Universitätsklinikum Ulm Zentrum für Chirurgie
Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

Analyse von Überleben, Prognosefaktoren und perioperativer Morbidität nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001 bis 2013

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Christopher Birkel
geboren in Überlingen

2020

Amtierender Dekan:	**Prof. Dr. Thomas Wirth**
1. Berichterstatter:	**Prof. Dr. Doris Henne-Bruns**
2. Berichterstatter:	**Prof. Dr. Alexander Kleger**
Tag der Promotion:	**09.07.2021**

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ____ III

1. Einleitung 1

1.1 Die Geschichte und Entwicklung der Pankreaschirurgie 1

1.2 Maligne und benigne Entitäten des Pankreas 3

1.3 Indikation und Kontraindikationen der Pankreatikoduodenektomie 6

1.4 Zielsetzung der Arbeit 7

2. Material und Methoden 9

2.1 Studienform 9

2.2 Ethikantrag 9

2.3 Beobachtungszeitraum 9

2.4 Patientenkollektiv 9

2.5 Untersuchte Parameter 10

2.6 Datenerhebung und statistische Verfahren 15

3. Ergebnisse 17

3.1 Patientenmerkmale 17

3.2 Laborchemische Parameter 19

3.3 Entitäten bei Pankreaskopfresektion 20

3.4 Operationsverfahren und Komplikationen 24

3.5 Überlebensanalysen und -raten in den ersten 5 Jahren nach Pankreaskopfresektion 27

4. Diskussion 42

4.1 Methodenkritik 42

4.2 Patientenmerkmale 43

4.3 Labor 47

4.4 UICC-Stadium und TNM-Klassifikation 49

4.5 Operationsmethode und Komplikationen..... 54

5. Zusammenfassung 59

6. Literaturverzeichnis..... 61

7. Anhang..... 73

8. Danksagung..... 77

9. Lebenslauf 78

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Adeno-Ca	Adenokarzinom
BMI	Body-Mass-Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
IPMN	Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
k.A.	keine Angabe
Komp.	Komplikation
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MDP	Magen-Darm-Passage
NET	Neuroendokriner Tumor
OP	Operation
PanIN	Pancreatic Intraepithelial Neoplasia
PD	Pankreatikoduodenektomie
PPPD	Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy
RF	Risikofaktor
SSPPD	Subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor lymphnodes metastasis
UICC	Union internationale contre le cancer

1. Einleitung

1.1 Die Geschichte und Entwicklung der Pankreaschirurgie

Das Pankreaskarzinom wurde erstmals 1836 durch Mondière beschrieben (Mondière 1836). Die Durchführung einer erfolgreichen Operation am Pankreas durch Codivilla in Bologna im Jahr 1898 war jedoch deutlich später. Hierbei handelte es sich um eine Radikaloperation, das heißt die vollständige Entfernung des Organs, eines Pankreaskarzinoms (Kraft-Kinn u. Prexl 1975).



Abbildung 1: Duodenopankreatektomie nach Codivilla 1898. *Die Rekonstruktion erfolgte über eine hochgezogene Jejunalschlinge an die der teilresezierte Magen und der Ductus choledochus über eine Anastomose befestigt wurden. Das Restpankreas wurde blind verschlossen. Die Anastomose zwischen der zu- und abführenden Jejunalschlinge bezeichnet man als Braunsche Fußanastomose. Das proximale Jejunum ist blind verschlossen. Die Gallenblase wurde belassen. (Kraft-Kinn u. Prexl 1975)*

Im Jahr 1909 gelang Walter Kausch die Resektion eines Papillenkarzinoms. Er wählte dabei ein zweizeitiges Vorgehen und entfernte in einem ersten Schritt zunächst nur die Gallenblase. Nach 6 Wochen erfolgte dann die zweite Operation mit Entfernung des Pankreaskopfes, des Pylorus und einem Teil des Duodenums. Das zweizeitige Vorgehen verfolgte die Absicht, durch Erholung des Gerinnungssystems eine Senkung der Mortalität zu erreichen (Zovak et al. 2014).
Ein zweizeitiges Vorgehen wurde 1935 auch vom späteren Namensgeber dieser Operationsmethode A. O. Whipple zunächst angewandt. Er modifizierte die Operationstechnik am Pankreas weiter und führte im März 1940 die erste einzeitige Pankreatikoduodenektomie durch. Er entfernte hierbei zwei Drittel des distalen Magens, das gesamte Duodenum und den Pankreaskopf. Die Rekonstruktion erfolgte über eine Gastrojejunostomie und eine Choledochojejunostomie (Whipple 1941).



Abbildung 2: Duodenopankreatektomie nach Whipple 1943. *Der große Unterschied im Vergleich zu Codivillas Methode und der Technik von 1940 liegt in der Reanastomisierung des Restpankreas. (Kraft-Kinn u. Prexl 1975)*

Zur Verbesserung der peri- und postoperativen Mortalität und Morbidität wurde die Operationstechnik beständig weiter verfeinert. Das Grundprinzip, das Whipple 1940 einführte, ist auch heute noch gültig. Bei der Operation nach Whipple werden das Duodenum, der Pankreaskopf und der distale Teil des Magens entfernt. Auch die Gallenblase wird reseziert. Die Lymphknotenstationen werden entfernt und zur Erhebung des Lymphknotenstatus pathologisch untersucht. Die Rekonstruktion erfolgt unverändert über eine Gastrojejunostomie und eine Choledochojejunostomie (Universitätsklinikum Heidelberg 2016).

Im Jahr 1978 modifizierten Traverso und Longmire die Operation nach Whipple, indem sie den gesamten Magen inklusive Pylorus erhielten. Das Ziel war der Erhalt der Pylorusfunktion zur Verbesserung der Verdauungsleistung. Sie empfahlen dieses pyloruserhaltende Verfahren bei Patienten mit eher günstiger Prognose. Dies war ihrer Meinung nach bei der chronischen Pankreatitis und kleinen Karzinomen im Duodenum der Fall (Hollender u. Peiper 1988). Die Operation wird als pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) bezeichnet.

Eine weitere Modifikation der Pankreatikoduodenektomie ist die antrumerhaltende Variante (subtotal stomach preserving pancreaticoduodenectomy = SSPPD). Diese wurde entwickelt, da der Verdacht bestand, dass es durch den Erhalt des Pylorus häufiger zu Magenentleerungsstörungen kommt (Jähne et al. 2015).

1.2 Maligne und benigne Entitäten des Pankreas

1.2.1 Adenokarzinom des Pankreas

Mit rund 17.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ist das Pankreaskarzinom zwar ein seltener Tumor, liegt laut Robert Koch-Institut aufgrund seiner schlechten Prognose jedoch auf Platz 4 der häufigsten Tumortodesursachen (Robert Koch-Institut 2017). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für betroffene Frauen und Männer nur ca. 7% (Stark et al. 2016). Beide Geschlechter erkranken zu fast gleichen Teilen. Das mittlere Erkrankungsalter wird für Frauen mit 75 Jahren und für Männer mit 72 Jahren angegeben (Robert Koch-Institut 2017).

Pankreaskarzinome sind zu über 95% Adenokarzinome, die aus den exokrinen Teilen des Pankreas durch maligne Entartung entstehen. Vorläuferstufen sind prämaligne Läsionen im Epithel, sogenannte PanINs (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia). Weitere seltenere Karzinome des Pankreas sind zystische, azinäre und endokrine Tumore. Zystische Tumore entstehen aus den Gangzellen. Azinäre Tumore des Pankreas gehen aus sekretproduzierenden Zellen hervor. Endokrine Tumore entstehen durch Entartung der Zellen der Langerhans-Inseln (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013).

Die Diagnosestellung erfolgt bei Pankreaskarzinomen häufig erst in fortgeschrittenen Stadien. Viele Patienten können aufgrund der lokalen Tumorausdehnung oder bei vorliegenden Fernmetastasen keiner operativen Therapie zugeführt werden. Fernmetastasen betreffen die Leber und das Peritoneum. Durch das aggressive Tumorwachstum kann es außerdem zu einer Infiltration des in unmittelbarer Nähe gelegenen Truncus coeliacus, der Arteria mesenterica superior und der Pfortader kommen. Zur Beurteilung von Tumorgröße und -ausbreitung (siehe auch Tabelle 2) ist die Schnittbildgebung mittels CT oder MRT daher unbedingt notwendig. Bisher besteht der einzige kurative Ansatz beim Pankreaskarzinom in der radikalen chirurgischen Resektion. Diese ist jedoch nur bei Diagnosestellung in einem frühen Stadium, das heißt ohne Infiltration des umliegenden Gewebes und ohne Vorliegen von Fernmetastasen, möglich. Nur etwa 10-20% der Patienten, bei denen ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wird, können einer kurativen Therapie zugeführt werden (Königsrainer 2015). Die restlichen Patienten weisen zum Diagnosezeitpunkt ein fortgeschrittenes bzw. nicht operables Tumorstadium auf und können lediglich palliativ therapiert werden (Tjaden, Büchler und Hackert 2017).

1.2.2 Chronische Pankreatitis

Bei der chronischen Pankreatitis kommt es durch rezidivierende Entzündungsschübe zu einem fibrotischen Umbau des Pankreasparenchyms. Dies hat den Verlust der endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion zur Folge. Hierdurch kann es unter anderem zu Durchfällen, Fettstühlen, Gewichtsverlust, einem pankreopriven Diabetes oder abdominellen Schmerzen kommen. Letztere stellen das Hauptsymptom bei Patienten mit chronischer Pankreatitis dar. Zudem kann es zu weiteren Komplikationen, wie z.B. Pseudozysten, Gefäßkomplikationen (z.B. Milzvenenverschluss, Einblutungen) oder Pankreasgang- und Duodenalstenosen kommen (Leder et al. 2007; Mayerle et al. 2013).

Es gilt außerdem zu beachten, dass bei dieser Erkrankung das Risiko für das Auftreten von Pankreaskarzinomen erhöht und die Lebenserwartung deutlich reduziert ist (Hoffmeister et al. 2012).

Alkohol gilt als gesicherte Ursache für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis. Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis steigt mit zunehmendem Alkoholkonsum und liegt weltweit zwischen 1,6 - 23/100 000 (Hoffmeister et al. 2012). Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen (ca. 7x häufiger) (Siegenthaler 2005). Neben Alkohol gibt es jedoch auch genetische Komponenten, die zur Entstehung einer chronischen Pankreatitis führen können (Mayerle et al. 2013).

1.2.3 Andere maligne Entitäten des Pankreaskopfs

Als häufigste Vertreter der anderen malignen Entitäten mit Beteiligung des Pankreaskopfs werden im Folgenden zunächst das Gallengangskarzinom und das Papillenkarzinom näher betrachtet.

Karzinome der extrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase sind seltene Erkrankungen (0,5 - 1% aller Neoplasien). Die Inzidenz liegt bei etwa 2-3/100.000 weltweit. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr.

Das Gallengangskarzinom wird anhand der Lokalisation anatomisch klassifiziert. Es können intra- und extrahepatische Karzinome unterschieden werden. Die Lokalisation beeinflusst das klinische Erscheinungsbild maßgeblich (Schumpelick et al. 2010). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt beim distalen Choledochuskarzinom um 30%.

Das häufigste Initialsymptom ist, bedingt durch Obstruktion der Gallenwege, der schmerzlose Ikterus. Als einzige kurative Therapie ist die radikale chirurgische Resektion möglich (Smola 1999).

Karzinome der Papilla Vateri entstehen häufig auf dem Boden villöser oder tubulo-villöser Adenome. Der Altersgipfel liegt zwischen 50 und 70 Jahren. Ähnlich wie beim distalen Choledochuskarzinom sind Männer doppelt so häufig wie Frauen betroffen.

Papillenkarzinome weisen ein langsames Wachstum und eine relativ späte Metastasierung auf. Sie werden recht früh u.a. durch Ikterus, Pruritus oder B-Symptomatik auffällig. Dies führt dazu, dass etwa 75% der Patienten einer kurativen chirurgischen Therapie zugeführt werden können. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt dadurch bei Patienten ohne Lymphknotenmetasten bei 80%, bei Befall der Lymphknoten bei 30% (Köppen 2010).

Eine andere seltene Entität sind neuroendokrine Tumore (NET) des Pankreas. Sie können z.B. im Rahmen von erblichen Syndromen wie der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) auftreten. Die NET können hormonell aktiv sein, wodurch sich ein breites klinisches Erscheinungsbild ergibt. Beispiele für hormonell aktive neuroendokrine Tumore sind das Insulinom, das Gastrinom, das VIPom oder das Glukagonom. Während früher ein zurückhaltendes Prozedere dominierte, wird zuletzt meist ein multimodales Therapiekonzept angestrebt, indem die chirurgische Entfernung der Tumormassen eine wichtige Rolle spielt (Ro et al. 2013).

1.2.4 Andere benigne Entitäten des Pankreaskopfs

Stellvertretend für die Gruppe „Andere benigne Entitäten“ werden im Folgenden die intraduktale papillär muzinöse Neoplasie und das Papillenadenom vorgestellt.

Bei den IPMN handelt es sich um neoplastische, zystische Pankreasläsionen. Sie können anhand ihres Auftretens in Hauptgang- und Nebengang-IPMN gegliedert werden. Insbesondere im Hauptgang auftretende Formen haben ein höheres malignes Potential und sind als Vorläufer von Pankreaskarzinomen anzusehen. Histologisch können IPMN weiter in invasive und nichtinvasive Formen gegliedert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion liegt dann bei 90 bzw. 60% (Grützmann et al. 2011). Die Inzidenz von IPMN wird auf ca. 2 pro 100.000 geschätzt (Khan et al. 2010).

Adenome der Papilla Vateri sind selten. Man kann sie histologisch in tubulo-villöse, villöse und tubuläre Adenome einteilen (Gnant u. Schlag 2008). Adenome sind Präkanzerosen und können über die Adenom-Karzinom-Sequenz maligne entarten (Beger et al. 2013). Bei bis zu 40% der Adenome finden sich maligne Zellen (Gnant u. Schlag 2008). Therapeutisch stehen, je nach Stadium bei Diagnose, endoskopische und chirurgische Optionen zur Verfügung (Beger et al. 2013).

1.3 Indikation und Kontraindikationen der Pankreatikoduodenektomie

Jährlich werden in Deutschland rund 10.000 Operationen am Pankreas durchgeführt. Dabei werden jedoch nicht nur Adenokarzinome operativ reseziert. Auch Patienten mit chronischer Pankreatitis und anderen Tumoren des Pankreas, der Gallenwege oder des Duodenums sind hierbei miteingeschlossen (Keim et al. 2009). Grundvoraussetzung für eine Operation stellt eine allgemeine Operabilität des Tumors dar (Hopt 2006).

Beim duktalen Adenokarzinom werden über 80% der Patienten so spät diagnostiziert, dass ein kurativer chirurgischer Ansatz dann schon nicht mehr möglich ist (Hopt u. Keck 2007).

Bei chronischer Pankreatitis stehen je nach zugrundeliegender Komplikation (z.B. Schmerzen, Stenosen) neben operativen auch endoskopische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Pankreatikoduodenektomie wird unter anderem bei Verdacht auf ein Malignom, bei entzündlichen Pankreaskopftumoren als auch zur Therapie bei pankreatitisassoziierten Schmerzen eingesetzt. Bei letzterer Indikation wird jedoch auch zunehmend auf duodenumerhaltende Operationsverfahren zurückgegriffen (Plagemann et al. 2017).

Auch bei Vorliegen eines distalen Choledochuskarzinoms ist die Pankreatikoduodenektomie die Methode der Wahl. Bei lokaler Ausbreitung des Tumors sind so bis zu 60% kurative Resektionen möglich. Bei angestrebter R0-Resektion ist zu beachten, dass die Tumorinvasion oft ausgedehnter ist als es der makroskopische Befund vermuten lässt (Smola 1999).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Indikation zur Pankreatikoduodenektomie sowohl bei malignen als auch benignen Geschehen gestellt werden kann. Ziel ist die Entfernung des Prozesses in toto. Bei maligner Grunderkrankung stellt die Operation die einzige kurative Option dar. Bei benigner

Entität dient die Operation sowohl zur Klärung der Dignität, als auch zur Vermeidung und Therapie von Kurz- und Langzeitkomplikationen.
Als häufigste Kontraindikationen sind die systemische Metastasierung und lokal infiltrierende Befunde zu nennen. Auch das Vorhandensein kardialer oder pulmonaler Begleiterkrankungen wird bei der Entscheidung berücksichtigt. Fortgeschrittenes Alter allein stellt keine absolute Kontraindikation dar. Beim Vorliegen von Metastasen wird aufgrund der schlechten Lebenserwartung normalerweise von einer Operation abgesehen. Bei Tumorinfiltration in umliegende Gefäße, z.B. der Mesenterialwurzel, oder Thrombosierung der Pfortader bzw. Vena mesenterica superior wird ebenfalls keine Operation durchgeführt (Hopt 2006).
Das Thema der palliativen Chirurgie bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen wird derzeit noch kontrovers diskutiert (Bahra u. Jacob 2008).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war eine retrospektive Analyse aller Patienten mit Pankreaskopfresektion, die zwischen Januar 2001 und Dezember 2013 im Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie behandelt wurden.
Es wurden bereits viele Analysen hinsichtlich der einzelnen malignen Entitäten, welche eine Pankreaskopfresektion notwendig machten, erstellt. Da Resektionen des Pankreaskopfs jedoch nicht nur bei maligner, sondern auch bei benigner Grunderkrankung indiziert sein können, wurde der Fokus dieser Arbeit auf das gesamte Patientenkollektiv, unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung, gelegt.
Neben Überlebenszeitanalysen wurden unterschiedliche Patientenmerkmale (Alter bei Operation, Geschlecht, Body-Mass-Index, Risikofaktoren), laborchemische Parameter, bei malignen Geschehen das TNM- und UICC-Stadium und postoperative Komplikationen betrachtet.

Im Rahmen der Analyse wurden folgende Fragen untersucht:

- Wie hoch waren die absoluten und relativen Häufigkeiten der untersuchten Parameter im Gesamtkollektiv?
- Wie hoch waren die Überlebensraten nach Operation (1-, 3- und 5-Jahre)?
- Kann eine Beeinflussung des postoperativen Überlebens durch die untersuchten Parameter nachgewiesen werden?
- Wie hoch waren die Komplikationen postoperativ im Vergleich zu anderen Kollektiven?

