer 2007; 121: 2241-5
- 26 Esposito I, Kleef J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW.
Most pancreatic cancer resections are R1 resections.
Ann Surg Oncol. 2008;15(6):1651-60
- 27 Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson CD.
Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000.
Br J Surg 2007; 94: 1162-71
- 28 Freelove R, Walling A.
Pancreatic cancer: diagnosis and management.
Am Fam Physician. 2006;73:485-92
- 29 Furukawa H, Uesaka K, Boku N.
Treatment decision making in pancreatic adenocarcinoma: multidisciplinary team discussion with multidetector-row computed tomography.
Arch Surg 2008; 143: 275-80
- 30 Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP.

Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature.
JOP 2008; 9(2):99-132

31 Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P.
Pylorus-preserving pancreatic head resection: a new standard for tumors.
Chirurg. 2008;79:1107-14

32 Go VL, Gukovskaya A, Pandol SJ.
Alcohol and pancreatic cancer.
Alcohol 2005;35(3):205-11

33 Goggins M.
Identifying molecular markers for the early detection of pancreatic neoplasia.
Semin Oncol 2007; 34: 303-10. Review.

34 Goldstein D, Carroll S, Apte M, Keogh G.
Modern management of pancreatic carcinoma.
Intern Med J. 2004; 34:475-81. Review.

35 Gumbs AA, Bessler M, Milone L, Schrope B, Chabot J.
Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis.
Surg Obes Relat Dis 2008; 4: 186-93

36 Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH
Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer.
Pancreas. 2006;32:271-5

37 Hart AR, Kennedy H, Harvey I.
Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation.
Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 275-82. Review

38 Hassan MM, Abbruzzese JL, Bondy ML.
Passive smoking and the use of noncigarette tobacco products in association with risk for pancreatic cancer: a case-control-study.
Cancer 2007; 109: 2547-2556

39 Hellan M, Sun CL, Artinyan A, Mojica-Manosa P, Bhatia S, Ellenhorn JD, Kim J.
The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer.
Pancreas. 2008;37(1):19-24

40 Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, Robinson R, Laheru DA, Jaffee E, Hruban RH, Campbell KA, Wolfgang CL, Asrari F, Donehower R, Hidalgo M, Diaz LA Jr, Yeo C, Cameron JL, Schulick RD, Abrams R.
Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital.
J Clin Oncol 2008;26:3503-10

41 Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, Bajetta E,

- Saletti P, Figer A, Scheithauer W, Herrmann R.
CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial.
Lancet Oncol. 2008;9(2):132-8
- 42 Heuch I, Jacobsen BK, Albrektsen G, Kvale G.
Reproductive factors and pancreatic cancer risk: a Norwegian Cohort Study
Br J Cancer 2008; 98: 189-93
- 43 Hines OJ, Reber HA.
Pancreatic surgery.
Curr Opin Gastroenterol. 2006;22(5):520-6
- 44 Hingorani SR.
Location, location, location: precursors and prognoses for pancreatic cancer.
Gastroenterology 2007; 133: 345-50
- 45 House MG, Gönen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Brennan MF, Allen PJ.
Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer.
J Gastrointest Surg. 2007;11(11):1549-55
- 46 Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G
Diabetes mellitus.
Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Heft 24
Hrsg.: Robert Koch-Institut
- 47 Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ
Cancer Statistics, 2007.
CA Cancer J Clin 2007;57:43-66
- 48 Kalser MH, Ellenberg SS.
Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection.
Arch Surg 1985;120:899-903
- 49 Kang CM, Kim DH, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ.
Detrimental effect of postoperative complications on oncologic efficacy of R0 pancreatectomy in ductal adenocarcinoma of the pancreas.
J Gastrointest Surg. 2009;13(5):907-14
- 50 Kang CM, Kim JY, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR.
The use of adjusted preoperative CA 19-9 to predict the recurrence of resectable pancreatic cancer.
J Surg Res. 2007;140(1):31-5
- 51 Karanjawala ZE, Illei PB, Ashfaq R, Infante JR, Murphy K, Pandey A, Schulick R, Winter J, Sharma R, Maitra A, Goggins M, Hruban RH.
New markers of pancreatic cancer identified through differential gene expression analyses: claudin 18 and annexin A8.
Am J Surg Pathol 2008; 32: 188-96