2. Material und Methoden

2.1 Studienform

Es handelte sich um eine retrospektive Kohortenstudie von Patienten mit Pankreatikoduodenektomie. Als Grundlage dienten die digital hinterlegten Patientenakten. Diese beinhalteten sämtliche patientenbezogenen Dokumente und Befunde, die beim Krankenhausaufenthalt entstanden. Das Universitätsklinikum Ulm benutzte hierfür das Patientenverwaltungsprogramm Guide von SAP.

2.2 Ethikantrag

Es erfolgte eine Antragstellung (Antrag Nr. 67/18) an die Ethikkommission der Universität Ulm. Die Begutachtung wurde mit einer positiven Bewertung abgeschlossen.

2.3 Beobachtungszeitraum

Betrachtet wurden sämtliche Patienten, deren Operationszeitpunkt zwischen dem 01.01.2001 und 31.12.2013 lag. Die Überlebenszeit der Patienten wurde aus Daten der ambulanten Nachbetreuung und den Sterbedaten im Rahmen der Tumornachsorge berechnet. Die Daten wurden zuletzt am 01.01.2016 aktualisiert. Bei Patienten ohne sicheres Sterbedatum wurde als Zeitpunkt das letzte Beobachtungsdatum gewählt. Diese Patienten wurden in den Kaplan-Meier-Kurven zensiert.

2.4 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste alle Patienten, bei denen im Universitätsklinikum Ulm in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie im oben genannten Zeitraum eine Pankreaskopfresektion bei benigner oder maligner Erkrankung durchgeführt wurde.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit linksseitiger Pankreasresektion, totaler Pankreatektomie und sonstigen, nicht näher bezeichneten Operationen des Pankreas.

2.5 Untersuchte Parameter

Zur Darstellung des Patientenkollektivs und der Identifikation von Faktoren, die Morbidität und Mortalität beeinflussen, wurden folgende Aspekte miterfasst und analysiert:

- Alter bei Operation
- Geschlecht
- Body-Mass-Index
- Labor bei Aufnahme: Bilirubin; CA 19-9
- Anamnese/Risikofaktoren: Diabetes; Alkoholkonsum; Rauchen
- Bei malignem Geschehen TNM-Stadium mit Grading, UICC-Stadium
- Art der Operation
- Komplikationen: Pankreasfistel; Anastomoseninsuffizienz; weitere Komplikationen
- Schweregrad der Komplikationen anhand der Clavien-Dindo Klassifikation

2.5.1 Body-Mass-Index

Als Grundlage zur Berechnung des Body-Mass-Index dienen das Körpergewicht [in kg] und die Körpergröße [in m]. Der BMI lässt sich aus dem Quotienten aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat berechnen (DAG e.V. 2012).

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation anhand des Body-Mass-Index (BMI) (DAG e.V. 2012)

BMI (kg/m²)	Klassifikation
<18,5	Untergewicht
18,5 - 24,9	Normalgewicht
≥ 25,0	Übergewicht
25 - 29,9	Präadipositas
30 - 34,9	Adipositas Grad I
35 - 39,9	Adipositas Grad II
≥ 40	Adipositas Grad III

2.5.2 Laborwerte

Die Beschreibung der Laborwerte erfolgte anhand von qualitativen Merkmalen (z.B. erhöht, nicht erhöht). Eine quantitative Beschreibung erfolgte nicht.

2.5.3 Anamnese und Risikofaktoren

Als positiver Alkoholkonsum in der Anamnese wurde der regelmäßige Genuss alkoholischer Getränke gewertet. Die Einbeziehung der genauen Menge erfolgte nicht. Als Raucher wurden Patienten gewertet, die entweder zum Zeitpunkt der Operation Raucher waren oder eine positive Raucheranamnese aufwiesen.

2.5.4 TNM-Klassifikationen und UICC-Stadien der häufigsten malignen Entitäten

Im Folgenden sind die TNM-Klassifikationen und UICC-Stadien des Pankreaskopfkarzinoms und der drei häufigsten Karzinome aus der Gruppe „Andere maligne Entitäten“ (Choledochus-, Papillenkarzinom und neuroendokrine Tumore des Pankreas) aufgeführt. Damit sind 82,1% der anderen malignen Entitäten vertreten.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation Pankreaskarzinom (UICC 2010, 7th Edition) (Sobin et al. 2010)***;*** *UICC= Union internationale contre le cancer, TNM= tumor lymphnodes metastasis*

TNM-Stadium	Beschreibung
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf Pankreas begrenzt, ≤2cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor auf Pankreas begrenzt, >2cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, infiltriert den Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica superior jedoch nicht
T4	Tumor infiltriert den Truncus coeliacus oder Arteria mesenterica superior
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Grading (Sobin et al. 2010)

Grading	Beschreibung
GI	Gut differenziert
GII	Mäßig differenziert
GIII	Schlecht differenziert
GIV	Undifferenziert

Bei Befunden mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden, z.B. GI-GIII, wurde jeweils das höchste angegebene Grading berücksichtigt.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation Papillenkarzinom (UICC 2010) (Sobin et al. 2010)***;*** *UICC= Union internationale contre le cancer, TNM= tumor lymphnodes metastasis*

TNM-Stadium	Beschreibung
T1	Tumor auf die Ampulla Vateri oder den Sphinkter Oddi begrenzt
T2	Tumor infiltriert die Duodenalwand
T3	Tumor infiltriert das Pankreas
T4	Tumor infiltriert das peripankreatische Weichteilgewebe und/oder andere Nachbarstrukturen
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 5: TNM-Klassifikation Tumore der extrahepatischen Gallenwege (UICC 2010) (Sobin et al. 2010)***;*** *UICC= Union internationale contre le cancer, TNM= tumor lymphnodes metastasis*

TNM-Stadium	Beschreibung
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf den Gallengang beschränkt
T2	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs
T3	Tumor infiltriert benachbarte Organe
T4	Tumor infiltriert den Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica superior
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Lymphknoten tumorfrei
N1	Metastasten in den Lymphknoten am Ductus cysticus, um den Choledochus und/oder am Leberhilus
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 6: UICC-Stadium für Pankreaskarzinome, Tumore der extrahepatischen Gallenwege, Papillenkarzinome (Sobin et al. 2010)*; UICC= Union internationale contre le cancer*

UICC-Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Alle N	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

Tabelle 7: TNM-Klassifikation für neuroendokrine Tumore des Pankreas gemäß der European Neuroendocrine Tumors Society (ENETS) (Sun 2017)***, TNM= tumor lymphnodes metastasis***

TNM-Stadium	Beschreibung
T1	Tumor auf das Pankreas begrenzt, <2cm
T2	Tumor auf das Pankreas begrenzt, 2-4cm
T3	Tumor auf das Pankreas begrenzt >4cm, oder Infiltration von Duodenum oder Gallengang
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane (Magen, Milz, Kolon, Nebenniere) oder die Wand großer Gefäße (Truncus coeliacus/Arteria mesenterica superior)
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Regionäre Lymphknoten tumorfrei
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 8: UICC-Stadium gemäß The European Neuroendocrine Tumors Society (ENETS) (Sun 2017)*; UICC= Union internationale contre le cancer*

UICC-Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Alle T	N1	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

2.5.5 Komplikationen

In die Gruppe der postoperativen Blutungen wurden auch Hämatome miteinbezogen. Infizierte Hämatome und allgemeine Wundheilungsstörungen wurden zur Gruppe Wundinfektion gezählt.

Die von Bassi et al. verwendete Schweregradeinteilung von Pankreasfisteln in die Grade A-C bzw. die 2016 überarbeitete Klassifikation wurden nicht berücksichtigt (Bassi et al. 2017).

Bei der Anastomoseninsuffizienz wurden sämtliche Anastomosen (Pankreasanastomose, Hepatikojejunostomie und gastrointestinale Anastomosen) gemeinsam betrachtet. Eine genaue Aufschlüsselung wurde nicht vorgenommen.

Die nachfolgend aufgeführten Komplikationen wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht separat aufgelistet, in der Einteilung nach Clavien-Dindo jedoch berücksichtigt: Cholangitis, Gallenfistel, postoperativer Aszites, Sepsis, Lungenarterienembolie, Fasziendehiszenz, Pneumonie, mechanischer Ileus, Dünndarmischämie bei venöser Rückflussstauung, Pseudoaneurysma der Arteria hepatica communis, Hämatoserom, Pfortaderthrombose, Gallengangsnekrose, katecholaminpflichtige respiratorische Insuffizienz, Lymphfistel, Spannungspneumothorax, abdominelles Kompartment, Leberzellnekrose bei Leberarterienverschluss, Perforation des Colon transversum mit Peritonitis, Pankreasnekrose, Nierenversagen, hämorrhagischer Schock, postoperativer Herzstillstand und Colonfistel.

2.5.6 Clavien-Dindo Klassifikation

Die Clavien-Dindo Klassifikation erlaubt eine Einteilung von chirurgischen Komplikationen nach fünf Schweregraden. Verwendet wurde die überarbeitete Klassifikation aus dem Jahr 2004 (Dindo et al. 2004).

Eine Unterteilung in die Subgruppen „a“ und „b“ wurde nicht vorgenommen.

Tabelle 9: Clavien-Dindo Klassifikation (Dindo et al. 2004)

Grad	Beschreibung
I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubte therapeutische Behandlungen sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Wundinfektionen, die am Bett eröffnet werden, werden ebenfalls hinzugezählt
II	Notwendigkeit einer pharmakologischen Behandlung (mit anderen als bei Komplikationen Grad I erlaubten Medikamenten) Bluttransfusionen und total parenterale Ernährung werden ebenfalls hinzugezählt
III	Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention
a	Intervention ohne Vollnarkose
b	Intervention unter Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikation (beinhaltet ZNS-Komplikationen) + Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung
a	Versagen eines Organsystems (inkl. Dialyse)
b	Multiorganversagen
V	Tod des Patienten
d	Leidet der Patient zum Zeitpunkt der Entlassung an einer Komplikation, wird dem entsprechenden Grad das Suffix „d“ hinzugefügt. Diese Bezeichnung zeigt an, dass eine Nachsorge des Patienten zur vollständigen Evaluation der Komplikation notwendig ist

2.6 Datenerhebung und statistische Verfahren

Sämtliche Daten wurden im Programm IBM SPSS Statistics 21 kategorisiert und anonymisiert ausgewertet. Als Grundlage der Datenerhebung diente die elektronische Patientenakte. Zur Ermittlung fehlender Todes- bzw. Beobachtungsdaten wurden Hausärzte auch direkt kontaktiert. Die Daten wurden als relative und absolute Häufigkeiten, z.T. auch als Median, dargestellt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm.

2.6.1 Kaplan-Meier-Methode

Durch die Kaplan-Meier-Methode ist es möglich, Überlebensraten zu bestimmen. Sie dient zum Schätzen der Wahrscheinlichkeit bei wie vielen Fällen in einem

gewissen Zeitintervall noch kein Ereignis eingetreten ist (Zwiener et al. 2011). Durch die Darstellung des Kaplan-Meier-Schätzers als Kurve lassen sich die Überlebensraten zweier Gruppen vergleichen. Die Überlebensraten wurden für 1, 3 und 5 Jahre zusammen mit den 95% Konfidenzintervallen angegeben.

2.6.2 Log-Rank-Test

Mit dem Log-Rank-Test können zwei oder mehr Überlebenskurven verglichen werden. Die Testergebnisse können als schlüssig interpretiert werden, wenn die Sterbedaten der verglichenen Gruppen proportional sind. Die Verteilung der Sterbeanteile spielt hierbei keine Rolle. Der Test findet nicht nur bei Todesfällen Anwendung, sondern bezieht auch die Zeit mit ein bis ein betrachtetes Ereignis eintritt (Gaus u. Muche 2013).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenmerkmale

Tabelle 10: Übersicht Merkmale für Patienten mit Pankreatikoduodenektomie im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 zum Zeitpunkt der Operation: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI, in kg/m²), Anamnese: Diabetes mellitus, regelmäßiger Alkoholkonsum, Rauchen. *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Median mit Minimum- und Maximumwerten. Die kategoriellen Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt; k.A.= keine Angabe*

Parameter	Adeno-karzinom		Andere maligne Entitäten		Chronische Pankreatitis		Andere benigne Entitäten		Gesamt	
	n=176	in %	n=112	in %	n=76	in %	n=45	in %	n=409	in %
Geschlecht										
weiblich	74	42	42	38,5	16	21,1	24	53,3	156	38,1
männlich	102	58	70	62,5	60	78,9	21	46,7	253	61,9
Alter										
Median (min-max)	67 (34-89)		67 (32-85)		51,5 (36-83)		65 (35-82)		65 (32-89)	
<60	45	25,6	34	30,3	53	69,7	18	40,0	150	36,7
60 – 69	59	33,5	31	27,7	17	22,4	12	26,7	119	29,1
≥70	72	40,9	47	42,0	6	7,9	15	33,3	140	34,2
Body-Mass-Index										
<18,5	4	2,3	1	0,9	4	5,3	0	0,0	9	2,2
18,5-24,99	61	34,6	33	29,4	38	50,0	18	40,0	150	36,7
25-29,99	60	34,1	39	34,8	19	25,0	18	37,8	135	33,0
≥30	24	13,7	22	19,7	6	7,9	7	15,5	59	14,4
k. A.	27	15,3	17	15,2	9	11,8	3	6,7	56	13,7
Diabetes mellitus										
Typ 2	80	45,4	24	21,4	27	35,5	10	22,2	141	34,5
Nein	95	54,0	86	76,8	46	60,5	35	77,8	262	64,0
k.A.	1	0,6	2	1,8	3	4,0	0	0,0	6	1,5
Regelmäßiger Alkoholkonsum										
ja	53	30,1	29	25,9	53	69,7	11	24,4	146	35,7
nein	110	62,5	78	69,6	20	26,3	31	68,9	239	58,4
k.A.	13	7,4	5	4,5	3	4,0	3	6,7	24	5,9
Rauchen										
Ja	62	35,2	38	33,9	49	64,5	18	40,0	167	40,8
nein	104	59,1	69	61,6	23	30,2	24	53,3	220	53,8
k.A.	10	5,7	5	4,5	4	5,3	3	6,7	22	5,4

Das Gesamtkollektiv bestand zu 38,1% aus Frauen. 61,9% der Patienten waren Männer. Beim Adenokarzinom des Pankreaskopfs, der chronischen Pankreatitis und den anderen malignen Entitäten waren Frauen seltener betroffen als Männer. Die größte Spannbreite lag bei der Gruppe Chronische Pankreatitis mit 21,1% Frauen und 78,9% Männern. Bei anderer benigner Entität waren Frauen mit 53,3% häufiger vertreten als die Männer mit 46,7%.

Sowohl bei Patienten mit Adenokarzinom als auch bei anderer maligner Entität lag der Median bei 67 Jahren und der Altersgipfel bei Patienten ≥70 Jahre (40,9% und 42,0%). Bei der chronischen Pankreatitis waren fast 70% der Patienten zum Operationszeitpunkt noch jünger als 60 Jahre (69,7%). Bei anderen benignen Entitäten waren 2/3 der Patienten (66,7%) maximal 69 Jahre alt. Eine detaillierte Auflistung zum Alter des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Operation ist dem Anhang zu entnehmen (s. Tabelle 34).

In allen Gruppen machten Patienten mit BMI-Werten zwischen 18,5 bis <30 kg/m² den Hauptteil aus (insgesamt 69,7%). Beim Adenokarzinom ergab sich für diesen Bereich ein Wert von 68,7%, bei den chronischen Pankreatitiden 75,0%, in der Gruppe der anderen malignen Entitäten 64,2% und bei anderen benignen Entitäten 77,8%. Eine detaillierte Auflistung zum BMI der Patienten findet sich im Anhang (s. Tabelle 35).

Patienten mit Adenokarzinom und chronischer Pankreatitis hatten häufiger Diabetes mellitus Typ 2 (45,4% und 35,5%) als Patienten der anderen Gruppen. Bei anderer maligner Entität hatten 21,4% der Patienten einen Diabetes. Bei anderer benigner Entität lag die Häufigkeit bei 22,2%.

Patienten mit chronischer Pankreatitis wiesen mit 69,7% den höchsten Wert für regelmäßigen Alkoholkonsum auf. Keine der anderen Gruppen hatte Werte über 30,1%. Insgesamt gaben 35,7% der Patienten an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren.

Eine positive Raucheranamnese hatten 40,8% der Patienten. Die Häufigkeit in den Untergruppen lag zwischen 33,9% bei anderer maligner Entität und 64,5% bei der chronischen Pankreatitis (alle Daten s. Tabelle 10).

3.2 Laborchemische Parameter

Tabelle 11: Laborchemische Parameter bei Aufnahme für Patienten mit Pankreatikoduodenektomie im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013. *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt; k.A.= keine Angabe*

Parameter	Adeno-karzinom		Andere maligne Entitäten		Chronische Pankreatitis		Andere benigne Entitäten		Gesamt	
	n=176	in %	n=112	in %	n=76	in %	n=45	in %	n=409	in %
Bilirubin										
erhöht	79	44,9	39	34,8	12	15,8	4	8,9	134	32,7
normwertig	89	50,6	66	58,9	59	77,6	37	82,2	251	61,4
k.A.	8	4,5	7	6,3	5	6,6	4	8,9	24	5,9
CA 19-9										
erhöht	91	51,7	29	25,9	18	23,7	3	6,7	141	34,5
normwertig	25	14,2	30	26,8	24	31,6	26	57,7	105	25,7
k.A.	60	34,1	53	47,3	34	44,7	16	35,6	163	39,8

Eine Erhöhung des Bilirubins bei Aufnahme lag bei 32,7% des Gesamtkollektivs vor. Am häufigsten war das Bilirubin beim Adenokarzinom des Pankreaskopfs (44,9%) erhöht. Bei anderen benignen Entitäten war dieser Laborparameter am seltensten (8,9%) erhöht. In der Gruppe der anderen malignen Entitäten hatten 34,8% der Patienten erhöhte Bilirubinwerte. Bei der chronischen Pankreatitis waren es 15,8%. Beim Adenokarzinom hatten 51,7% der Patienten bei Aufnahme einen erhöhten Wert des Tumormarkers CA 19-9. Bei der chronischen Pankreatitis hatten 23,7% erhöhte Werte, bei anderen malignen Entitäten waren es 25,9%. Patienten ohne Angabe eines Wertes machten zwischen 34,1% und 47,3% der jeweiligen Untergruppe aus (alle Daten s. Tabelle 11).