- 52 Katsumichi I, Pour PM.
Diabetes mellitus in pancreatic cancer: is it a causal relationship?
Am J Surg 2007; 194: S71-5
- 53 Katz MH, Hwang R, Fleming JB, Evans DB.
Tumor-node-metastasis staging of pancreatic adenocarcinoma.
CA Cancer J Clin 2008; 58: 111-125
- 54 Keck T, Hopt UT.
Total pancreatectomy: renaissance of a surgical procedure.
Chirurg. 2008;79(12):1134-40
- 55 Kinoshita S, Wagatsuma Y, Okada M.
Geographical distribution for malignant neoplasm of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan.
Int J Health Geogr 2007;6:34
- 56 Klapdor R, Bahlo M, Babinsky A, Brenzinger ML.
Reflections on treatment strategies for palliative chemotherapy of pancreatic cancer.
Anticancer Res 2007;27:1789-94
- 57 Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al.
Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group.
Ann Surg 1999;230:776–782
- 58 Kolb A, Kleef J, Friess H, Büchler MW.
Bedeutung der R1-Resektion im hepatobiliär-pankreatischen System.
Chirurg. 2007;78(9):802-9
- 59 Koorstra JB, Hustinx SR, Offerhaus GJ, Maitra A.
Pancreatic carcinogenesis.
Pancreatology 2008; 8: 110-25
- 60 Kornek G, Scheithauer W.
Pharmacological Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma. What Is New?
J Gastroenterol Hepatol Erkr 2010;8: 7–12
- 61 Kulke MH, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Meyerhardt JA, Zhu AX, Enzinger PC, Kwak EL, Muzikansky A, Lawrence C, Fuchs CS.
Capecitabine Plus Erlotinib in Gemcitabine-Refractory Advanced Pancreatic Cancer
J Clin Oncol 2007;25:4787-92
- 62 Kwee TC, Kwee RM.
Abdominal adiposity and risk of pancreatic cancer.
Pancreas. 2007;35(3):285-6
- 63 Lerch MM. Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Thiemes Innere Medizin 1999; 623-39

64 Li D, Day RS, Bondy ML, Sinha R, Nguyen NT, Evans DB, Abbruzzese JL, Hassan MM. Dietary mutagen exposure and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 655-61

65 Li Q, Gao C, Li H, Juzi JT, Chen H, Hao X. Factors associated with survival after surgical resection in Chinese patients with ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Dig Surg.* 2008;25(2):87-92

66 Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Yagyu K, Obata Y, Kurosawa M, Inaba Y, Kawamura T, Motohashi Y, Ishibashi T; JACC Study Group. Green tea consumption and the risk of pancreatic cancer in Japanese adults. *Pancreas* 2008; 37: 25-30

67 Lo AC, Soliman AS, El-Ghawalby N, Abdel-Wahab M, Fathy O, Khaled HM, Omar S, Hamilton SR, Greenson JK, Abbruzzese JL. Lifestyle, occupational, and reproductive factors in relation to pancreatic cancer risk. *Pancreas* 2007; 35: 120-9

68 Löhr JM. Medical treatment of pancreatic cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:533-44

69 Loos M, Friess H, Kleeff J. Chirurgie maligner Pankreastumoren. *Radiologe* 2009;49(2):137-43

70 Luo J, Adami HO, Reilly M, Ekblom A, Nordenvall C, Ye W. Interpreting trends of pancreatic cancer incidence and mortality: a nation-wide study in Sweden (1960-2003). *Cancer Causes Control* 2008; 19:89-96

71 Luo J, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, Tsugane S; JPHC Study Group. Green tea and coffee intake and risk of pancreatic cancer in a large-scale, population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 542-8

72 Luo J, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, Tsugane S; JPHC Study Group. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan – the JPHC study. *Cancer Causes Control* 2007; 18:603-12

73 Luo J, Margolis KL, Adami HO, LaCroix A, Ye W; Woman's Health Initiative Investigators. Obesity and risk of pancreatic cancer among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States). *Br J Cancer* 2008; 99: 527-31

74 Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer.

Curr Oncol Rep 2002;4:250-5

75 Maire F, Hammel P, Terris B, Paye F, Scoazec JY, Cellier C, Barthet M, O'Toole D, Rufat P, Partensky C, Cuillerier E, Lévy P, Belghiti J, Ruzzniewski P.
Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma.
Gut. 2002;51:717-22

76 Mann O, Strate T, Schneider C, Yekebas EF, Izbicki JR.
Surgery for advanced and metastatic pancreatic cancer—current state and perspectives.
Anticancer Res. 2006;26(1B):681-6

77 Marsh Rde W, George T.
Rationale and appropriate use of chemotherapy and radiotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma.
Curr Gastroenterol Rep 2006;8:111-20

78 McKay CJ, Glen P, McMillan DC.
Chronic inflammation and pancreatic cancer.
Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22: 65-73. Review.

79 McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME, Anderson FA, Tseng JF.
Perioperative Mortality for Pancreatectomy - A National Perspective
Ann Surg 2007;246: 246–253

80 McWilliams RR, Bamlet WR, Cunningham JM, Goode EL, de Andrade M, Boardman LA, Petersen GM.
Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk.
Cancer Res. 2008;68(12):4928-35

81 Meisterfeld R, Eehalt F, Saeger HD, Solimena M.
Pancreatic disorders and diabetes mellitus.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008 Sep;116 Suppl 1:7-12

82 Michalski CW, Kleeff J, Büchler MW, Friess H.
Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms.
Zentralbl Chir. 2007;132(6):W86-92.

83 Michalski CW, Kleeff J, Jäger D, Friess H, Büchler MW.
Adjuvant treatment of pancreatic cancer.
Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 803-7

84 Michalski CW, Weitz J, Büchler MW.
Surgery insight: surgical management of pancreatic cancer.
Nat Clin Pract Oncol. 2007;4(9):526-35

85 Mönkemüller K, Fry LC, Malfertheiner P.
Pancreatic cancer is always non-resectable.
Dig Dis. 2007;25(3):285-8

86 Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M, Gonzalez J, Shostrom VK, Standop J, Lele SM, Ouellette M, Pour PM, Sasson AR, Brand RE, Hollingsworth MA, Jain M, Batra SK.

Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia.

Br J Cancer 2008;98:1540-7

87 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W.

Erlotinib plus Gemcitabin versus Gemcitabin als Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom: Eine Phase-III-Studie der Clinical Trials Group des National Cancer Institute of Canada.

J Clin Oncol 2007;25:1960-69

88 Mulder I, Hoogenveen RT, van Genugten ML, Lankisch PG, Lowenfels AB, de Hollander AEM, Bas Bueno-de-Mesquita H.

Smoking cessation would substantially reduce the future incidence of pancreatic cancer in the European Union.

Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002;14: 1343–53

89 Nagenthiraja K, Ewertz M, Engholm G, Storm HH.

Incidence and mortality of pancreatic cancer in the Nordic countries 1971-2000.

Acta Oncol. 2007;46(8):1064-9

90 Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD, Ghaneh P, Smith D, Bassi C, Moore M, Cunningham D, Dervenis C, Goldstein D.

ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma.

J Clin Oncol 2009; 27(Suppl 18): #LBA4505

91 Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer.

Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial.

Lancet. 2001;358:1576–1585

92 Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer.

A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer.

N Engl J Med 2004;350:1200–1210

93 Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Guberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H.

Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial.

JAMA 2007;297:267–277

94 Ott C, Heinmöller E, Gaumann A, Schölmerich J, Klebl F.
Intraepithelial neoplasms (PanIN) and intraductal papillary-mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas as precursor lesions of pancreatic carcinoma
Med Klin (Munich). 2007;102:127-35. Review.

95 Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST.
Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus.
Gastroenterology 2008;134:981-7

96 Park JK, Yoon YB, Kim YT, Ryu JK, Yoon WJ, Lee SH.
Survival and Prognostic Factors of Unresectable Pancreatic Cancer.
J Clin Gastroenterol 2008;42:86–91

97 Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, Calderon R, Friedlander Y, Paltiel O, Harlap S.
Gestational diabetes as a risk factor for pancreatic cancer: a prospective cohort study.
BMC Med 2007; 5:25

98 Pine JK, Fusai KG, Young R, Sharma D, Davidson BR, Menon KV, Rahman SH.
Serum C-reactive protein concentration and the prognosis of ductal adenocarcinoma of the head of pancreas.
Eur J Surg Oncol. 2009;35(6):605-10

99 Pino MS, Milella M, Gelibter A, Sperduti I, De Marco S, Nuzzo C, Bria E, Carpanese L, Ruggeri EM, Carlini P, Cognetti F.
Capecitabine and celecoxib as second-line treatment of advanced pancreatic and biliary tract cancers.
Oncology 2009;76:254-61

100 Raimondi S, Maisonneuve P, Löhner JM, Lowenfels AB.
Early onset pancreatic cancer: evidence of a major role for smoking and genetic factors.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16:1894-7

101 Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB.
Epidemiology of pancreatic cancer: an overview.
Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009 Dec;6(12):699-708

102 Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, Hwan R, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PW, Evans DB.
Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma.
Ann Surg 2007;246: 52–60

103 Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, Ruzsniewski P, Lévy P.
Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series.
Am J Gastroenterol 2008; 103: 111-9

104 Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, Boffetta P, Stolzenberg-Solomon RZ, Lowenfels AB, Jensen MK, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Misirli G, Lagiou P, Trichopoulou A, Kaaks R, Bergmann MM, Boeing H, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Roddam A, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, Hjartåker A, Lund E, Redondo Cornejo ML, Agudo A, Arriola L, Sánchez MJ, Tormo MJ, Barricarte Gurrea A, Lindkvist B, Manjer J, Johansson I, Ye W, Slimani N, Duell EJ, Jenab M, Michaud DS, Mouw T, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB.
Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).
Cancer Causes Control. 2009 Jul;20(5):785-94