3.3 Entitäten bei Pankreaskopfresektion

3.3.1 Maligne Entitäten

Insgesamt 288 (70,4%) Patienten des Gesamtkollektivs wiesen eine maligne Grunderkrankung auf. Bei 176 (43,0%) wurde ein Adenokarzinom des Pankreaskopfs diagnostiziert. Bei 112 (27,4%) Patienten lag eine andere maligne Entität vor. Diese werden in Tabelle **12** detailliert dargestellt.

Tabelle 12: Übersicht andere maligne Entitäten bei Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013. *Die Entitäten sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.*

Entität	Häufigkeit n absolut	in %
Distales Choledochuskarzinom	43	38,4
Papillenkarzinom	36	32,1
Andere maligne Entität	18	16,1
Neuroendokriner Tumor	13	11,6
Periampulläres Karzinom	2	1,8

Choledochuskarzinome (38,4%) und Papillenkarzinome (32,1%) waren die häufigsten Entitäten in der Gruppe andere maligne Entitäten. Magen-, Colon-, zentrale Gallengangs-, Duodenal- und solide pseudopapilläre Tumore, sowie Metastasen und B-Zell Lymphome wurden in der Auflistung zur Gruppe „Andere maligne Entität“ zusammengefasst (sämtliche Entitäten werden im Folgenden z.T. kurz als „Andere maligne Entitäten“ bezeichnet; alle Daten Tabelle 12).

3.3.2 TNM-Stadium mit Grading

Tabelle 13: TNM-Stadium und Grading für Adenokarzinome und andere maligne Entitäten bei Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013: *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt; k.A.= keine Angabe; TNM= tumor lymphnodes metastasis*

Parameter	Adenokarzinom n=176	in %	Andere maligne Entitäten n=112	in %
T-Stadium				
pT1 (inkl. T1a, T1b)	6	3,4	18	16,1
pT2 (inkl. T2b)	12	6,8	28	25,0
pT3	149	84,7	41	36,6

pT4 (inkl. T4b)	6	3,4	12	10,7
k.A.	3	1,7	13	11,6
N-Stadium				
pN0	58	33,0	56	50,0
pN1 (inkl. N1a, N1b)	114	64,7	43	38,4
Nx	1	0,6	1	0,9
k.A.	3	1,7	12	10,7
M-Stadium				
M0	160	90,9	89	79,5
M1 (inkl. M lym)	7	3,9	5	4,5
k.A.	9	5,2	18	16,0
Grading				
GI, GII (inkl. GI-II)	102	58,0	63	56,3
GIII, GIV (inkl. GII-III, GIII-IV, GI-III)	50	28,4	23	20,5
k.A.	24	13,6	26	23,2

Patienten mit Adenokarzinom des Pankreaskopfs hatten am häufigsten das Stadium pT3 (84,7%). Regionäre Lymphknotenmetastasen lagen bei diesem Kollektiv zum Zeitpunkt der Operation bei 64,7% vor.

Bei Patienten mit anderer maligner Entität war ebenfalls das Stadium pT3 am häufigsten, lag mit 36,6% jedoch niedriger als bei Patienten mit Adenokarzinom. Regionäre Lymphknoten waren bei ihnen zu 38,4% befallen, ebenfalls weniger als beim Adenokarzinom.

Metastasen lagen bei beiden Gruppen ähnlich häufig vor (3,9% beim Adenokarzinom, 4,5% bei anderer maligner Entität). Zu den Metastasen wurden auch Lymphknoten gezählt, welche sich nicht den regionären zuordnen ließen.

Bei beiden Gruppen kamen Tumore mit dem Grading GI und GII am häufigsten vor. Bei Patienten mit Adenokarzinom waren es 58%, bei anderer maligner Entität 56,3% (alle Daten s. Tabelle 13).

Tabelle 14: UICC-Stadium Adenokarzinome des Pankreaskopf beim Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013: *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt; k.A.= keine Angabe; UICC= Union internationale contre le cancer*

Parameter	Adenokarzinom n=176	in %
UICC-Stadium		
0	0	0,0
IA	4	2,3
IB	7	4,0
IIA	42	23,8
IIB	103	58,5
III	6	3,4
IV	7	4,0
k.A.	7	4,0

Patienten mit Adenokarzinom des Pankreaskopfs hatten am häufigsten das UICC-Stadium IIb (58,5%). In 23,8% der Fälle lag das Stadium IIA vor (alle Daten s. Tabelle 14).

Tabelle 15: UICC-Stadium für Patienten mit distalem Choledochuskarzinom oder Papillenkarzinom im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013: *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt; k.A.= keine Angabe; UICC= Union internationale contre le cancer*

Parameter	Distales Choledochuskarzinom n=43	in %	Papillenkarzinom n=36	in %
UICC-Stadium				
0	0	0,0	0	0,0
IA	3	7,0	4	11,1
IB	7	16,3	5	13,9
IIA	10	23,3	5	13,9
IIB	12	27,9	12	33,3
III	5	11,6	3	8,3
IV	2	4,6	2	5,6
k.A.	4	9,3	5	13,9

In der Gruppe der anderen malignen Entitäten kamen distale Choledochuskarzinome und Papillenkarzinome am häufigsten vor. Bei beiden Entitäten war das UICC-Stadium IIB (27,9% und 33,3%), wie auch beim Adenokarzinom des Pankreaskopfs (58,5%), am häufigsten. An zweiter Stelle lag bei Patienten mit distalen Choledochuskarzinom das Stadium IIA (23,3%). Beim

Papillenkarzinom kamen an zweiter Stelle die Stadien IIA und IB. Beide traten jeweils in 13,9% der Fälle auf (alle Daten s. Tabelle 15).

Tabelle 16: UICC Stadien für NET des Pankreas und andere maligne Entitäten/periampulläres Karzinom im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013: *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt; NET= neuroendokriner Tumor, UICC= Union internationale contre le cancer, k.A.= keine Angabe*

Parameter	NET des Pankreas n=13	in %	Andere maligne Entität/ periampulläres Karzinom n=20		in %
UICC-Stadium			**UICC-Stadium**		
I	6	46,1	I (inkl. IA)	3	15,0
IIa	1	7,7	II	3	15,0
IIb	0	0,0	IIb	3	15,0
IIIa	0	0,0	III (inkl. IIIC)	2	10,0
IIIb	1	7,7			
IV	1	7,7	IV	1	5,0
k.A.	4	30,8	k.A.	8	40,0

Bei Patienten mit neuroendokrinem Tumor des Pankreas lag in 46,1% der Fälle ein UICC-Stadium I vor. In der rechten Hälfte von Tabelle 16 sind die UICC Stadien der anderen malignen Entitäten (inkl. periampulläres Karzinom, Auflistung s. Tabelle 12) zusammengefasst. In 40% der Fälle war hier keine Aussage zum UICC-Stadium möglich (alle Daten s. Tabelle 16).

3.3.3 Andere benigne Entitäten

Tabelle 17: Übersicht Gruppe Andere benigne Entitäten bei Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013. *Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt; IPMN= intraduktale papillär muzinöse Neoplasie*

Entität	Häufigkeit n absolut	in %
Andere benigne Entität	26	57,8
IPMN	14	31,1
Papillenadenom	5	11,1

Die Gruppe „Andere benigne Entitäten“ setzte sich aus der IPMN, dem Papillenadenom und einer Gruppe von weiteren gutartigen Entitäten zusammen. Zu letzteren zählten Zysten des Pankreas, sowie entzündliche (z.B. bei Papillitis) und nicht entzündliche Raumforderungen (z.B. durch Gallenstau).

3.4 Operationsverfahren und Komplikationen

3.4.1 Operationsmethoden

Tabelle 18: Operationsmethoden bei unterschiedlicher Entität. *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt; PPPD= pylorus preserving pancreaticoduodenectomie (Pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie); SSPPD= Subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy (Subtotal magenerhaltende Pankreatikoduodenektomie)*

Parameter	Adeno-karzinom n=176	in %	Andere maligne Entitäten n=112	in %	Chronische Pankreatitis n=76	in %	Andere benigne Entitäten n=45	in %	Gesamt n=409	in %
Operationsmethode										
PPPD	92	52,3	51	45,5	55	72,4	26	57,8	224	54,8
SSPPD	84	47,7	61	54,5	21	27,6	19	42,2	185	45,2

Im Beobachtungszeitraum wurden am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie insgesamt 409 Pankreaskopfresektionen durchgeführt. Unterschieden wurde zwischen einer pyloruserhaltenden (PPPD) und einer antrumerhaltenden Pankreatikoduodenektomie (SSPPD). Letztere wurde insgesamt in 45,2%, die pyloruserhaltende Variante in 54,8% der Fälle eingesetzt. Bei gutartiger Entität wurde häufiger pyloruserhaltend operiert. Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis waren es 72,4%, bei anderer benigner Entität 57,8% (alle Daten s. Tabelle 18).

3.4.2 Komplikationen

Tabelle 19: Übersicht Komplikationen nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013. *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variable ist als absolute und relative Häufigkeit dargestellt; Path. MDP= pathologische Magen-Darm-Passage*

Parameter	Adeno-karzinom n=176	in %	Andere maligne Entitäten n=112	in %	Chronische Pankreatitis n=76	in %	Andere benigne Entitäten n=45	in %	Gesamt n=409	in %
Komplikation										
Pankreasfistel	13	7,4	39	34,8	5	6,6	15	33,3	72	17,6
Wundinfektion	23	13,1	12	10,7	6	7,9	5	11,1	46	11,2
Anastomosen-insuffizienz	13	7,4	7	7,6	8	10,5	4	8,9	32	7,8

Postoperative Blutung	12	6,8	14	12,5	3	3,9	1	2,2	30	7,3
Abszess	7	4,0	12	10,7	5	6,6	1	2,2	25	6,1
Path. MDP	5	2,8	8	7,1	2	2,6	4	8,9	19	4,6
Stenose	6	3,4	5	4,5	2	2,6	1	2,2	14	3,4

Die häufigste Komplikation bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs mit Pankreaskopfresektion war das Auftreten einer Pankreasfistel. Diese trat in der Gruppe der anderen Entitäten, sowohl maligne als auch benigne, häufiger auf als bei Patienten mit Adenokarzinom oder chronischer Pankreatitis (34,8% und 33,3% im Vergleich zu 7,4% und 6,6%).

Am zweithäufigsten traten Wundinfekte auf. Insgesamt wurden diese bei 11,2% der Patienten dokumentiert, mit einer Spannbreite von 7,9% bei chronischer Pankreatitis und 13,1% bei Adenokarzinomen des Pankreaskopfs.

In 7,8% der Fälle kam es zu einer Anastomoseninsuffizienz, eine postoperative Blutung kam ähnlich häufig vor (7,3%). Letztere kamen am häufigsten bei Patienten mit anderer maligner Entität vor (12,5% gegenüber 6,8% bei Adenokarzinom und <4% bei benigner Grunderkrankung).

Weitere Komplikationen waren Abszesse, eine pathologische Magen-Darm-Passage und Stenosen. Die entsprechenden Häufigkeiten, sowie alle weiteren Daten, sind Tabelle 19 zu entnehmen.

Weitere Komplikationen, die nicht separat aufgeführt, bei der Einteilung nach Clavien-Dindo jedoch berücksichtigt wurden, sind 2.5.5 zu entnehmen.

3.4.2.1 Einteilung anhand der Clavien-Dindo Klassifikation

Tabelle 20: Einteilung der Komplikationen bei Patienten mit Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 nach der Clavien-Dindo Klassifikation. *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.*

Parameter	Adeno-karzinom		Andere maligne Entitäten		Chronische Pankreatitis		Andere benigne Entitäten		Gesamt	
	n=176	in %	n=112	in %	n=76	in %	n=45	in %	n=409	in %
Clavien-Dindo Klassifikation										
Grad I	22	12,5	22	19,7	9	11,8	13	28,9	66	16,1
Grad II	18	10,2	12	10,7	6	7,9	8	17,8	44	10,8
Grad III	9	5,1	9	8,0	4	5,3	3	6,7	25	6,1
Grad IV	10	5,7	13	11,6	8	10,5	2	4,4	33	8,1
Grad V	10	5,7	10	8,9	2	2,6	0	0,0	22	5,4
Gesamt	69	39,2	66	58,9	29	38,1	26	57,8	190	46,5

Mit 16,1% traten Komplikationen Grad I nach Clavien-Dindo im Gesamtkollektiv am häufigsten auf. Komplikationen Grad II traten in 10,8% der Fälle auf. Eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention (Grad III nach Clavien-Dindo) war bei 6,1% der Patienten notwendig. Ursachen für eine chirurgische Intervention waren unter anderem Anastomoseninsuffizienzen, Pankreasfisteln, infektiöse Geschehen, Blutungen, Stenosen oder Platzbäuche. Zum Teil machte das Auftreten von mehreren Komplikationen bei einem Patienten eine Intervention notwendig. Lebensbedrohliche Komplikationen traten bei 8,1% der Patienten auf. In 5,4% der Fälle kam es zum Versterben des Patienten während des stationären Aufenthalts. Dies war bei maligner Grunderkrankung häufiger als bei benigner (5,7% und 8,9% gegenüber 2,6% und 0,0%; alle Daten s. Tabelle 20).

3.5 Überlebensanalysen und -raten in den ersten 5 Jahren nach Pankreaskopfresektion

3.5.1 Übersicht bei unterschiedlicher Entität

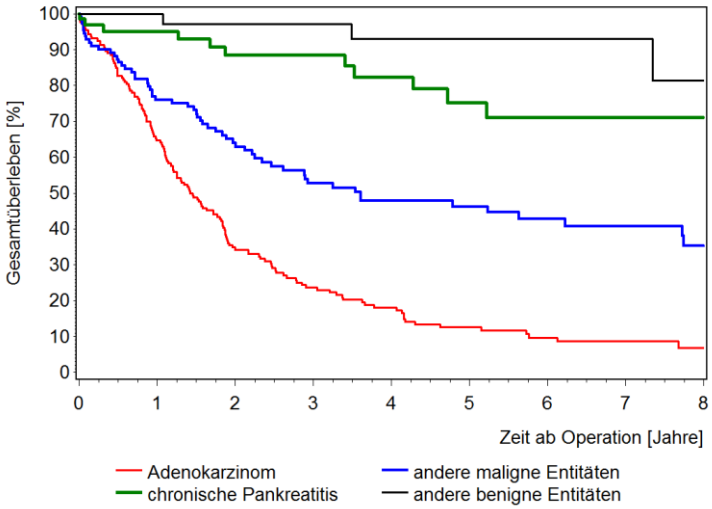

Abbildung 3: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Entität. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Prozeduren-Datum; Adenokarzinom: 28 zensierte Patienten (15,9%); Andere maligne Entität: 53 zensierte Patienten (47,3%); Chronische Pankreatitis: 64 zensierte Patienten (84,2%), andere benigne Entität: 42 zensierte Patienten (93,3%); p<0.0001*

Tabelle 21: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Entität. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	Adenokarzinom	Andere maligne Entität	Chronische Pankreatitis	Andere benigne Entität
1	64,8% (57,1-71,4)	76,0% (66,7-83,0)	95,1% (85,3-98,4)	
3	23,7% (17,4-30,5)	52,7% (42,3-62,0)	88,6% (76,0-94,8)	97,1% (80,9-99,6)
5	12,6% (7,8-18,5)	46,2% (35,8-56,0)	75,3% (57,6-86,4)	93,0% (74,4-98,2)

Die Überlebensrate von Patienten mit Adenokarzinom war zu allen untersuchten Zeitpunkten niedriger als beim restlichen Patientenkollektiv und lag im 1. Jahr bei 64,8% und nach fünf Jahren bei 12,6%. Bei anderer maligner Entität lag der Erwartungswert nach einem Jahr bei 76,0% und nach fünf Jahren bei 46,2%. Patienten mit chronischer Pankreatitis hatten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 75,3%. Die höchsten Überlebensraten zeigten sich in der Gruppe der anderen benignen Entitäten. Hier lag der Erwartungswert nach fünf Jahren bei 93,0% (alle Daten s. Tabelle 21).

3.5.2 Geschlecht

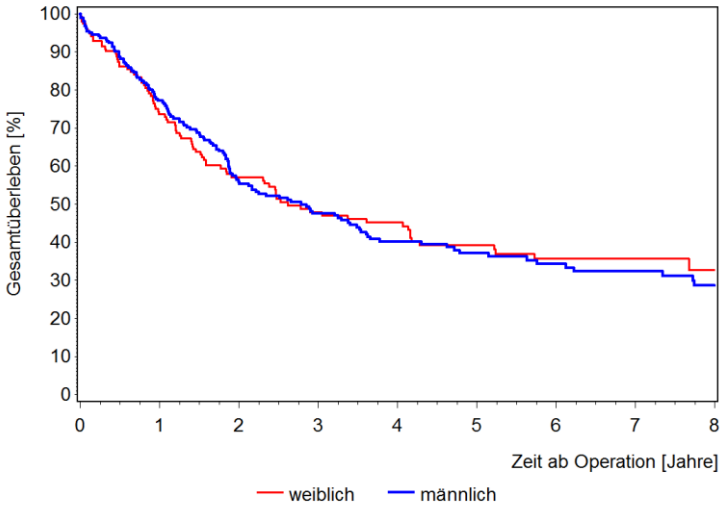

Abbildung 4: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Geschlecht. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Prozeduren-Datum; weiblich: 70 zensierte Patienten (46,3%); männlich: 117 zensierte Patienten (46,3%); p=0.798*

Tabelle 22: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Geschlecht. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	weiblich	männlich
1	73,6% (65,7 - 80,0)	77,2% (71,0 - 82,1)
3	48,0% (39,3 - 56,1)	47,5% (40,5 - 54,2)
5	39,2% (30,6 - 47,7)	37,1% (30,0 - 44,1)

Die Überlebensrate im ersten Jahr lag für Frauen bei 73,6% und für Männer bei 77,2%. Der Erwartungswert lag für Frauen nach fünf Jahren bei 39,2%. Bei Männern ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37,1% (alle Daten s. Tabelle 22).