105 Roche Pharma AG
Tarceva 1st-Line: Der Fortschritt in der Therapie des Pankreaskarzinoms
Stand der Wissenschaft 2007

106 Schell-Dieckel S.
Symptomatologie und Qualität der Diagnostik des Pankreaskarzinoms an der Universität Rostock.
2008

107 Schernhammer E, Wolpin B, Rifai N, Cochrane B, Manson JA, Ma J, Giovannucci E, Thomson C, Stampfer MJ, Fuchs C.
Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, and homocysteine and pancreatic cancer risk in four large cohorts.
Cancer Res 2007; 67: 5553-60

108 Seufferlein T, von Wichert G, Adler G.
Palliative treatment of pancreatic cancer.
Dtsch Med Wochenschr. 2007;132:813-7

109 Singh M, Maitra A.
Precursor lesions of pancreatic cancer: molecular pathology and clinical implications.
Pancreatology 2007; 7: 9-19

110 Siveke JT, Schmid RM.
Pankreaskarzinom – State of the Art
Gastroenterologie Kompendium 2008; 4: 30-4

111 Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Raraty M, Sutton R, Campbell F, Neoptolemos JP.
Preoperative CA19-9 Levels and Lymph Node Ratio Are Independent Predictors of Survival in Patients with Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.
Dig Surg 2008;25:226–232

112 Srinarmwong C, Luechakietisak P, Prasitvilai W.
Standard whipple's operation versus pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial study.
J Med Assoc Thai.2008;91(5):693-8

113 Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, Schairer C, Michaud DS, Hollenbeck A, Schatzkin A, Silverman DT.

Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health – AARP Diet and Health Cohort.
Am J Epidemiol 2008; 167: 586-97

114 Tas F, Aykan F, Alici S, Kaytan E, Aydiner A, Topuz E.
Prognostic factors in pancreatic carcinoma: serum LDH levels predict survival in metastatic disease.
Am J Clin Oncol. 2001;24:547-50

115 Ueda M, Endo I, Nakashima M, Minami Y, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Tanaka K, Ichikawa Y, Togo S, Kunisaki C, Shimada H.
Prognostic factors after resection of pancreatic cancer.
World J Surg. 2009;33(1):104-10

116 Verbeke CS
Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet?
Histopathology 2008;52:787–96

117 Waraya M, Yamashita K, Katagiri H, Ishii K, Takahashi Y, Furuta K, Watanabe M.
Preoperative serum CA19-9 and dissected peripancreatic tissue margin as determiners of long-term survival in pancreatic cancer.
Ann Surg Oncol. 2009;16(5):1231-40

118 Welsch T, Büchler MW, Schmidt J.
Chirurgie des Pankreaskarzinoms.
ZGastroenterol. 2008;46(12):1393-403

119 Welsch T, Kleeff J, Seitz HK, Büchler P, Friess H, Büchler MW.
Update on pancreatic cancer and alcohol-associated risk.
J Gastroenterol Hepatol 2006;21:69-75

120 Wisinski KB, Wahl AO, Small W Jr, Benson AB 3rd.
Inoperable pancreatic cancer: standard of care.
Oncology 2007;21:1558-64

121 Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Yoo JW, Park JK, Kim YT, Yoon YB.
Survival and prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma.
Pancreas. 2008;36:50-5

122 Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyrén O, Adami HO, Ekblom A.
Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer
Gut 2002;51:236–239

123 Yeo CJ, Cameron JL.
Arguments against radical (extended) resection for adenocarcinoma of the pancreas.
Adv Surg. 1994;27:273-84

124 Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Neuville A, Bachellier P.
Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas.

J Gastrointest Surg. 2007;11(3):350-6

125 Zhang J, Dhakal I, Yan H, Phillips M, Kesteloot H; SEER Cancer Registries. Trends in pancreatic cancer incidence in nine SEER Cancer Registries, 1973-2002. Ann Oncol 2007; 18: 1268-79

126 Zuckerman DS, Ryan DP. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. Cancer 2008;112:243-9

7 Thesen

1. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Suche nach Prognosefaktoren für Patienten mit Pankreaskarzinom.
2. Dazu wurde eine Datensammlung ausgewertet, die zwischen 2003 und 2008 insgesamt 138 Patienten der Abteilung für Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock mit der Erstdiagnose Pankreaskarzinom u.a. bzgl. biometrischen Daten, Eigen- und Familienanamnese, Symptomatik sowie Lebensgewohnheiten erfasst hatte, der weitere Krankheitsverlauf der Patienten wurde recherchiert.
3. Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat das Alter bei Erstdiagnose. So wird mit zunehmendem Alter bei Erstdiagnose die Überlebensdauer immer kürzer.
4. Patienten mit Pankreaskarzinom haben häufiger einen Diabetes mellitus als die Normalbevölkerung. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus hat jedoch keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.
5. Patienten mit einer Pankreatitis in der Eigenanamnese erkranken durchschnittlich zehn Jahre früher am Pankreaskarzinom, als Patienten ohne eine Pankreatitis. Auf die Überlebenszeit nach Erstdiagnose hat eine Pankreatitis in der Eigenanamnese keinen signifikanten Einfluss.
6. Das am häufigsten von Patienten mit Pankreaskarzinom angegebene Symptom sind Schmerzen (mehr als 80% der Patienten).
7. Die Schmerzqualität scheint einen Einfluss auf die Prognose zu haben. So überlebten Patienten mit krampf- bis kolikartigen Schmerzen in der vorliegenden Studiengruppe signifikant länger als Patienten mit dumpfen oder gürtelförmigen Schmerzen. Dieser Sachverhalt sollte in weiteren Studien erneut überprüft werden. Die potenzielle Ursache ist unklar und könnte Gegenstand weiterer Forschung sein.

8. Weitere Symptome mit Einfluss auf die Überlebenszeit sind Inappetenz und Leistungsabfall. Sie verschlechtern bei Vorliegen die Prognose.
9. Patienten mit positiver Raucheranamnese erkranken signifikant früher am Pankreaskarzinom als Patienten, die nie geraucht haben. Dafür überlebten in der vorliegenden Studiengruppe aktive Raucher signifikant länger als ehemalige oder Nieraucher. Dieser Sachverhalt sollte unbedingt in weiteren Studien überprüft werden.
10. Ein Pankreaskarzinom im Bereich des Pankreasschwanzes ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden.
11. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom sollte unmittelbar nach Erstdiagnose eine Bestimmung des CA 19-9-Wertes erfolgen. Patienten mit höheren CA 19-9-Werten haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit normalen oder nur gering bis mäßig erhöhten Werten.
12. Weiteren Einfluss auf die Prognose hat der TNM-Status. So haben Patienten mit T4-Tumoren sowie Patienten mit Fernmetastasen eine schlechtere Prognose als Patienten mit niedrigeren Tumorstadien oder ohne Fernmetastasen. Kein signifikanter Zusammenhang konnte für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Diesbezüglich zeigte sich aber ein Trend für besseres Überleben beim Fehlen von Lymphknotenmetastasen.
13. Die Operation mit kurativer Intention ist ein signifikant lebensverlängernder Faktor. Einen besonders vorteilhaften Effekt scheint dabei die pyloruserhaltende Operation zu haben.
14. Ebenfalls lebensverlängernd wirkt die Durchführung einer Chemotherapie. Bei Untergruppenanalyse zeigte sich das längste Überleben für die Gruppe „Gemzar und/oder Zweitlinientherapie“.
15. Es konnte ein Trend zu verlängertem Überleben nach RCT festgestellt werden, der Unterschied erreichte jedoch kein ausreichendes Signifikanzniveau.

16. Die Durchführung einer adjuvanten Therapie ist ein lebensverlängernder Faktor. Patienten nach OP sollten also in jedem Fall einer adjuvanten Therapie zugeführt werden, so ihr Gesundheitszustand dies erlaubt.
17. Für die Durchführung einer palliativen Operation konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden. Diese kann aber eine Verbesserung der Lebensqualität bedeuten.