3.5.3 Alter bei Operation

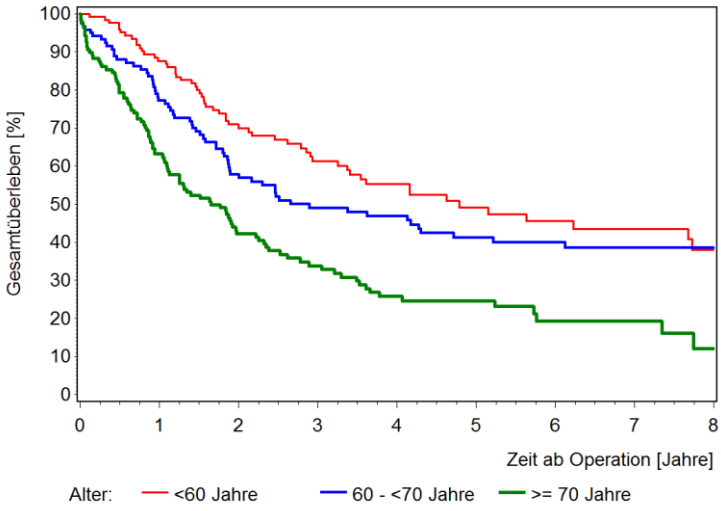

Abbildung 5: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Alter bei Operation. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Operation; <60 Jahre: 93 zensierte Patienten (62,0%); 60 -<70 Jahre: 53 zensierte Patienten (44,5%); ≥70 Jahre: 41 zensierte Patienten (29,3%); p<0.001*

Tabelle 23: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Alter bei Operation. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	< 60 Jahre	60 - <70 Jahre	≥ 70 Jahre
1	87,7% (80,7 - 92,4)	77,2% (68,3 - 83,9)	63,2% (54,4 - 70,8)
3	61,3% (51,4 - 69,8)	49,0% (39,2 - 58,0)	33,8% (25,5 - 42,3)
5	49,2% (38,5 - 59,0)	41,2% (31,6 - 50,5)	24,6% (17,0 - 32,9)

Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation unter 60 Jahren alt waren, lag die Überlebensrate nach einem Jahr bei 87,7% und nach drei Jahren bei 61,3%. Nach fünf Jahren ergab sich ein Erwartungswert von 49,2%.

Für Patienten im Alter zwischen 60 und 70 Jahren lag der Erwartungswert nach einem Jahr bei 77,2%, im dritten Jahr bei 49,0% und im fünften Jahr bei 41,2%.

Die Werte für Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation 70 Jahre oder älter waren, lagen mit 63,2% im ersten, 33,8% im dritten und 24,6% im fünften Jahr am niedrigsten (alle Daten s. Tabelle 23).

3.5.4 Body-Mass-Index

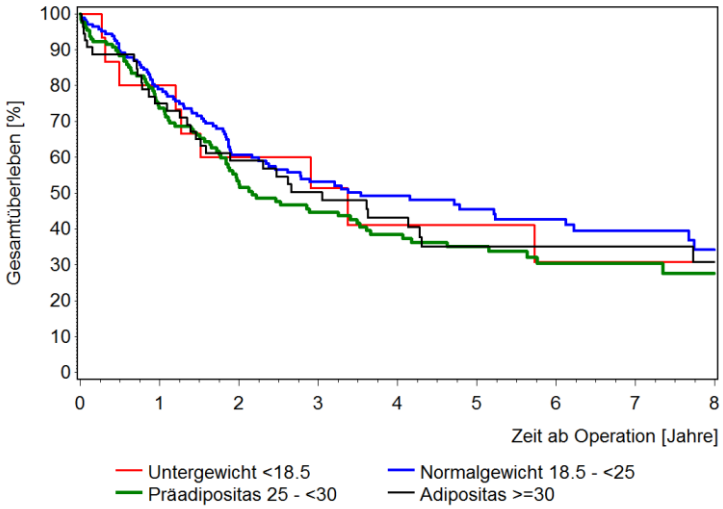

Abbildung 6: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Body-Mass-Index; Einteilung in 4 Gruppen. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Prozeduren-Datum; Untergewicht: 8 zensierte Patienten (47,1%); Normalgewicht: 94 zensierte Patienten (54,0%); Präadipositas: 54 zensierte Patienten (40,6%); Adipositas: 21 zensierte Patienten (38,9%); p=0.408*

Tabelle 24: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Body-Mass-Index (in kg/m²). *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	<18.5	18.5 - <25	25 - <30	≥ 30
1	80,0% (50,0-93,1)	78,9% (71,5-84,6)	73,7% (65,0-80,5)	75,0% (60,8-84,6)
3	51,4% (23,8-73,5)	53,0% (44,3-61,0)	44,7% (35,3-53,6)	50,3% (35,7-63,2)
5		45,5% (36,4-54,1)	35,1% (26,2-44,2)	35,1% (21,5-49,0)

Die erwartete Überlebensrate lag im ersten Jahr bei allen Gruppen über 73% und maximal bei 80%. Im dritten Jahr lag der Erwartungswert zwischen 44,7% bei Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 30 und 53,0% bei Normalgewicht. Die Werte für Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 30 waren in allen fünf Jahren am niedrigsten. Ab dem dritten Jahr waren die Werte für Patienten mit einem BMI zwischen 18,5 und 25 am höchsten (alle Daten s. Tabelle 24).

3.5.5 Diabetes mellitus

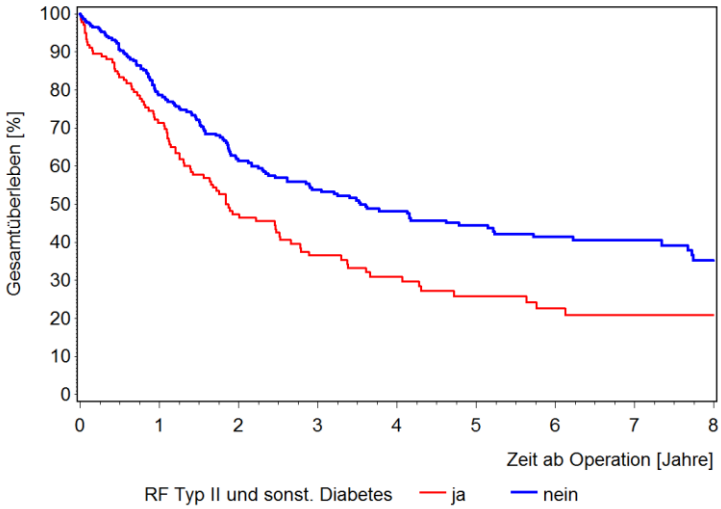

Abbildung 7: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Diabetes mellitus. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Operation; ja: 54 zensierte Patienten (37,8%); nein: 131 zensierte Patienten (50,0%); p=0.001; RF= Risikofaktor*

Tabelle 25: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Diabetes. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	Diabetes vorhanden	Kein Diabetes
1	71,4% (62,7 - 78,4)	78,6% (72,8 - 83,3)
3	36,6% (27,8 - 45,3)	53,7% (46,9 - 60,1)
5	25,8% (17,6 - 34,7)	44,3% (37,3 - 51,1)

Der Erwartungswert lag für Patienten mit Diabetes nach einem Jahr bei 71,4%. Patienten ohne Diabetes hatten 78,6%. Nach drei und fünf Jahren lagen die Werte der Diabetiker bei 36,6% und 25,8%. Patienten ohne Diabetes hatten für diese Zeitpunkte Werte von 53,7% und 44,3% (alle Daten s. Tabelle 25).

3.5.6 Bilirubin

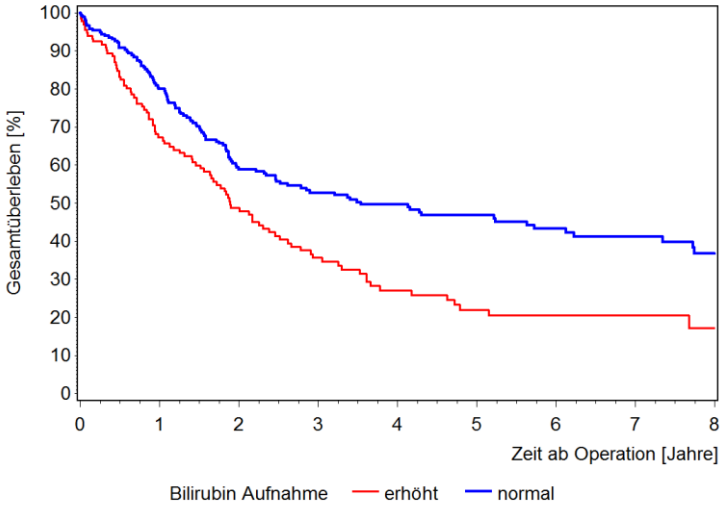

Abbildung 8: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Bilirubin bei Aufnahme. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Prozeduren-Datum; erhöht: 42 zensierte Patienten (31,3%); normal: 134 zensierte Patienten (53,4%); p<0.001*

Tabelle 26: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Bilirubin bei Aufnahme. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	Bilirubin erhöht	Bilirubin normwertig
1	67,3% (58,5 - 74,7)	80,0% (74,0 - 84,7)
3	35,6% (27,0 - 44,4)	52,7% (45,6 - 59,4)
5	21,9% (14,3 - 30,6)	46,8% (39,6 - 53,8)

Die Überlebensrate für Patienten mit erhöhtem Bilirubin lag nach einem Jahr bei 67,3%, nach drei Jahren bei 35,6% und nach fünf Jahren bei 21,9%. Für Patienten mit normwertigem Bilirubin ergaben sich für alle Beobachtungszeitpunkte höhere Erwartungswerte. Diese lagen bei 80,0%, 52,7% und 46,8% für 1, 3 und 5 Jahre (alle Daten s. Tabelle 26).

3.5.7 Tumormarker CA19-9

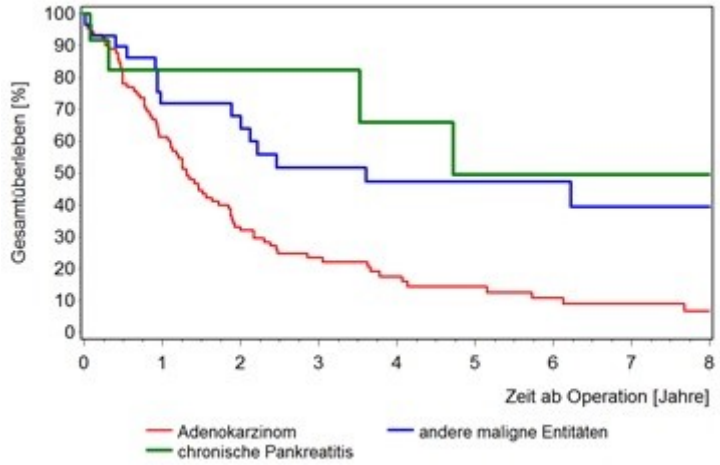

Abbildung 9: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Tumormarker CA 19-9 erhöht. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Prozeduren-Datum; Adenokarzinom: 13 zensierte Patienten (14,3%); andere maligne Entitäten: 14 zensierte Patienten (48,3%); chronische Pankreatitis: 14 zensierte Patienten (77,8%)*

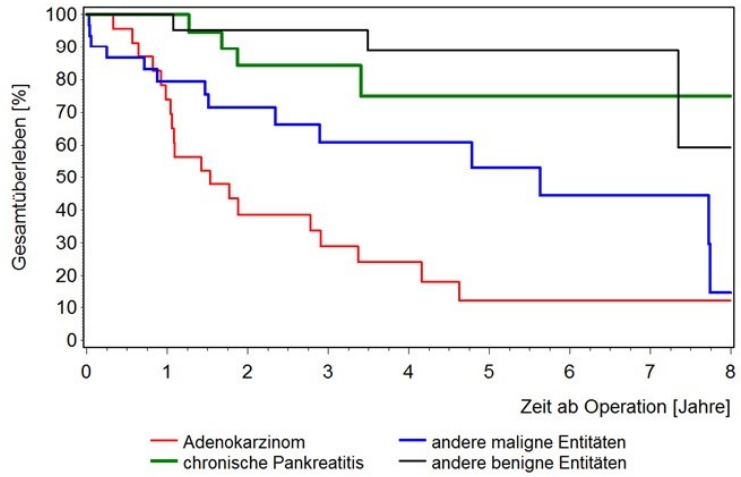

Abbildung 10: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Tumormarker CA 19-9 nicht erhöht. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Prozeduren-Datum; Adenokarzinom: 6 zensierte Patienten (24,0%); andere maligne Entitäten: 16 zensierte Patienten (53,3%); chronische Pankreatitis: 20 zensierte Patienten (83,3%), andere benigne Entitäten: 23 zensierte Patienten (88,5%)*

Tabelle 27: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Tumormarker CA19-9. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	Adenokarzinom	Andere maligne Entitäten	Chronische Pankreatitis	Andere benigne Entitäten
CA19-9 erhöht				
1	61,5% (50,7-70,6)	71,8% (51,5-84,8)	82,5% (46,1-95,3)	
3	23,5% (15,2-32,8)	51,6% (31,3-68,6)		
5	14,4% (7,6-23,3)	47,3% (27,4-64,8)	49,5% (12,4-78,9)	

CA19-9 nicht erhöht				
1	73,9% (50,9-87,3)	79,3% (59,5-90,1)	100% (100-100)	100% (100-100)
3	29,0% (12,2-48,2)	60,7% (38,3-77,2)	84,2% (58,7-94,6)	
5	12,1% (2,3-30,7)	53,1% (29,4-72,2)		88,9% (61,8-97,2)
CA19-9 nicht bekannt				
1	66,1% (52,6-76,7)	76,5% (62,3-85,9)		
3	22,1% (12,1-33,9)	49,4% (34,7-62,5)		
5	10,0% (3,7-20,0)	42,3% (28,1-55,8)	90,1% (80,9-99,6)	

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit Adenokarzinom und erhöhtem CA19-9 Wert bei Aufnahme lag nach 1 Jahr bzw. 5 Jahren bei 61,5% bzw. 14,4%. Bei normwertigem CA19-9 Wert lagen die Werte für dasselbe Kollektiv bei 73,9% und 12,1%.

Für Patienten mit anderer maligner Entität und erhöhtem CA19-9 Wert betrug der Erwartungswert nach einem Jahr 71,8%. Bei normwertigem Tumormarker betrug er 79,3%. Die 5-Jahres-Überlebensrate für diese Patienten betrug 53,1%. Die Überlebensrate war um 5,8% höher als bei Patienten mit erhöhtem CA19-9.

Alle Daten, sowie die Erwartungswerte für Patienten mit chronischer Pankreatitis oder anderer benigner Entität, sind Tabelle 27 zu entnehmen.

3.5.8 UICC-/TNM-Stadien und Grading

3.5.8.1 UICC-Stadien Adenokarzinom und andere maligne Entitäten

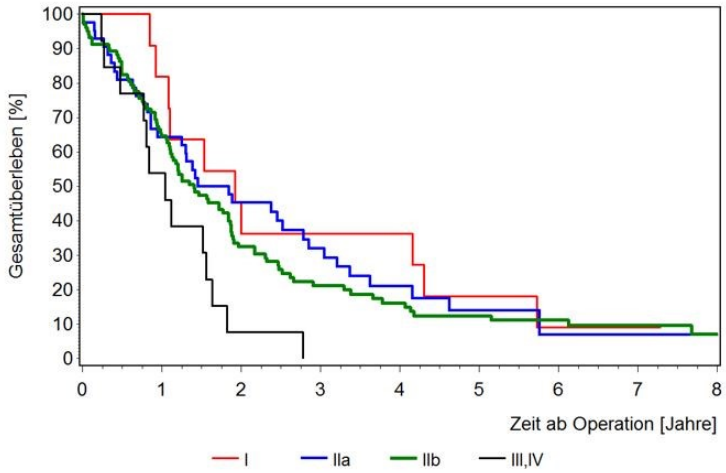

Abbildung 11: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter UICC-Stadium bei Adenokarzinom. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Operation; I: 1 zensierter Patient (9,1%); IIa 7 zensierte Patienten (16,7%); IIb 16 zensierte Patienten (15,5%): III,IV: 0 zensierte Patienten (0,0%); p=0.0584*

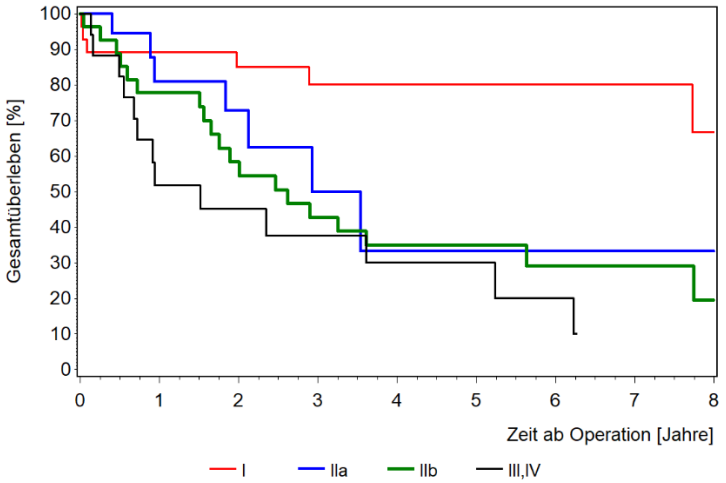

Abbildung 12: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter UICC-Stadium bei anderen malignen Entitäten. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Operation; I: 22 zensierte Patienten (78,6%): IIa: 12 zensierte Patienten (63,2%); IIb 7 zensierte Patienten (25,9%); III,IV: 4 zensierte Patienten (23,5%); p=0.005*

Tabelle 28: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter UICC-Stadium. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	I	IIa	IIb	III, IV
Adenokarzinom				
1	81,8% (44,7-95,1)	64,3% (47,9-76,7)	64,7% (54,6-73,1)	53,8% (24,8-76,0)
3	36,4% (11,2-62,7)	31,9% (18,3-46,4)	21,2% (13,6-30,0)	0%
5	18,2% (2,9-44,2)	14,0% (4,9-27,6)	12,5% (6,6-20,4)	

Andere maligne Entitäten				
1	89,1% (70,0-96,4)	81,0% (51,6-93,5)	77,8% (57,1-89,3)	51,8% (26,2-72,4)
3	80,1% (58,1-91,3)	50,0% (18,3-75,3)	42,8% (23,8-60,5)	37,7% (15,1-60,5)
5		33,3% (6,3-64,5)	35,0% (17,7-52,9)	30,2% (10,1-53,6)

Bei Patienten mit Adenokarzinom und UICC-Stadium I lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 81,8%. In den restlichen Gruppen lagen die Erwartungswerte für das 1. Jahr zwischen 53,8% bei UICC-Stadium III, IV und um 64% bei Stadium IIa und IIb. In den beiden letzteren Gruppen lagen die Werte für das 5. Jahr mit 14,0% und 12,5% niedriger als beim UICC-Stadium I (18,2%). Bereits vor Erreichen des 3. Jahres waren alle Patienten mit Stadium III, IV verstorben.