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1 Altersspezifische Inzidenz des Pankreaskarzinoms nach RKI (6).....	2
Abb. 1.2 Tumorlokalisationen bei Krebsneuerkrankungen nach RKI (6).....	3
Abb. 1.3 Tumorlokalisationen bei Krebssterbefällen nach RKI (6).....	3
Abb. 1.4 Progression model of pancreatic ductal adenocarcinoma from normal (left) to carcinoma (right). (Koorstra)	7
Abb. 1.5 Diagnostik bei Verdacht auf Pankreaskarzinom (41).....	12
Abb. 3.1 Geschlechts- und Altersverteilung bei Erstdiagnose Pankreaskarzinom in der Studiengruppe	20
Abb. 3.2 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe bezogen auf das Geschlecht	21
Abb. 3.3 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe bezogen auf Altersgruppen	22
Abb. 3.4 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe bezogen auf Diabetesanamnese.....	23
Abb. 3.5 prozentuale Verteilung der Pankreatitisfälle in der Studiengruppe auf Altersgruppen	24
Abb. 3.6 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe bezogen auf Pankreatitisanamnese.....	25
Abb. 3.7 prozentuale Häufigkeit ausgewählter Symptome bei Patienten der Studiengruppe	26
Abb. 3.8 Schmerzdauer vor ED.....	27
Abb. 3.9 Schmerzqualität bei Patienten der Studiengruppe	27
Abb. 3.10 Schmerzlokalisierung bei Pankreaskarzinom	27
Abb. 3.11 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Schmerzart..	29
Abb. 3.12 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Symptom Inappetenz	30
Abb. 3.13 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Symptom Leistungsabfall.....	31
Abb. 3.14 Alkoholanamnese der Patienten der Studiengruppe	32
Abb. 3.15 Raucheranamnese der Patienten der Studiengruppe.....	34
Abb. 3.16 Anzahl pack years bei positiver Raucheranamnese.....	33
Abb. 3.17 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Raucherstatus	35
Abb. 3.18 Adipositas bei Patienten der Studiengruppe	36
Abb. 3.19 Tumorlokalisation im Pankreas bei Patienten der Studiengruppe	37
Abb. 3.20 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Pankreas	38
Abb. 3.21 prozentuale Verteilung der CA 19-9 Werte der Patienten der Studiengruppe.....	39
Abb. 3.22 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit vom CA 19-9 Wert.....	40
Abb. 3.23 Prozentuale Verteilung der Tumorstadien der Pankreaskarzinome in der Studiengruppe ..	41
Abb. 3.24 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Tumorstadium .	42
Abb. 3.25 Lymphknotenstatus bei Patienten der Studiengruppe.....	43
Abb. 3.26 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus ..	44
Abb. 3.27 Fernmetastasierung bei Patienten der Studiengruppe.....	45
Abb. 3.27.1 prozentuale Verteilung der Metastasierung mehrerer Lokalisationen	45
Abb. 3.27.2 absolute Häufigkeiten der Metastasierung bei Patienten der Studiengruppe.....	46
Abb. 3.28 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung	47
Abb. 3.29 Prozentualer Anteil operierter Patienten in der Studiengruppe	48
Abb. 3.30 prozentuale Häufigkeit der unterschiedlichen Operationsverfahren in der Studiengruppe ..	48
Abb. 3.31 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Operation....	49
Abb. 3.32 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Operationsart	50
Abb. 3.33 R-Klassifikation bei operierten Patienten der Studiengruppe	51
Abb. 3.34 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von den Resektionsrändern	52
Abb. 3.35 prozentuale Verteilung der Chemotherapie in der Studiengruppe.....	53

Abb. 3.36 Prozentuale Verteilung der Chemotherapie-Gruppen in der Studiengruppe	53
Abb. 3.37 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von Chemotherapie .	54
Abb. 3.38 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Chemogruppe	55
Abb. 3.39 Prozentuale Verteilung der palliativen Chemotherapie-Gruppen in der Studiengruppe	56
Abb. 3.40 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von palliativer Chemo	57
Abb. 3.41 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von der palliativen Chemogruppe.....	58
Abb. 3.42 Prozentuale Verteilung der Radiochemotherapie in der Studiengruppe.....	59
Abb. 3.43 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von der Radiochemotherapie	60
Abb. 3.44 Prozentuale Verteilung der adjuvanten Therapie in der Studiengruppe	61
Abb. 3.45 Überlebenskurven der Pat. der Studiengruppe in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie...	61
Abb. 3.46 Prozentuale Verteilung der palliativen Operation in der Studiengruppe	62
Abb. 3.47 Gruppeneinteilung palliative OP	63
Abb. 3.48 Überlebenskurven der Patienten der Studiengruppe in Abhängigkeit von der palliativen OP	64

8.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1. TNM Klassifikation des Pankreaskarzinoms nach Katz et al. (53)	9
Tab. 1.2. Stadieneinteilung des Pankeaskarzinoms nach Katz et al. (53).....	9
Tab. 3.1. Durchschnittliche Überlebenszeiten und Standardabweichungen der einzelnen Altersgruppen der Studiengruppe.....	22
Tab. 3.2. Signifikanzniveau p der Überlebensunterschiede der Altersgruppen der Studiengruppe	22
Tab. 3.3. Mittelwerte und Standardabweichungen für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Pankreatitisanamnese.....	25
Tab. 3.4. Mittelwerte und Standardabweichungen für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Schmerzart	28
Tab. 3.5. Mittelwerte und Standardabweichungen für die Überlebenszeit bezogen auf die Exsistenz des Symptoms Inappetenz	30
Tab. 3.6. Alter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Raucheranamnese.....	33
Tab. 3.7. Mehrfachvergleiche der Mittelwerte aus Tabelle 3.6.....	34
Tab. 3.8. Alter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Rauchintensität in pack years.....	34
Tab. 3.9. Mehrfachvergleiche der Mittelwerte aus Tabelle 3.8.....	34
Tab. 3.10. Mittlere Überlebenszeiten und Standardabweichungen in Monaten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Pankreas.....	37
Tab. 3.11. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.10.....	38
Tab. 3.12. Mittelwert, Minimum und Maximum der CA 19-9 Werte der Patienten der Studiengruppe	39
Tab. 3.13. Mittlere Überlebenszeiten in Monaten in Abhängigkeit vom CA 19-9 Wert	39
Tab. 3.14. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.13.....	40
Tab. 3.15. Mittlere Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom T-Stadium	41
Tab. 3.16. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.15.....	42
Tab. 3.17. Mittlere Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus.....	43
Tab. 3.18. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.17.....	43
Tab. 3.19. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung. 46	
Tab. 3.20. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.19.....	46
Tab. 3.21. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Operation.....	49
Tab. 3.22. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Operationsart	50
Tab. 3.23. Paarweise Vergleiche der mittleren Überlebenszeiten aus Tab. 3.22.....	50
Tab. 3.24. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom R-Status	51
Tab. 3.25. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Chemo.....	54
Tab. 3.26. Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten aus Tabelle 3.25..	54
Tab. 3.27. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Chemogruppe.....	55
Tab. 3.28. Paarweise Vergleich der Überlebenszeiten aus Tab. 3.27.	55
Tab. 3.29. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der palliativen Chemo ..	57
Tab. 3.30. Paarweise Vergleich der Überlebenszeiten aus Tab. 3.29.	57
Tab. 3.31. Mittelwerte der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der palliativen Chemogruppe.....	58
Tab. 3.32. Paarweise Vergleich der Über lebenszeiten aus Tab. 3.31.	58
Tab. 3.33. Mittleres Überleben in Monaten in Abhängigkeit von einer palliativen OP.....	63
Tab. 3.34. Paarweise Vergleiche der Mittelwerte aus Tab. 3.33.	63