Demgegenüber lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei anderer maligner Entität und UICC-Stadium III, IV bei 30,2%. Die Erwartungswerte nach fünf Jahren lagen für die Stadien IIa und IIb bei 33,3% und 35,0%.

Nach einem Jahr waren 89,1% der Patienten mit UICC-Stadium I bei anderer maligner Entität noch am Leben. Die Spannbreite für die 1-Jahres-Überlebensrate für die restlichen Gruppen lag zwischen 51,8% (Stadium III, IV) und 81,0% (Stadium IIa) (alle Daten s. Tabelle 28).

3.5.8.2 T-Stadium

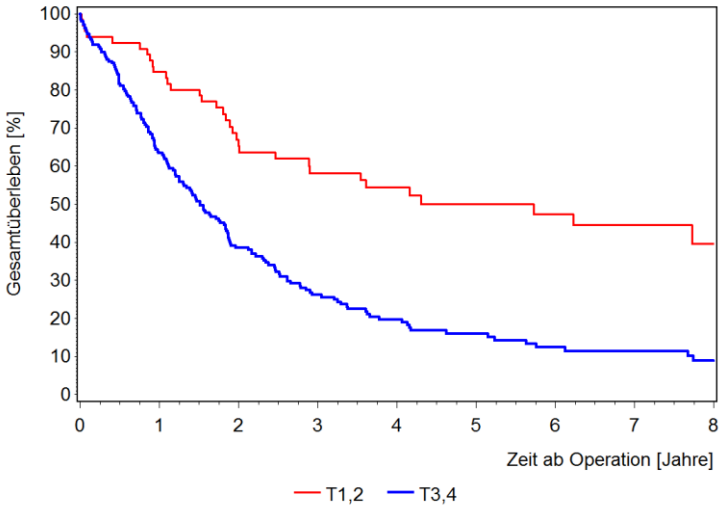

Abbildung 13: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter T-Stadium. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Operation; T1,2: 34 zensierte Patienten (50,8%); T3,4: 42 zensierte Patienten (20,1%); p<0.001*

Tabelle 29: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter T-Stadium. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	T1, T2	T3, T4
1	84,7% (73,4 - 91,5)	63,4% (56,3 - 69,5)
3	58,2% (44,8 - 69,4)	26,1% (20,0 - 32,7)
5	50,1% (36,5 - 62,2)	16,0% (10,9 - 22,1)

Die Überlebensrate für Patienten mit T1 und T2 lag nach einem Jahr bei 84,7%. Patienten der Stadien T3, T4 hatten nach einem Jahr einen Wert von 63,4%. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei niederem T-Stadium bei 58,2% und fortgeschrittenem T-Stadium bei 26,1%. Nach fünf Jahren ergab sich ein Erwartungswert von 50,1% für die Gruppe T1, T2 und 16,0% für die Gruppe T3, T4 (alle Daten s. Tabelle 29).

3.5.8.3 N-Stadium

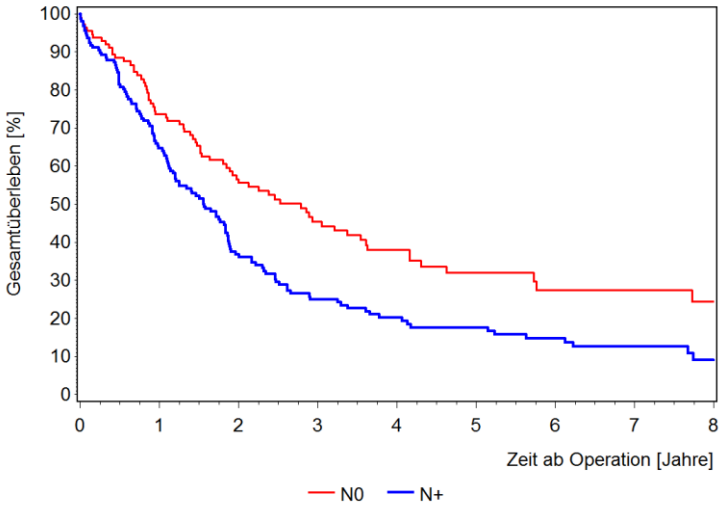

Abbildung 14: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter N-Stadium. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Operation; N+: 28 zensierte Patienten (17,8%); N0: 44 zensierte Patienten (38,6%); p=0.001*

Tabelle 30: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter N-Stadium. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	N+	N0
1	64,7% (56,6 - 71,6)	73,7% (64,4 - 80,9)
3	25,0% (18,2 - 32,3)	45,5% (35,5 - 54,9)
5	17,6% (11,7 - 24,5)	32,1% (22,5 - 42,0)

Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit Lymphknotenbefall bei 64,7%. Bei tumorfreien Lymphknoten lag der Wert bei 73,7%. Im 3. bzw. 5. Jahr lagen die Werte für die Gruppe N+ bei 25,0% und 17,6%. Patienten mit N0-Stadium hatten hier Werte von 45,5% und 32,1% (alle Daten s. Tabelle 30).

3.5.8.4 M-Stadium

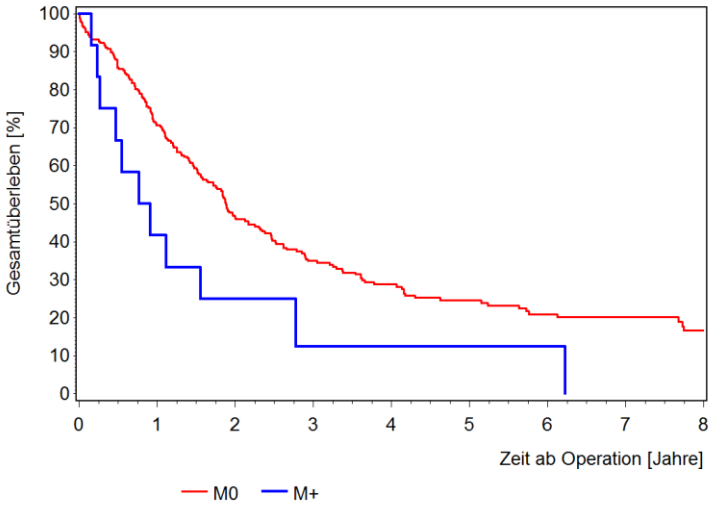

Abbildung 15: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter M-Stadium. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Operation; M+: 1 zensierter Patient (8,3%); M0: 69 zensierte Patienten (27,5%); p=0.014*

Tabelle 31: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter M-Stadium. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	M+	M0
1	41,7% (15,2 - 66,5)	70,7% (64,6 - 76,0)
3	12,5% (0,9 - 39,9)	34,9% (28,8 - 41,2)
5		24,6% (19,0 - 30,7)

Bei Patienten mit Metastasen lag die Überlebensrate nach dem 1. Jahr bei 41,7% und nach drei Jahren bei 12,5%. Im Kollektiv ohne Metastasen lag der Erwartungswert nach einem Jahr bei 70,7%. Nach fünf Jahren ergab sich für diese Gruppe eine Überlebensrate von 24,6% (alle Daten s. Tabelle 31).

3.5.8.5 Grading

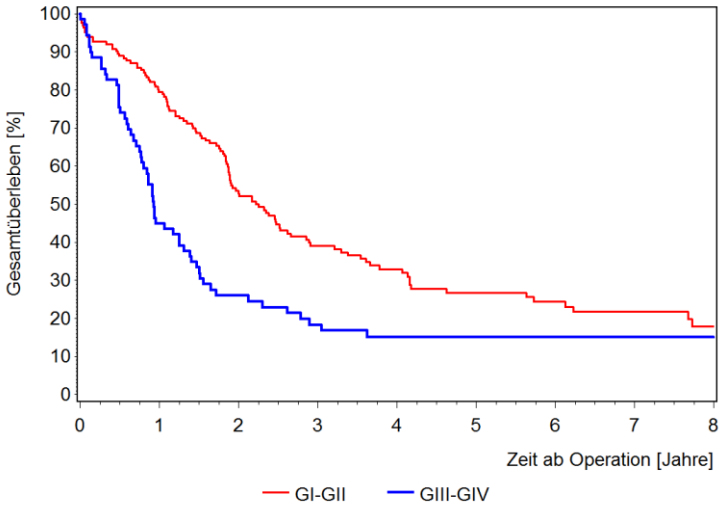

Abbildung 16: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Grading. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Operation; GI-GII: 54 zensierte Patienten (32,7%); GIII-GIV: 12 zensierte Patienten (17,1%); p<0.001*

Tabelle 32: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Grading. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	GI, GII	GIII, GIV
1	79,5% (72,4 - 85,0)	44,9% (33,0 - 56,2)
3	39,1% (31,0 - 47,0)	18,3% (10,2 - 28,3)
5	26,7% (19,2 - 34,8)	

Patienten der Gruppe GI, GII hatten eine Überlebensrate von 79,5% im ersten Jahr und 39,1% im dritten Jahr. Der Erwartungswert für fünf Jahre lag bei 26,7%. Patienten mit höherem Grading (GIII, IV) hatten nach einem Jahr eine Überlebensrate von 44,9%. Im dritten Jahr lag der Wert bei 18,3% (alle Daten s. Tabelle 32).

3.5.9 Operationsmethode

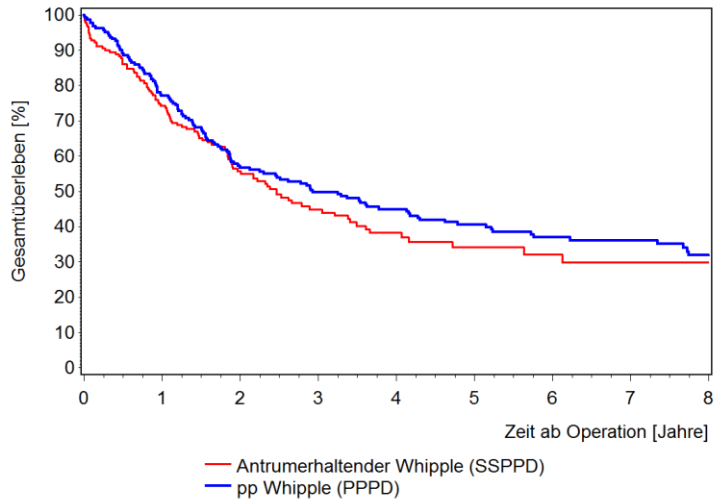

Abbildung 17: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Operationsmethode: *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Prozeduren-Datum; SSPPD (Antrumerhaltender Whipple): 85 zensierte Patienten (46,0%); PPPD (Pyloruserhaltender Whipple): 102 zensierte Patienten (45,5%); p=0.317*

Tabelle 33: Überlebensrate (1, 3, 5 Jahre) für Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Operationsmethode. *Angegeben sind der Erwartungswert in Prozent, sowie niederer und hoher Wert des 95% Konfidenzintervalls*

Jahre	SSPPD (Antrumerhaltender Whipple)	PPPD (Pyloruserhaltender Whipple)
1	74,2% (67,0 - 80,1)	77,0% (70,5 - 82,3)
3	44,9% (36,8 - 52,7)	49,8% (42,4 - 56,7)
5	34,2% (25,8 - 42,7)	40,6% (33,3 - 47,7)

Die Erwartungswerte für das erste Jahr lagen bei Betrachtung der unterschiedlichen Operationsmethoden um 2,8% auseinander (74,2% vs. 77,0%). Nach fünf Jahren lag die Differenz bei 6,4%. Für Patienten mit pyloruserhaltender Operationsmethode ergab sich nach fünf Jahren ein Erwartungswert von 40,6%, beim antrumerhaltenden Verfahren von 34,2% (alle Daten s. Tabelle 33).

4. Diskussion

Operationen des Pankreas sind heutzutage nach wie vor die einzige Möglichkeit auf Heilung bei bösartigen Neubildungen. Aber auch bei gutartigen Erkrankungen können Eingriffe notwendig werden (Hoffmeister et al. 2012). Als Standardverfahren gibt es die Möglichkeit einer antrumerhaltenden und einer pyloruserhaltenden Form. Die Mortalitätsraten für diesen großen viszeralchirurgischen Eingriff werden mittlerweile mit Werten <5% angegeben (Mulholland u. Doherty 2012; Mischinger et al. 2018). Die postoperative Morbidität liegt jedoch deutlich höher. Sie wird mit Angaben zwischen 30-50% beziffert (Mischinger et al. 2018).

Es liegen zahlreiche Studien vor, die sich mit der Thematik Mortalität und Morbidität der einzelnen Entitäten befasst haben. Große Studien für das Gesamtkollektiv aller malignen und benignen Entitäten, die zur Pankreaskopfresektion führten, sind jedoch selten.

Ziel dieser Arbeit war daher eine detaillierte Aufarbeitung der Morbiditäten und deren Einfluss auf das Langzeitüberleben. Einbezogen wurden alle Patienten, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie Ulm im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2013 operiert wurden. Daraus ergaben sich 409 Fälle, bei denen in ca. 70% eine maligne und in ca. 30% eine benigne Entität vorlag (s. Tabelle 10).

4.1 Methodenkritik

Die hier vorgestellte Kohorte wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie untersucht. Es sind daher die Nachteile von retrospektiven Studien zu beachten. Maßgeblich ist hierbei die Datenqualität. Es können nur vorliegende Daten zur Auswertung verwendet werden. Die spezifischen Informationen für die gewollte Fragestellung zu bekommen, kann erschwert sein. Ferner bestehen in der Regel kaum Möglichkeiten, fehlende Angaben und Werte zu ergänzen. Auch bereits vorhandene Fehler in den Daten lassen sich nicht feststellen oder korrigieren.

Retrospektive Studien sind daher nicht geeignet, Hypothesen zu prüfen. Es können keine kausalen Zusammenhänge nachgewiesen werden, da der Einfluss von Störfaktoren immer mit in die Überlegung einbezogen werden muss. Sie können jedoch helfen, neue Hypothesen zu finden (Weiß u. Bauer 2008).

Bei sämtlichen Laborwerten wurden keine quantitativen Angaben erhoben. Die Ergebnisse des untersuchten Laborwertes wurden in die Kategorien „pathologisch“ und „nicht pathologisch“ eingeteilt. Die Analyse der Laborwerte konnte daher nicht differenzierter erfolgen.

4.2 Patientenmerkmale

Das Gesamtkollektiv bestand aus 38,1% weiblichen und 61,9% männlichen Patienten. Während Männer und Frauen bei anderer benigner Entität in etwa gleich häufig betroffen waren, kamen beim Adenokarzinom und bei anderer maligner Entität männliche Patienten häufiger vor. Der deutlichste Unterschied zeigte sich in der Gruppe der chronischen Pankreatitis mit einem Männeranteil von ca. 80% (alle Daten s. Tabelle 10). Als Ursache ist der häufigere Alkoholkonsum von Männern anzunehmen. Chronischer Alkoholkonsum gilt als Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis. In einer Untersuchung von Conwell et al. aus dem Jahr 2017 u.a. zur Demographie der chronischen Pankreatitis in den USA war eine äthyltoxische Genese der chronischen Pankreatitis bei Männern signifikant häufiger (Conwell et al. 2017).

Im Hinblick auf das Langzeitüberleben zeigten sich in der untersuchten Kohorte keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen (s. Abbildung 4). Zum gleichen Ergebnis gelangten die Untersuchungen von Pugalenthi et al. und Seppänen et al. Sie analysierten das Langzeitüberleben nach Pankreatikoduodenektomie bei Patienten mit duktalem Adenokarzinom. Hierbei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Geschlecht festgestellt werden (Pugalenthi et al. 2016; Seppänen et al. 2017). Chen et al. untersuchten das Überleben nach Pankreaskopfresektion bei malignen Entitäten und konnten ebenfalls keine Unterschiede beim Faktor Geschlecht nachweisen (Chen et al. 2010). Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und operativer Versorgung konnte ebenfalls kein Einfluss des Geschlechts auf das Langzeitüberleben nachgewiesen werden (Winny et al. 2014).

Zur Beurteilung des Langzeitüberlebens in Abhängigkeit des Alters, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: <60 Jahre, 60 - <70Jahre; ≥70 Jahre. Die Größen der verschiedenen Gruppen waren dabei recht ähnlich und machten jeweils ein Drittel des Gesamtkollektivs aus (s. Tabelle 10).

Die Erwartungswerte der Überlebensanalyse lagen in den ersten fünf Jahren nach Operation umso niedriger je älter die Patienten waren. Patienten über 70 Jahren wiesen deutlich niedrigere Werte auf als Patienten vor dem 60. Lebensjahr (s. Tabelle 23). In der statistischen Berechnung präsentierte sich Alter als signifikanter Parameter für das Langzeitüberleben (s. Abbildung 5).

Direkte Vergleiche mit der Literatur gestalteten sich bezüglich des Alters schwierig, da je nach untersuchter Fragestellung die Altersgruppen unterschiedlich definiert wurden und keine einheitliche Einteilung besteht. Zudem begrenzten die Autoren ihre Kollektive meist auf eine Entität. Insbesondere maligne Entitäten wurden analysiert. In einer Untersuchung von Renz et al. wurden Patienten mit Adenokarzinom des Pankreaskopfs anhand des Alters in 2 Gruppen (<75 Jahre und ≥75 Jahre) eingeteilt. Hierbei wurde für beide Gruppen ein ähnliches medianes Überleben nachgewiesen (Renz et al. 2016). Zhang et al. unterteilten ihr Kollektiv in Patienten ≥70 Jahre und <70 Jahre. Untersucht wurden ebenfalls Patienten mit maligner Entität, neben Adenokarzinomen wurden jedoch auch periampulläre Karzinome eingeschlossen. Einen Unterschied im Langzeitüberleben ließ sich zwischen diesen beiden Altersgruppen nicht nachweisen. Die postoperative Mortalität zwischen den beiden Gruppen war ebenfalls identisch (Zhang et al. 2015). Demgegenüber zeigte sich bei Casadei et al. eine erhöhte postoperative Mortalität für Patienten älter als 80 Jahre im Vergleich zur jüngeren Kohorte (Casadei et al. 2014). Dies soll exemplarisch verdeutlichen, dass die statistische Auswertung und Interpretation durch die Festlegung von unterschiedlichen Altersgruppen stark beeinflusst werden kann.

Als Ursache für den signifikanten Einfluss des Alters auf das postoperative Überleben im Ulmer Patientenkollektiv kamen mehrere Faktoren in Frage. Zum einen könnte das Verteilungsmuster der jüngeren Patienten einen relevanten Einfluss gehabt haben. Bei Betrachtung der unterschiedlichen Entitäten zeigte sich, dass diese Patienten am häufigsten zur Gruppe der chronischen Pankreatitis gehörten (s. Tabelle 10). Da das Langzeitüberleben bei chronischer Pankreatitis bedeutend besser war als bei maligner Entität, wird sich dies auf das Kollektiv der jüngeren Patienten übertragen. Zum anderen wurde der Einfluss von Komorbiditäten diskutiert. Es ist davon auszugehen, dass deren Inzidenz mit steigendem Patientenalter zunimmt und dass sie eine maßgebliche Rolle in Bezug auf das Langzeitüberleben spielen. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus war

beispielsweise mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (s. Abbildung 7). Dieser Aspekt wird im Verlauf noch genauer erläutert. Die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu den oben genannten Analysen dürften im unterschiedlichen Patientenkollektiv begründet sein. Neben malignen Entitäten wurden im Ulmer Kollektiv auch gutartige Erkrankungen berücksichtigt. Die Forschergruppen um Renz und Zhang untersuchten jedoch lediglich maligne Entitäten. Hierbei ist davon auszugehen, dass das Langzeitüberleben maßgeblich durch die aggressive Tumorerkrankung limitiert war. Faktoren, wie z.B. Komorbiditäten und Alter, spielten daher in Bezug auf das Langzeitüberleben eine untergeordnete Rolle.

Die Gruppierung des Body-Mass-Index erfolgte anhand der Einteilung der Deutschen Adipositas Gesellschaft (s. Tabelle 1). Die größten Gruppen stellten Patienten mit Normalgewicht (36,7%) und Präadipositas (33,0%). Da Übergewicht als Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms angesehen wird (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013), stellte sich zwangsläufig die Frage ob es das Langzeitüberleben beeinflusst. Zahlreiche Studien aus den Jahren 2010 bis 2012 untersuchten den Einfluss des BMI auf das Überleben von Pankreaskarzinompatienten nach Pankreatikoduodenektomie. In allen Analysen hatte der BMI keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben (Dandona et al. 2011; Gaujoux et al. 2012; Khan et al. 2010). Zum diesem Schluss kam auch eine neuere Untersuchung von Shamali et al. aus dem Jahr 2017, welche andere maligne Entitäten in die Beurteilung miteinschlossen. Es zeigte sich jedoch, dass übergewichtige Patienten postoperativ ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Pankreasfisteln hatten (Shamali et al. 2017). Im Ulmer Patientenkollektiv konnte ebenfalls keine Beeinflussung des Langzeitüberlebens durch den BMI nachgewiesen werden. Die Werte für das 5-Jahres-Überleben waren bei normalgewichtigen Patienten allerdings besser als bei Patienten mit Präadipositas (alle Daten s. Abbildung 6; Tabelle 24).

Durch seine endokrine Funktion spielt das Pankreas unter anderem in der Regulation des Glukosehaushalts und dadurch bei der Entstehung eines Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle (Tamm u. Kurtz 2012). Letzterer gilt als Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms (S3-Leitlinie Exokrines

Pankreaskarzinom 2013). Im Ulmer Patientenkollektiv waren ein Drittel der Pateinten (34,5%) präoperativ an einem Diabetes mellitus Typ II erkrankt. Am häufigsten kam Diabetes in der Gruppe der Adenokarzinome (45,4%) und der chronischen Pankreatitis (35,5%) vor (alle Daten s. Tabelle 10). In der Literatur finden sich für die Inzidenz des Diabetes bei den genannten Erkrankungen ähnliche Werte. So wurde im Rahmen einer Literaturrecherche von Nakata et al. die Häufigkeit eines präoperativen Diabetes bei Patienten mit Pankreaskarzinom mit 30,9-54,9% angegeben (Nakata et al. 2013). Für die chronische Pankreatitis finden sich Werte zwischen 30-70% (Lankisch u. Nauck 2000). Neben seiner Rolle als Risikofaktor für die Karzinomentstehung ist Diabetes Inhalt zahlreicher Hypothesen und Forschungen. So beschrieben Salvatore et al., dass ein recent-onset Diabetes (Diagnosestellung in den letzten 4 Jahren) häufig bei Karzinompatienten zu finden sei und stellten die Frage, ob hierdurch Möglichkeiten zur Früherkennung gegeben sind. Zusätzlich könnten Medikamente, welche zur Therapie des Diabetes eingesetzt werden, Risikofaktoren für die Karzinomentstehung sein, während andere möglicherweise einen präventiven Effekt aufweisen (Salvatore et al. 2015). In Bezug auf das Langzeitüberleben für Patienten mit Pankreaskarzinom ergab eine Metaanalyse von Shen et al., dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus zu schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeiten führte. Zum selben Ergebnis gelang eine Untersuchung von Yuan et al., wobei hier ein recent-onset Diabetes das Überleben nicht zu beeinflussen schien. Gemein ist beiden Untersuchungen jedoch, dass nur Patienten mit Pankreaskarzinom untersucht wurden. Zudem floss eine operative Therapie nicht in die Bewertung mit ein (Shen et al. 2016; Yuan et al. 2015). Im Ulmer Kollektiv waren die Überlebensraten für Diabetiker ebenfalls signifikant schlechter als bei Patienten ohne Diabetes (s. Abbildung 7 und Tabelle 25). Weiterführende Analysen unter Berücksichtigung der Dauer der Erkrankung seit Erstdiagnose, der medikamentösen Therapie und laborchemischen Kontrollparametern waren anhand der vorliegenden Daten nicht möglich und benötigen weitere Untersuchungen.

Regelmäßiger Alkoholkonsum wird als wichtigster Risikofaktor bei der Entstehung der chronischen Pankreatitis angesehen und ist die häufigste Ursache bei Erwachsenen (Hoffmeister et al. 2012). Etwa 70% der chronischen Pankreatitiden werden einer äthyltoxischen Genesen zugeschrieben (Herreros-Villanueva 2013;

Krška et al. 2015). Passend hierzu gaben die Patienten mit chronischer Pankreatitis im Ulmer Patientenkollektiv regelmäßigen Alkoholkonsum mehr als doppelt so häufig an, als die Patienten der anderen Gruppen (s. Tabelle 10).

Insgesamt gaben 40,8% der Patienten bei Aufnahme an, entweder aktive Raucher zu sein oder in der Vergangenheit geraucht zu haben. Eine Untergliederung nach Packyears oder Dauer der Abstinenz war anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Mit Abstand am häufigsten waren Raucher in der Gruppe mit chronischer Pankreatitis (s. Tabelle 10). Rauchen wird als wichtiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen angesehen. Als Ursache hierfür wird unter anderem eine Beeinflussung der endothelialen Funktion mit Beeinträchtigung der vaskulären Reparaturmechanismen angesehen. Neben infektiösen Komplikationen nach Pankreatikoduodenektomie wird Rauchen mit Fisteln und Störungen der Anastomose in Verbindung gebracht (Ren et al. 2011; Okano et al. 2015; Rozich et al. 2019).

4.3 Labor

Im Ulmer Patientenkollektiv wies in etwa ein Drittel aller Patienten präoperativ ein erhöhtes Bilirubin auf. Nach Berücksichtigung der Tumorentität zeigte sich, dass dies bei maligner Erkrankung deutlich häufiger war als bei benigner. So hatte fast die Hälfte der Patienten mit Adenokarzinom einen erhöhten Bilirubinwert, während es bei anderer benigner Entität weniger als 10% waren (s. Tabelle 11). Eine quantitative Einteilung konnte anhand der vorliegenden Daten nicht erfolgen. In der Überlebensanalyse zeigte sich, dass ein erhöhtes präoperatives Bilirubin mit einer signifikant schlechteren Prognose einherging (s. Abbildung 8 und Tabelle 26). Zahlreiche Studien befassten sich hinsichtlich des Bilirubins mit der Frage, wie sich eine präoperative Gallendrainage beim Pankreaskarzinom auf die postoperative Morbidität und Mortalität auswirkt. Auf diesen speziellen Punkt wird im Folgenden nicht näher eingegangen. Im Rahmen dieser Analysen konnte jedoch auch gezeigt werden, dass sich ein erhöhtes Bilirubin negativ auf Morbidität und Mortalität auswirkt. In einer Studie von Sauvanet et al. zeigten Patienten mit Pankreaskarzinom nach Pankreatikoduodenektomie bei erhöhten präoperativen Bilirubinwerten (≥300 µmol/l) schlechtere Langzeitergebnisse (Sauvanet et al. 2015). Bei Untersuchungen von Yoon et al. und Nakata et al. hatten Patienten mit präoperativ erhöhtem Bilirubin ebenfalls schlechtere Überlebenswerte (Yoon et al.

2011). Die Gruppe um Nakata zeigte zudem, dass bei Bilirubinämie höhere T- und N-Stadien vorlagen als bei normwertigem Bilirubin (Nakata et al. 2013). Einen negativen Einfluss auf die postoperative Morbidität wurde auch von Aliakbarian et al. nachgewiesen (Aliakbarian et al. 2018). Gemein ist allen Analysen, dass der Fokus auf Patienten mit Pankreaskarzinom gelegt wurde, während andere Entitäten, die zur Pankreatikoduodenektomie führten, nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Als Ursache für den Einfluss des Bilirubins auf das Langzeitüberleben kommt unter anderem die Assoziation einer Bilirubinämie mit Immunsuppression und Koagulopathie in Frage (Mukhtar et al. 2011). Dieser Umstand könnte auch bei benigner Entität das Überleben beeinflussen. Zusätzlich fanden sich in der Analyse von Nakata et al. Hinweise, dass eine Bilirubinämie mit höheren T- und N-Stadien einhergeht, welche wiederrum das Langzeitüberleben maßgeblich beeinflussen.

CA19-9 spielt als Tumormarker bei Karzinomen des Pankreas, der Leber, den Gallenwegen als auch des Magens eine Rolle. Bei ersterem ist CA19-9 aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität der Tumormarker der 1. Wahl. Der CA 19-9-Wert kann jedoch auch bei anderen Erkrankungen wie entzündlichen und/oder benignen Geschehen des Gastrointestinaltrakts oder der Leber erhöht sein (Universitätsklinikum Ulm ZEKCh 2017). Im untersuchten Patientenkollektiv konnte bei Patienten mit Adenokarzinom in etwa der Hälfte ein erhöhter CA19-9-Wert nachgewiesen werden. Bei anderer maligner Entität und bei chronischer Pankreatitis in etwa einem Viertel der Fälle. Negativ fällt die hohe Anzahl an fehlenden Angaben auf, die beim Gesamtkollektiv bei fast 40% lag (s. Tabelle 11). Im Rahmen der Überlebensanalyse wurde jeweils eine Abbildung für erhöhte (Abbildung 9) und nicht erhöhte CA19-9-Werte (Abbildung 10) erstellt. Das Kollektiv wurde hierfür in die einzelnen Entitäten aufgeteilt. Aufgrund der geringen Fallzahl war für benigne Entitäten mit erhöhtem CA19-9-Wert keine Überlebensanalyse möglich. Zur Beurteilung, ob erhöhte CA 19-9-Werte das Langzeitüberleben bei den einzelnen Entitäten beeinflussen, wurden separate Abbildungen erstellt. Diese sind dem Anhang zu entnehmen. Unabhängig von der zugrundeliegenden Entität wurde für Patienten mit erhöhtem CA19-9-Wert kein schlechteres Langzeitüberleben nachgewiesen (Abbildung 18 - Abbildung 20).

In diversen Studien zeigten Patienten mit Pankreaskarzinom bei präoperativ stark erhöhtem CA19-9-Wert neben einer schlechteren Resektabilität auch ein schlechteres Überleben (Hartwig et al. 2013; El Nakeeb et al. 2014; Zhou et al. 2017). Eine Untersuchung von Lian et al. kam für Patienten mit Papillenkarzinom zum selben Ergebnis (Lian et al. 2017).

Für die Ergebnisse im Ulmer Patientenkollektiv kommen mehrere Faktoren in Betracht. Zum einen erfolgte keine quantitative Analyse des Laborparameters. Die Variable wurde lediglich als erhöht oder nicht erhöht festgehalten. Zusätzlich bleibt unklar ob etwaige Störfaktoren, wie Niereninsuffizienz oder Cholestase, welche bei der Bestimmung und Interpretation des CA19-9-Werts eine Rolle spielen, vorhanden waren (CA19-9 ZEKCh Universitätsklinikum Ulm 2017). Zudem lag eine hohe Anzahl an fehlenden Angaben vor, welche die Überlebensanalysen verzerren können.

4.4 UICC-Stadium und TNM-Klassifikation

Durch Kenntnisse über die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, des Lymphknotenstatus und Fernmetastasen können Tumore in verschiedene UICC-Stadien eingeteilt werden. Für Pankreaskarzinome, Tumore der extrahepatischen Gallenwege und Papillenkarzinome wird dieselbe UICC-Einteilung verwendet (s. Tabelle 6). Aufgrund der Vielzahl an Tumorentitäten im untersuchten Patientenkollektiv mit unterschiedlichen UICC-Klassifizierungen wurde jeweils eine eigene Überlebensanalyse für Patienten mit Adenokarzinom und für Patienten mit anderer maligner Entität erstellt.

Im Ulmer Patientenkollektiv war bei Patienten mit Adenokarzinom das UICC-Stadium IIB mit Abstand am häufigsten. An zweiter Stelle lagen Patienten mit Stadium IIA. Zusammen wurden so mehr als 80% der Adenokarzinompatienten abgebildet (alle Daten s. Tabelle 14). Dass dieses Verteilungsmuster im Ulmer Kollektiv repräsentativ war, zeigte ein Vergleich mit einer Untersuchung von Distler et al., in der ebenfalls die Stadien IIA und IIB am häufigsten auftraten (Distler et al. 2013). Im Rahmen der Überlebensanalyse wurden Patienten mit Stadium IA und IB, sowie Stadium III und IV zusammengefasst. Letztere hatten zu jedem untersuchten Zeitpunkt die schlechtesten Überlebensraten. Fälle mit einer Überlebenszeit von ≥3 Jahren wurden hier nicht dokumentiert. In den restlichen Gruppen zeigten sich ähnliche Überlebensraten nach 1, 3 und 5 Jahren. Patienten mit niedrigerem UICC-

Stadium wiesen tendenziell bessere Überlebensraten auf (alle Daten s. Abbildung 11, Tabelle 28). Dennoch waren Unterschiede im UICC-Stadium beim Adenokarzinom statistisch nicht mit einem signifikant schlechteren Überleben vergesellschaftet (s. Abbildung 11). Eine Studie von Yamamoto et al. lieferte andere Ergebnisse. In ihrem Kollektiv wurde gezeigt, dass das UICC-Stadium einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Yamamoto et al. 2015). Ein direkter Übertrag der Ergebnisse ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive jedoch schwierig. Zwar waren Patienten mit Stadium IIB wie im Ulmer Kollektiv am häufigsten, deutlich höher war bei Yamamoto et al. jedoch der Anteil an Patienten mit UICC Stadium IV (14,4%), heißt mit vorliegenden Fernmetastasen. Darüber hinaus wurden nur etwa 60% der Patienten im Sinne einer Pankreatikoduodenektomie operiert (Yamamoto et al. 2015).
Bei der Überlebensanalyse nach UICC-Stadium für Patienten mit anderer maligner Entität wurde dieselbe Einteilung wie bei Patienten mit Adenokarzinom verwendet. Die Zuordnung war aufgrund der unterschiedlichen Entitäten mit jeweils eigener UICC-Einteilung erschwert. Bei Patienten mit distalem Choledochus- und Papillenkarzinom waren ähnlich wie beim Adenokarzinom die UICC-Stadien IIA und IIB am häufigsten (s. Tabelle 15). Das UICC-Stadium I kam bei Patienten mit neuroendokrinem Tumor am häufigsten vor. Keine Häufung eines einzelnen UICC-Stadiums konnte bei Patienten mit periampullärem Karzinom oder anderer maligner Entität nachgewiesen werden (s. Tabelle 16). Von den Patienten mit Stadium I waren nach 3 bzw. 5 Jahren noch 80% am Leben. In den restlichen Gruppen zeigte sich im direkten Vergleich ein besseres Überleben je niedriger das UICC-Stadium war. Patienten mit Stadium III/IV hatten nach 5 Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 30%. Insgesamt zeigten sich im Vergleich zu den Patienten mit Adenokarzinom höhere Erwartungswerte (s. Tabelle 28). Das UICC-Stadium stellte sich im Gegensatz zur Kohorte der Adenokarzinome als signifikanter Parameter für das Langzeitüberleben dar (s. Abbildung 12). Die Frage, ob das UICC-Stadium als Prognoseparameter herangezogen werden kann, sollte jedoch für jede Tumorentität einzeln untersucht werden.

Bei Patienten mit Adenokarzinom lag im Ulmer Patientenkollektiv mit Abstand am häufigsten das Stadium pT3 vor (84,7%, s. Tabelle 13). Definitionsgemäß breitet sich der Tumor hierbei bereits über das Pankreas aus, ohne den Truncus coeliacus

oder die Arteria mesenterica superior zu infiltrieren (s. Tabelle 2). Dies unterstreicht die späte Diagnosestellung bei Pankreaskarzinomen. Dass es sich bei operablen Pankreastumoren in den meisten Fällen um ein T3-Stadium handelt, zeigte sich auch in Untersuchungen von Elberm et al. und Distler et al. (Distler et al. 2013; Elberm et al. 2015). Bei Patienten mit anderer maligner Entität kam das Stadium T3 ebenfalls am häufigsten vor. Insgesamt lag jedoch eine größere Diversität in Bezug auf das T-Stadium vor (s. Tabelle 13).