8.3 Fragebögen und Anschreiben

Pankreaskarzinom und Begleitsymptomatik

Datum der Erfassung:

Hausarzt:

1. Patientendaten:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Alter:

Geschlecht: 1. männlich 2. weiblich

2. Diagnosen:

Diabetes: 1. Ja 2. Nein

 wenn ja sekundär insulinpflichtig: 1. Ja 2. Nein

Pankreatitis in der Anamnese: 1. Ja 2. Nein

3. Anamnese:

Einweisungsdiagnose:

1. Pankreaskarzinom

2. Pankreatitis

3. Tumorverdacht

4. Andere

Aus welchem Grund Hausarzt aufgesucht:

1. Schmerzen

2. Ikterus

3. Gewichtsabnahme

4. Andere

Familienanamnese (Krebs):

Pankreaskarzinom: 1. Ja 2. Nein

Zytologie: 1. Ja 2. Nein
wenn ja: 1. pos. 2. neg.

Rö-Thorax:

1. Ja 2. Nein
wenn ja: Metastasen bzw. V.a.: 1. Ja 2. Nein

CT-Thorax:

1. Ja 2. Nein
wenn ja: Metastasen bzw. V.a.: 1. Ja 2. Nein

Histologie:

1. Ja 2. Nein
wenn ja: 1. pos. 2. neg.

Zytologie:

1. Ja 2. Nein
wenn ja: 1. pos. 2. neg.

Venenthrombose:

1. Ja 2. Nein
wenn ja: Peripher: 1. Ja 2. Nein
V. lienalis: 1. Ja 2. Nein
Pfortader: 1. Ja 2. Nein

7. TNM:

nach Abschluss der Diagnostik:

Lokalisation:

T

N

M

histologisch, OP-Präparat:

T G

N V

M L

R

8. Therapie:

Operation: 1. Ja 2. Nein

Explorative Laparatomie: 1. Ja

Palliative Operation: 1. Ja

Art:

Chemotherapie:

1. Ja 2. Nein

Radiatio:

1. Ja 2. Nein

Radiochemotherapie:

1. Ja 2. Nein

Stent:

1. Ja 2. Nein

9. Überlebenszeit:

1. 1 - 3 Monate 2. 4 – 6 Monate 3. 7 – 12 Monate

4. 13 – 24 Monate 5. 25 – 60 Monate

Überlebenszeit in Monaten:

Rostock, den .12.2008

Sehr geehrter Herr Kollege,

wir führen an der Universität Rostock eine klinische Studie mit dem Thema **Überleben beim Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der Therapie** durch.

In diesem Rahmen sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen und bitten Sie, wie bereits telefonisch besprochen, den folgenden Fragebogen zu vervollständigen und an uns zurückzufaxen unter (0381) 494-7482 oder an uns zurückzusenden.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen und kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. J. Emmrich

C. Zimmerling

Rostock, den .12.2008

Sehr geehrte Frau Kollegin,

wir führen an der Universität Rostock eine klinische Studie mit dem Thema **Überleben beim Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der Therapie** durch.

In diesem Rahmen sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen und bitten Sie, wie bereits telefonisch besprochen, den folgenden Fragebogen zu vervollständigen und an uns zurückzufaxen unter (0381) 494-7482 oder an uns zurückzusenden.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen und kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. J. Emmrich

C. Zimmerling

Rostock, den .12.2008

Sehr geehrte Kollegen,

wir führen an der Universität Rostock eine klinische Studie mit dem Thema **Überleben beim Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der Therapie** durch.