Für die Überlebensanalyse wurden zwei Gruppen gebildet. Hierfür wurden die Stadien T1 und T2, sowie T3 und T4 zusammengefasst und verglichen. Die Gruppe der Patienten mit höherem T-Stadium zeigte in der Überlebensanalyse ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben (s. Abbildung 14, Tabelle 30). Der Einfluss des T-Stadiums auf das Langzeitüberleben für verschiedene Entitäten nach Pankreatikoduodenektomie wurde in zahlreichen Studien untersucht. Der Einfluss des T-Stadiums wurde hierbei sehr unterschiedlich bewertet. In der Untersuchung von Distler et al. bei Patienten mit Adenokarzinom hatte das T-Stadium keinen signifikanten Einfluss (Distler et al. 2013). Demgegenüber war im Kollektiv von Pugalenthi et al. ein T-Stadium ≥3 in der univariaten Analyse mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Das Kollektiv bestand hier ebenfalls aus Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas, die operiert wurden (Pugalenthi et al. 2016). In einer Untersuchung von Petermann et al. wurde gezeigt, dass eine Tumorgröße ≥2cm bei Adenokarzinomen mit einem schlechteren Überleben assoziiert zu sein schien (Petermann et al. 2013). Diese Aussage lässt sich nicht direkt auf das T-Stadium übertragen, da hierbei nicht nur die Größe des Tumors berücksichtigt wird. Sie lässt jedoch vermuten, dass sich mit zunehmender Größe und damit einhergehend höherem T-Stadium die Prognose von Patienten verschlechtert.

Studien, welche die Tumore aus der Gruppe der anderen malignen Entitäten untersuchten, lieferten hinsichtlich des T-Stadiums ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. Im Ulmer Kollektiv kamen Choledochus- und Papillenkarzinome in dieser Gruppe am häufigsten vor (s. Tabelle 12). Bourgouin et al. untersuchten im Rahmen ihrer Studie Faktoren, die das Langzeitüberleben von Patienten mit Gallengangs-, Papillen- oder Duodenalkarzinom beeinflussten. Das T-Stadium war als Prognosefaktor für das Überleben nur bei Patienten mit Gallengangskarzinom von Relevanz (Bourgouin et al. 2015). Eine weitere Arbeit zum Überleben nach Pankreatikoduodenektomie wurde durch Dasari et al. angefertigt. Hierbei wurden

Adenokarzinome, distale Choledochuskarzinome, Papillenkarzinome und Duodenaltumore miteingeschlossen. Das T-Stadium erwies sich auch in der multivariaten Analyse als signifikanter Prognoseparameter hinsichtlich des postoperativen Überlebens (Dasari et al. 2016).

Dasselbe konnte auch für die Lymph Node Ratio (LNR) gezeigt werden (Dasari et al. 2016). Hierbei handelt es sich um einen Wert, der aus der Zahl an positiven Lymphknoten in Bezug auf die Gesamtmenge an entfernten Lymphknoten berechnet wird und auch bei anderen Tumorentitäten als prognostischer Parameter herangezogen wird (Chen et al. 2015). Die LNR wurde in der Überlebensanalyse des Ulmer Kollektivs nicht berücksichtigt. Patienten ohne nachgewiesenen Lymphknotenbefall wurden mit Patienten mit positivem Lymphknotenstatus verglichen. Ein Befall der Lymphknoten lag bei ca. 2/3 der Patienten mit Adenokarzinom vor (s. Tabelle 13). Die erhobenen Daten decken sich mit Werten aus anderen Untersuchungen (Distler et al. 2013; Fischer et al. 2016; Zhang et al. 2014). Bei Patienten mit anderer maligner Entität waren Lymphknoten deutlich seltener betroffen. 38,4% der Patienten wiesen positive Lymphknoten auf (s. Tabelle 13). Daten aus anderen Untersuchungen zeigten für Papillen- und Choledochuskarzinome höhere Werte hinsichtlich eines Lymphknotenbefalls. Für Patienten mit Papillenkarzinom lagen in einer Studie von Partelli et al. in 53,5% der Fälle ein positiver Lymphknotenstatus vor, in der Untersuchung von Feretis et al. sogar in 68,2% der Fälle (Feretis et al. 2017; Partelli et al. 2013). 76,1% der Patienten mit Choledochuskarzinom wiesen in der Analyse von Andrianello et. al. positive Lymphknoten auf (Andrianello et al. 2015). Dass ein Lymphknotenbefall im Ulmer Kollektiv seltener vorlag, ist durch den Zusammenschluss weiterer Entitäten neben Papillen- und Choledochuskarzinomen zu einer Gruppe bedingt.
Hinsichtlich des postoperativen Überlebens zeigte sich eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit positivem Lymphknotenstatus (s. Abbildung 14, Tabelle 30). Der negative Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf das Überleben war bereits Inhalt zahlreicher Studien (Andrianello et al. 2015; Fischer et al. 2016; Li et al. 2014; Tol et al. 2015; Zhang et al. 2015). Exemplarisch kann die bereits erwähnte Studie von Dasari et al. genannt werden. Hier wurden vier der häufigsten malignen Entitäten in Bezug auf den Lymphknotenbefall und die Auswirkung auf das Überleben analysiert (Dasari et al. 2016).

Der Anteil an Patienten mit Metastasen lag sowohl in der Gruppe der Adenokarzinome als auch bei anderer maligner Entität bei weniger als 5% (s. Tabelle 13). Dies ist durch die strenge Indikationsstellung bei Pankreatikoduodenektomie zu begründen. Aufgrund der schlechten Prognose beim Vorhandensein von Metastasen wird bei Pankreaskarzinomen in der Regel von einer Operation Abstand genommen (Hopt et al. 2006). Das mediane Überleben beim metastasierten Pankreaskarzinom wird mit ca. 6 Monaten angegeben (Renz et al. 2017). Aufgrund der geringen Fallzahlen und dem eben erläuterten Sachverhalt werden kaum Studien mit diesem Patientenkollektiv durchgeführt. Zudem werden Patienten mit Fernmetastasen in Studien, die sich mit Prognosefaktoren und dem postoperativen Überleben nach Pankreatikoduodenektomie beschäftigen, meist ausgeschlossen (Junrungsee et al. 2017; Kim et al. 2018). Chawla et al. führten eine Untersuchung mit Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Pankreastumoren durch, welche operativ mittels Pankreatikoduodenektomie und z.T. paralleler Entfernung von Metastasen versorgt wurden. Es ergaben sich Hinweise für eine Verbesserung der Prognose nach operativer Therapie (Chawla et al. 2018). Die Entscheidung zur operativen Therapie bei metastasiertem Tumorleiden sollte dennoch individuell in Abhängigkeit der Tumorentität und -ausbreitung getroffen werden und wird sich auf ein ausgewähltes Patientenkollektiv beschränken.
Im Ulmer Kollektiv, welches sämtliche Entitäten bei Pankreatikoduodenektomie umfasste, zeigten sich für Patienten mit Metastasen signifikant schlechtere Überlebensraten. Nach einem Jahr waren mehr als die Hälfte dieser Patienten verstorben (s. Abbildung 15, Tabelle 31).

Bei der Untersuchung zum Einfluss des Gradings auf das postoperative Überleben wurden gut und mäßig differenzierte Tumore (GI und GII) mit schlecht differenzierten und undifferenzierten Tumoren (GIII und GIV) verglichen. War der Differenzierungsgrad im pathologischen Befund mit einer Spannbreite angegeben (z.B. GI-III), wurde das höchste angegebene Grading verwendet.
In über der Hälfte der Fälle im Ulmer Kollektiv lagen sowohl beim Adenokarzinom als auch bei anderer maligner Entität gut oder mäßig differenzierte Tumore vor. Tumore mit GIII oder GIV kamen bei 28,4% der Patienten mit Adenokarzinom vor

(alle Daten s. Tabelle 13). Hier lagen deutliche Unterschiede im Vergleich zum Kollektiv von Distler et al. vor. Bei diesen kam der Differenzierungsgrad GII ebenfalls in etwa der Hälfte der Fälle vor, mit 42% kam der Grad GIII jedoch deutlich häufiger vor (Distler et al. 2013).

Im Rahmen der Überlebensanalyse zeigten Patienten mit niedrigerem Grading ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit höherem Grading (s. Abbildung 16 und Tabelle 32). Dass ein höheres Grading mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert ist, zeigte auch die Studie von Distler et al. für Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas. Hierbei stellte sich das Stadium GIII in der multivariaten Analyse als Risikofaktor für das Überleben der Patienten dar (Distler et al. 2013). Den negativen Einfluss von schlecht differenzierten Tumoren auf das Langzeitüberleben wurde auch durch Zakaria et al. gezeigt. Das Kollektiv bestand ebenfalls aus Patienten mit Adenokarzinom (Zakaria et al. 2018). Diese Ergebnisse wurden auch für weitere Entitäten, die zur Pankreatikoduodenektomie führten, erbracht. Yang et al. untersuchten Patienten mit neuroendokrinem Pankreastumor (Yang et al. 2014). Der Einfluss des Gradings auf das Überleben bei distalem Choledochuskarzinom war Teil der Studie von Andrianello et al. (Andrianello et al. 2015).

4.5 Operationsmethode und Komplikationen

Bei der Pankreatikoduodenektomie wird zwischen zwei Operationsmethoden unterschieden. Im Gegensatz zum ursprünglichen Verfahren, bei dem der distale Magen entfernt wird (subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy, SSPPD), wird dieser bei der pyloruserhaltenden Variante (pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD) geschont.

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs der Ulmer Patienten zeigte sich eine leichte Tendenz zur pyloruserhaltenden Variante. Am stärksten zeigte sich dies bei Patienten mit chronischer Pankreatitis. Hier wurde in fast 75% der Fälle pyloruserhaltend operiert. Das Verteilungsmuster bei den restlichen Entitäten war deutlich ausgeglichener (s. Tabelle 18). Bei chronischer Pankreatitis stehen neben der Pankreatikoduodenektomie auch duodenumerhaltende Verfahren zur Verfügung. Beide Verfahren zeigten sich in einer Untersuchung von Zhao et al. unter anderem hinsichtlich Morbidität und Schmerzmanagement gleich effektiv (Zhao et al. 2017). Das Prinzip, die peripankreatischen Strukturen nach Möglichkeit

zu erhalten, könnte eine Ursache für den häufigeren Einsatz der pyloruserhaltenden Variante bei chronischer Pankreatitis sein. Da ein Malignom bei entzündlicher Raumforderung des Pankreas präoperativ häufig nicht ausgeschlossen werden kann, ist die Pankreatikoduodenektomie das zu bevorzugende Verfahren.
In der Überlebensanalyse konnten im Ulmer Kollektiv keine Unterschiede zwischen den beiden Operationstechniken festgestellt werden (s. Abbildung 17, Tabelle 33). Für Patienten mit periampullärem Karzinom fassten Kawai und Yamaue die Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien und Metaanalysen zusammen. Hierbei zeigten sich bei unterschiedlicher Operationsmethode keine Unterschiede im Langzeitüberleben (Kawai u. Yamaue 2011). Im Review von Yang et al. bei Patienten mit periampullärem Karzinom oder Adenokarzinom des Pankreas konnten ebenfalls keine Überlebensunterschiede beim Vergleich der beiden Operationsmethoden festgestellt werden (Yang et al. 2014). Dass beide Operationsverfahren hinsichtlich Langzeitüberleben, Mortalität und bei zahlreichen Morbiditätsparameter als gleichwertig zu betrachten sind, wird auch im Übersichtsartikel von Klaiber et al. aufgegriffen (Klaiber et al. 2017).

Neben dem Langzeitüberleben bei unterschiedlicher Operationsmethode analysierten Yang et al. das Auftreten von Komplikationen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Pankreasfisteln, Wundinfekten, Nachblutungen, Gallengangsleckagen oder Anastomoseninsuffizienzen (Yang et al. 2014). Neben diesen zählen Störungen der Magenentleerung und Abszessbildung zu den häufigen postoperativen Komplikationen.
Während die Mortalität nach Pankreatikoduodenektomie in den letzten Jahrzehnten reduziert werden konnte und mit <5% angegeben wird, treten Komplikationen weiterhin häufig und in bis zu der Hälfte aller Fälle auf (Mischinger et al. 2018). Im Ulmer Patientenkollektiv lag die postoperative Morbidität bei 46,5%. Bei Betrachtung der einzelnen Entitäten fällt auf, dass die Komplikationsrate bei Patienten mit Adenokarzinom (39,2%) oder chronischer Pankreatitis (38,1%) deutlich niedriger lag, als bei anderer maligner (58,9%) oder benigner (57,8%) Entität (alle Daten s. Tabelle 20). Die Werte waren vergleichbar hoch mit anderen Untersuchungen. Die Rate an postoperativen Komplikationen bei Adenokarzinom wurde bei Weber et al. mit 41,1% angegeben, bei Pugalenthi et al. betrug sie 51% (Pugalenthi et al. 2016; Weber et al. 2014). Bei distalem Choledochuskarzinom,

exemplarisch für die Gruppe der anderen malignen Entitäten, lag die Komplikationsrate bei Andrianello et al. bei 67,4% (Andrianello et al. 2015). Ursachen für die Diskrepanz im Auftreten von Komplikationen bei unterschiedlicher Entität lieferten die vorliegenden Daten nicht und sollten weiterführend untersucht werden.

Diese Diskrepanz zeigte sich auch beim Auftreten von Pankreasfisteln. Während die Häufigkeit einer Pankreasfistel für Patienten mit Adenokarzinom oder chronischer Pankreatitis bei <8% lag, trat sie bei anderer maligner oder benigner Entität bei einem Drittel der Patienten auf (s. Tabelle 19). Diagnostisch wegweisend für eine Pankreasfistel ist eine dreifach erhöhte Amylase-Konzentration im Drainagesekret (Birth et al. 2011). Weiterführend erfolgte in der alten Definition eine Einteilung nach Schwere in die Grade A-C. Seit 2016 werden Fisteln, die ehemals Grad A zuzuordnen waren, bei fehlender klinischer Relevanz nur noch als biochemisches Leck bezeichnet (Strobel u. Büchler 2017). Die Pathophysiologie, die zur Entstehung von Pankreasfisteln führt, ist weiterhin jedoch nicht endgültig geklärt. Neben Problemen im Bereich der Anastomose, scheinen auch postoperative Pankreatitiden in der Pathogenese eine Rolle zu spielen (Nahm et al. 2018). Die Häufigkeit von postoperativen Pankreasfisteln unterscheiden sich zwischen einzelnen Untersuchungen sehr stark. Im Kollektiv von Seppänen et al. traten Fisteln Grad B/C in 7% der Fälle auf, bei Murakami mit 15% etwa doppelt so häufig (Murakami et al. 2015; Seppänen et al. 2017). Liu et al. berichteten über klinisch relevante Pankreasfisteln bei 32,7% der Patienten und eine Gesamthäufigkeit von 64,3% (Liu et al. 2014). In der Untersuchung von Nahm et al. wurde eine Spannbreite zwischen 13 bis 41% angegeben (Nahm et al. 2018). Insgesamt ordnete sich das Ulmer Kollektiv am unteren Bereich dieser Spannbreite an, obwohl die neuere Definition bei Abschluss der Datenerhebung noch nicht veröffentlicht war. Es ist anzunehmen, dass die Häufigkeit von Pankreasfisteln unter Berücksichtigung der neuen Definition niedriger wäre. Zu diesem Schluss kam eine Untersuchung von van Hilst et al. (van Hilst et al. 2018).

Neben Pankreasfisteln zählen Wundinfekte und Anastomoseninsuffizienzen zu den häufigsten Komplikationen nach Pankreatikoduodenektomie. Wundinfekte, zu denen auch infizierte Hämatome und generell Wundheilungsstörungen zugeordnet wurden, kamen in 11,2% der Fälle vor (s. Tabelle 19). Vergleichbare Werte fanden

sich in einer großen, zentrenübergreifenden Studie von Fong et al. Hierbei betrug die Rate an Wundinfektionen 8,2% (Fong et al. 2015).

Neben der Insuffizienz der Pankreasanastomose, welche als Risikofaktor für Morbidität und Letalität angesehen wird, können auch die Hepatikojejunostomie und die gastrointestinale Anastomose von Insuffizienz betroffen sein (Birth et al. 2011). Anastomoseninsuffizienzen traten im Ulmer Kollektiv bei 7,8% der Patienten auf mit gleichmäßiger Verteilung auf die einzelnen Entitäten (s. Tabelle 19). In der Untersuchung von Tabatabei und Hashemi traten bei 17% der Patienten Anastomoseninsuffizienzen auf, Vergleichswerte in der Literatur wurden mit 6-24% angegeben (Crippa et al. 2007; Tabatabei u. Hashemi 2015). Die Werte vom Ulmer Kollektiv lagen somit im unteren Bereich der Spannbreite.

Blutungen können sowohl früh- als auch spätpostoperativ auftreten. Sie treten häufig bei Gefäßarrosion mit Nahtinsuffizienz auf. Vor allem spätpostoperative Blutungen gehen mit einer signifikant erhöhten Mortalität einher (Kasumova et al. 2016). Für die Häufigkeit von postoperativen Blutungen ergaben sich in Untersuchungen Werte zwischen 8% und 17% (Kasumova et al. 2016; Mañas-Gómez et al. 2011). Das Ulmer Kollektiv lag mit 7,3% leicht unter diesen Werten (s. Tabelle 19).

Abszesse entwickeln sich häufig sekundär bei Anastomoseninsuffizienz oder im Rahmen einer Pankreasfistel, können aber auch durch Superinfektion eines postoperativen Flüssigkeitsverhalts entstehen. Die Häufigkeit im Ulmer Kollektiv betrug 6,1% und war damit vergleichbar mit Werten aus der Literatur (s. Tabelle 19). Die Inzidenz von Abszessen wird mit bis zu 6% angegeben (Raman et al. 2013).