In diesem Rahmen sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen und bitten Sie, wie bereits telefonisch besprochen, den folgenden Fragebogen zu vervollständigen und an uns zurückzufaxen unter (0381) 494-7482 oder an uns zurückzusenden.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen und kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. J. Emmrich

C. Zimmerling

Überleben und Therapie beim Pankreaskarzinom

1. Patientendaten:

Name: Mustermann

Vorname: Heinrich

Geburtsdatum: 09.06.1930

Erstdiagnose: 02/07

2. Therapie:

Operation: 1. Ja 2. Nein 1

Art: Pankreaskopfresektion, pyloruserhaltend

Chemotherapie:

1. Ja 2. Nein

wenn ja, welche:

Radiatio:

1. Ja 2. Nein

Radiochemotherapie:

1. Ja 2. Nein

wenn ja, mit welchen Chemotherapeutika:

Stent:

1. Ja 2. Nein 2

3. Überlebenszeit:

Befindet sich der Patient derzeit noch in Ihrer Betreuung?

Falls nicht Sterbedatum:

Vielen Dank!

8.4 Tabelle Merkmalsausprägung

Merkmal	Unterteilung
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • 49 Jahre und jünger • 50-59 Jahre • 60-69 Jahre • 70-79 Jahre • 80-89 Jahre • 90 Jahre und älter
Schmerzbeginn	<ul style="list-style-type: none"> • kürzer als ein Monat • ein bis drei Monate • länger als drei Monate
Schmerzart	<ul style="list-style-type: none"> • dumpf • krampf- bis kolikartig • gürtelförmig
Schmerzlokalisation	<ul style="list-style-type: none"> • Bauch • Rücken
Alkoholkonsum	<ul style="list-style-type: none"> • kein Alkohol • gelegentlich Alkohol • früher regelmäßig Alkohol • aktuell regelmäßig Alkohol
Raucheranamnese	<ul style="list-style-type: none"> • aktiver Raucher • ehemaliger Raucher • Nieraucher
Anzahl pack years bei positiver Raucheranamnese	<ul style="list-style-type: none"> • bis 5 • 6-10 • mehr als 10
BMI (errechnet aus Größe und Gewicht)	<ul style="list-style-type: none"> • Untergewicht • Normalgewicht • Übergewicht • Adipositas Grad I • Adipositas Grad II • Adipositas Grad III
Tumorlokalisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Kopf • Kauda • Kopf und Kauda • Korpus

Wert CA 19-9	<ul style="list-style-type: none"> • Normbereich (bis 37 U/ml) • bis 300 U/ml • mehr als 300 U/ml
Tumorstadium	<ul style="list-style-type: none"> • T1 • T2 • T3 • T4
Lymphknotenstatus	<ul style="list-style-type: none"> • N0 • N1
Fernmetastasierung	<ul style="list-style-type: none"> • M0 • M1
Operationsart	<ul style="list-style-type: none"> • Whipple-OP • Pyloruserhaltende OP • Pankreaslinksresektion
Resektionsränder	<ul style="list-style-type: none"> • R0 • R1
Chemotherapie-Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> • Gemzar Mono • Gemzar und/oder Zweitlinientherapie • Gemzar plus Erlotinib
Art der palliativen OP	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroenterostomie und/oder Passage-OP • Operation mit nicht kurativem Vorgehen

8.5 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. habil. Jörg Emmrich für die Vergabe des Themas und dass er mir bis zu seinem plötzlichen und unerwarteten Tod im Juni 2011 beim Entstehen dieser Arbeit jederzeit beratend und helfend zur Seite stand.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Stefan Liebe bedanken, dass er nach dem Tod von Prof. Emmrich die Weiterbetreuung dieser Arbeit übernahm und sie daraufhin vollständig fertiggestellt werden konnte.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Beate Brinkmann, die mich bei meiner Arbeit betreute und mir jederzeit als kompetente und freundliche Ansprechpartnerin zur Verfügung stand.

Den Mitarbeitern des Klinischen Krebsregisters Rostock und den niedergelassenen Ärzten einschließlich ihrer Praxisteams in und um Rostock möchte ich dafür danken, dass sie es mir ermöglicht haben, die fehlenden Daten bezüglich des weiteren Werdeganges der Patienten zu recherchieren.

Abschließend möchte ich vor allem auch meiner Familie, allen voran meinem Ehemann Dirk und meinen Eltern, dafür danken, dass sie immer hinter mir gestanden haben und mich in so vielen alltäglichen Dingen ohne Unterlass unterstützt haben, die letztendlich in so großem Maße zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben – vielen Dank!

8.6 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne andere als die in der Arbeit angegebenen Hilfsmittel abgefasst habe.

Die aus den Quellen wörtlich oder sinngemäß übernommenen Gedanken sind kenntlich gemacht.

Diese Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form bisher bei keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, den 28.11.2011

Carmen Zimmerling