Eine weitere und viel diskutierte Komplikation nach Pankreatikoduodenektomie sind Magenentleerungsstörungen. Insbesondere die Frage, inwieweit die angewandte Operationsmethode diese begünstigen, war Inhalt zahlreicher Untersuchungen. In den letzten Jahren wurde postuliert, dass Magenentleerungsstörungen durch Schonung des Pylorus signifikant häufiger vorkommen (Yang et al. 2014). In einer kontrolliert, randomisierten Studie von Hackert et al. konnte zuletzt keine Reduktion von Magenentleerungsstörungen, weder hinsichtlich Inzidenz noch Schwere, durch Pylorusresektion nachgewiesen werden. Aus Sicht der Autoren ist bei Pankreatikoduodenektomie daher ein Erhalt des Pylorus anzustreben. Die Ursache von Magenentleerungsstörungen scheint multifaktorieller Genese zu sein (Hackert et al. 2018). Gemäß der Definition der International Study Group of Pancreatic

Surgery werden Magenentleerungsstörungen in die Grade A-C eingeteilt. Hierbei werden mehrere Faktoren, u.a. Verträglichkeit des Kostaufbaus, Notwendigkeit einer enteralen oder parenteralen Ernährung oder durchgeführte Diagnostik berücksichtigt (Kim 2012). Da nicht alle Einflussfaktoren im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung ermittelt werden konnten, wurde im Ulmer Kollektiv auf eine Einteilung in Grade verzichtet. Ein pathologischer Befund in der Magendarmpassage, welcher sich am ehesten Grad C zuordnen lässt, trat bei 4,6% der Patienten auf (s. Tabelle 19). In der Studie von Hackert et al. wurde die Häufigkeit von Magenentleerungsstörungen mit 28,2% angegeben. Der Anteil an schwerwiegenden Störungen (Grad C) betrug 3,3% und war somit vergleichbar hoch wie im Ulmer Patientenkollektiv (Hackert et al. 2018). Weitere seltene Komplikationen, die im Ulmer Kollektiv auftraten, sind in Tabelle 19 und unter 2.5.5 zu finden.

Die im Ulmer Kollektiv dokumentierten Komplikationen wurden anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation (s. Tabelle 9) unterteilt. Komplikationen ohne Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention, das heißt Grad I (16,1%) und II (10,8%) nach Clavien-Dindo, waren am häufigsten (s. Tabelle 20). Ein ähnliches Verteilungsmuster wie im Ulmer Kollektiv fand sich auch beim Vergleich mit anderen Untersuchungen. Wang et al. analysierten retrospektiv Komplikationen nach Pankreatikoduodenektomie unabhängig von der zugrunde liegenden Entität. Die Grade I-V traten mit folgender Häufigkeit auf: 17,5%; 12,1%; 7,1% (IIIa/b); 5,1% (IVa/b); 3,1% (Wang et al. 2018). Die vorliegenden Daten unterstreichen die operative Qualität im Universitätsklinikum Ulm und rechtfertigen Vergleiche mit anderen Zentren weltweit.

5. Zusammenfassung

Im Beobachtungszeitraum vom 04.01.2001 bis zum 31.12.2013 wurden im Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie 409 Pankreatikoduodenektomien durchgeführt. Neben Patienten mit maligner Grunderkrankung wurden auch benigne Entitäten, die operativ versorgt wurden, in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Es wurden unterschiedliche Patientenmerkmale, laborchemische Parameter, TNM-Stadium (tumor lymphnodes metastasis) bei maligner Entität und postoperative Komplikationen über das Patientenverwaltungsprogramm Guide von SAP erhoben und mittels SPSS Statistics 21 kategorisiert und ausgewertet. Die Bestimmung der Überlebensraten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode, die Überlebenskurven wurden anhand des Log-Rank-Tests verglichen.

Ziel der Arbeit war die Analyse und Beurteilung der Häufigkeiten der erhobenen Parameter und deren Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten zur Identifizierung von prognosebeeinflussenden Faktoren.

Das Gesamtkollektiv bestand aus 409 Patienten. Männer waren etwas häufiger vertreten als Frauen, ca. 2/3 der Patienten hatten einen Body-Mass-Index (BMI) ≥18,5 und <30 kg/m². Unterschiede im Langzeitüberleben konnte für die genannten Parameter nicht gezeigt werden. Alkoholkonsum und Rauchen kam bei Patienten mit chronischer Pankreatitis gehäuft vor. Das Alter der Patienten lag zwischen 32 und 89 Jahren, der Median bei 65 Jahren. Neben dem Alter bei Operation beeinflusste das Vorliegen eines Diabetes mellitus das postoperative Überleben signifikant. Ein signifikant reduziertes Langzeitüberleben zeigte sich zudem für Patienten mit präoperativ erhöhten Bilirubin-Werten. Dies dürfte jedoch durch das vermehrte Auftreten einer Bilirubinämie bei maligner Grunderkrankung bedingt sein. Bei Betrachtung der einzelnen Entitäten zeigte sich das Überleben unabhängig vom Tumormarker CA 19-9.

Insgesamt lag in 70,4% der Fälle eine maligne Grunderkrankung vor. Am häufigsten waren Adenokarzinome des Pankreas. Distale Choledochus-, Papillenkarzinome und weitere maligne Entitäten wurden als andere maligne Entitäten zusammengefasst. Hinsichtlich des T-Stadiums zeigte sich insbesondere für die Gruppe der Adenokarzinome, jedoch auch bei anderer maligner Entität, eine Häufung des Stadiums pT3. Ein positiver Lymphknotenstatus lag bei 64,7% der Adenokarzinompatienten und bei 38,4% der Patienten mit anderer maligner Entität

vor. Das Vorhandensein von Metastasen, in der Regel ein Ausschlusskriterium für eine operative Therapie, wurde bei <5% dieser Patienten dokumentiert. Für sämtliche Parameter des TNM-Stadiums und das Grading konnte ein signifikanter Einfluss auf das Langzeitüberleben nachgewiesen werden. Dies galt ebenfalls für das UICC-Stadium (Union internationale contre le cancer) bei anderer maligner Entität, nicht jedoch bei Adenokarzinomen.

Neben der antrumerhaltenden Pankreatikoduodenektomie wurde auch eine pyloruserhaltende Variante angewandt. Beide Formen wurden gleich häufig durchgeführt und unterschieden sich in Bezug auf das Langzeitüberleben der Patienten nicht. Postoperative Komplikationen traten insgesamt bei 46,5% der Patienten auf, schwerwiegende Komplikationen (Clavien-Dindo Grad III und IV) betrugen 14,1%. Die Krankenhausmortalität lag bei 5,4%. Zu den häufigsten Komplikationen zählten Pankreasfisteln, Wundinfekte, Anastomoseninsuffizienzen sowie postoperative Blutungen. Die Häufigkeiten im Ulmer Kollektiv lagen im Vergleich mit anderen Kollektiven eher im unteren Bereich der angegebenen Spannbreiten.

Da das Überleben der Patienten mit maligner Entität insbesondere vom Tumorstadium abhängt, sollten insbesondere Möglichkeiten zur Früherkennung und Prävention maligner Geschehen weiter untersucht werden. Auch die Erforschung zielgerichteter Therapien könnte in der Zukunft eine große Rolle spielen. Zudem sollte die weiterhin hohe Rate an postoperativen Komplikationen gesenkt werden. Vielleicht kann dies in Zukunft durch roboterassistierte Operationstechniken mit minimal-invasiven Zugängen ermöglicht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Aliakbarian M., Saeidi Shahri S., Jarahi L.: The predictive power of preoperative bilirubin for the outcomes following pancreaticoduodenectomy. *HPB*, 20, 593 (2018)
2. Andrianello S., Paiella S., Allegrini V., Ramera M., Pulvirenti A., Malleo G., Salvia R., Bassi C.: Pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: surgical results, prognostic factors, and long-term follow-up. *Langenbeck's Archives of Surgery / Deutsche Gesellschaft Für Chirurgie*, *400*, 623–628 (2015)
3. Bahra M., Jacob D.: Surgical palliation of advanced pancreatic cancer. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progrès Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, *177*, 111–120 (2008)
4. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., Sarr M., Abu Hilal M., Adham M., Allen P., Andersson R., Besselink M. G., Conlon K., Del Chiaro M., Falconi M., Fernandez-Cruz L., Fernandez-del Castillo C., Fingerhut A., Friess H., Gouma D. J., Hackert T., Izbicki J., Lillemoe K. D., Neoptolemos J. P., Olah A., Schulick R., Shrikhande S. V., Takada T., Takaori K., Traverso W., Vollmer C. R., Wolfgang C. L., Yeo C. J., Salvia R., Buchler M.: The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*, *161*, 584–591 (2017)
5. Beger H. G., Büchler M. W., Dralle H., Lerch M. M., Malfertheiner P., Mössner J., Riemann J. F.: *Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf* (1. Auflage). Springer, Heidelberg, S. 266–270 (2013)
6. Birth M., Ittel T. H., Pereira P. L.: *Hepatobiliäre und Pankreastumoren: Interdisziplinäres Vorgehen* (1. Auflage). Springer, Berlin, S. 314–325 (2011)
7. Bourgouin S., Ewald J., Mancini J., Moutardier V., Delpero J.-R., Le Treut Y.-P.: Predictors of Survival in Ampullary, Bile Duct and Duodenal Cancers Following Pancreaticoduodenectomy: a 10-Year Multicentre Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, *19*, 1247–1255 (2015)
8. Casadei R., Ricci C., Lazzarini E., Taffurelli G., D'Ambra M., Mastroroberto M., Morselli-Labate A. M., Minni F.: Pancreatic resection in patients 80 years

or older: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas*, *43*, 1208–1218 (2014)

9. Chawla A., Williams R. T., Sich N., Clancy T., Wang J., Ashley S., Pezzi C., Swanson R.: Pancreaticoduodenectomy and metastasectomy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of Surgical Oncology*, *118*, 983–990 (2018)
10. Chen C.-C., Lin J.-C., Chen K.-W.: Lymph node ratio as a prognostic factor in head and neck cancer patients. *Radiation Oncology*, *10*, 181 (2015)
11. Chen J. W. C., Bhandari M., Astill D. S., Wilson T. G., Kow L., Brooke-Smith M., Toouli J., Padbury R. T. A.: Predicting patient survival after pancreaticoduodenectomy for malignancy: histopathological criteria based on perineural infiltration and lymphovascular invasion. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, *12*, 101–108 (2010)
12. Conwell D. L., Banks P. A., Sandhu B. S., Sherman S., Al-Kaade S., Gardner T. B., Anderson M. A., Wilcox C. M., Muniraj T., Forsmark C. E., Cote G. A., Guda N. M., Tian Y., Romagnuolo J., Wisniewski S. R., Brand R., Gelrud A., Slivka A., Whitcomb D. C., Yadav D.: Validation of Demographics, Etiology, and Risk Factors for Chronic Pancreatitis in the USA: A Report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Digestive Diseases and Sciences*, *62*, 2133–2140 (2017)
13. Crippa S., Salvia R., Falconi M., Butturini G., Landoni L., Bassi C.: Anastomotic leakage in pancreatic surgery. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, *9*, 8–15 (2007)
14. Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V.: DAG - Deutsche Adipositas Gesellschaft: Definition (2012), http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39 (25.9.2019)
15. Dandona M., Linehan D., Hawkins W., Strasberg S., Gao F., Wang-Gillam A.: Influence of obesity and other risk factors on survival outcomes in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Pancreas*, *40*, 931–937 (2011)
16. Dasari B. V. M., Roberts K. J., Hodson J., Stevens L., Smith A. M., Hubscher S. G., Isaac J., Muiesan P., Sutcliffe R. P., Marudanayagam R., Mirza D. F.: A model to predict survival following pancreaticoduodenectomy for

malignancy based on tumour site, stage and lymph node ratio. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, *18*, 332–338 (2016)

17. Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A.: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*, *240*, 205–213 (2004)
18. Distler M., Rückert F., Hunger M., Kersting S., Pilarsky C., Saeger H.-D., Grützmann R.: Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. *BMC Surgery*, *13*, 12 (2013)
19. El Nakeeb A., El Shobary M., El Dosoky M., Nabeh A., El Sorogy M., El Eneen A. A., Abu Zeid M., Elwahab M. A.: Prognostic factors affecting survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma (single center experience). *Hepato-Gastroenterology*, *61*, 1426–1438 (2014)
20. Elberm H., Ravikumar R., Sabin C., Abu Hilal M., Al-Hilli A., Aroori S., Bond-Smith G., Bramhall S., Coldham C., Hammond J., Hutchins R., Imber C., Preziosi G., Saleh A., Silva M., Simpson J., Spoletini G., Stell D., Terrace J., White S., Wigmore S., Fusai G.: Outcome after pancreaticoduodenectomy for T3 adenocarcinoma: A multivariable analysis from the UK Vascular Resection for Pancreatic Cancer Study Group. *European Journal of Surgical Oncology : The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, *41*, 1500–1507 (2015)
21. Feretis M., Wang T., Iype S., Duckworth A., Brais R., Basu B., Jamieson N. V., Huguet E., Balakriishnan A., Jah A., Praseedom R. K., Harper S. J., Liau S.-S.: Development of a Prognostic Model That Predicts Survival After Pancreaticoduodenectomy for Ampullary Cancer. *Pancreas*, *46*, 1314 (2017)
22. Fischer L. K., Katz M. H., Lee S. M., Liu L., Wang H., Varadhachary G. R., Wolff R. A., Lee J. E., Maitra A., Roland C. L., Fleming J. B., Estrella J., Rashid A., Wang H.: The number and ratio of positive lymph nodes affect pancreatic cancer patient survival after neoadjuvant therapy and pancreaticoduodenectomy. *Histopathology*, *68*, 210–220 (2016)
23. Fong Z. V., McMillan M. T., Marchegiani G., Sahora K., Malleo G., De Pastena M., Loehrer A. P., Lee G. C., Ferrone C. R., Chang D. C., Hutter M. M., Drebin J. A., Bassi C., Lillemoe K. D., Vollmer C. M., Fernández-Del Castillo C.: Discordance Between Perioperative Antibiotic Prophylaxis and

Wound Infection Cultures in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surgery, 151,* 432–439 (2015)

24. Gaujoux S., Torres J., Olson S., Winston C., Gonen M., Brennan M. F., Klimstra D. S., D'Angelica M., DeMatteo R., Fong Y., House M., Jarnagin W., Kurtz R. C., Allen P. J.: Impact of obesity and body fat distribution on survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, *19*, 2908–2916 (2012)
25. Gaus W., Muche R.: *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe* (1. Auflage). Schattauer, Stuttgart, S. 296 (2013)
26. Gnant M., Schlag M.: *Chirurgische Onkologie: Strategien und Standards für die Praxis* (1. Auflage*)*, Springer, Wien, S.251–253, 263 (2008)
27. Grützmann R., Post S., Saeger H. D., Niedergethmann M.: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas, *Deutsches Ärzteblatt, 108*, 788–794 (2011)
28. Hackert T., Probst P., Knebel P., Doerr-Harim C., Bruckner T., Klaiber U., Werner J., Schneider L., Michalski C. W., Strobel O., Ulrich A., Diener M. K., Büchler M. W.: Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying After Partial Pancreatoduodenectomy. *Annals of Surgery*, *267*, 1021–1027 (2018)
29. Hartwig W., Strobel O., Hinz U., Fritz S., Hackert T., Roth C., Büchler M. W., Werner J.: CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: Perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Annals of Surgical Oncology*, *20*, 2188–2196 (2013)
30. Herreros-Villanueva M.: Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World Journal of Gastroenterology*, *19*, 638 (2013)
31. Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., Büchler M. W., Bufler P., Dathe K., Friess H., Fölsch U., Izbicki J., Kahl S., Klar E., Keller J., Knoefel W. T., Layer P., Löhr M., Meier R., Riemann J. F., Rünzi M., Schmid R. M., Schreyer A., Tribl B., Werner J., Witt H., Mössner J., Lerch M. M.: S3 Leitlinie Chronische Pankreatitis (2012), http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Chronische_Pankreatitis/Leitlinie_Chron.Pank..pdf (28.9.2019)
32. Hollender L. F., Peiper H.-J.: *Pankreaschirurgie* (1. Auflage), Springer, Berlin Heidelberg, S. 282–291 (1988)

33. Hopt U., Keck T.: Pancreatic incidentalomas. Correct assessment and therapy. *Der Chirurg*, *78*, 713–720 (2007)
34. Hopt U. T.: Treatment of carcinoma of the pancreatic head. *Zentralblatt für Chirurgie*, *131*, 115–120 (2006)
35. Jähne J., Königsrainer A., Südkamp N., Schröder W.: *Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2015: Berichte zur chirurgischen Weiter- und Fortbildung*. ecomed Medizin, S. 47 (2015)
36. Junrungsee S., Kittivarakul E., Ko-iam W., Lapisatepun W., Sandhu T., Chotirosniramit A.: Prognostic Factors and Survival of Patients with Carcinoma of the Ampulla of Vater after Pancreaticoduodenectomy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, *18*, 225–229 (2017)
37. Kasumova G. G., Eskander M. F., Kent T. S., Ng S. C., Moser A. J., Ahmed M., Pleskow D. K., Callery M. P., Tseng J. F.: Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: does timing matter? *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, *18*, 861–869 (2016)
38. Kawai M., Yamaue H.: Pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: the clinical impact of a new surgical procedure; pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, *18*, 755–761 (2011)
39. Keim V., Klar E., Poll M., Schoenberg M. H.: Der pankreasoperierte Patient. *Deutsches Ärzteblatt, 106,* 789–794 (2009)
40. Khan S., Sclabas G., Reid-Lombardo K. M.: Population-based epidemiology, risk factors and screening of intraductal papillary mucinous neoplasm patients. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, *2*, 314–318 (2010)
41. Khan S., Sclabas G., Reid-Lombardo K., Sarr M. G., Nagorney D., Kendrick M. L., Que F. G., Donohue J. H., Huebner M., Lohse C., Farnell M. B.: Does body mass index/morbid obesity influence outcome in patients who undergo pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, *14*, 1820–1825 (2010)
42. Kim N., Lee H., Min S. K., Lee H. K.: Bile duct segmental resection versus pancreatoduodenectomy for middle and distal common bile duct cancer. *Annals of Surgical Treatment and Research*, *94*, 240–246 (2018)
43. Kim Y. H.: Management and prevention of delayed gastric emptying after

pancreaticoduodenectomy. *Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, *16*, 1–6 (2012)

44. Klaiber U., Probst P., Büchler M. W., Hackert T.: Pylorus preservation pancreatectomy or not. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, *2*, 100 (2017)
45. Königsrainer A.: Pankreaskarzinom: State of the Art 2015, *Deutsches Ärzteblatt*, 112, 4 (2015)
46. Köppen H.: *Gastroenterologie für die Praxis*. (1. Auflage). Thieme, Stuttgart, S. 90–92 (2010)
47. Kraft-Kinn J., Prexl H. J.: Kurative Operationen beim Pankreas-Carcinom. *Langenbecks Archiv Für Chirurgie*, *339*, 275–281 (1975)
48. Krška Z., Šváb J., Hoskovec D., Ulrych J.: Pancreatic Cancer Diagnostics and Treatment--Current State. *Prague Medical Report*, *116*, 253–267 (2015)
49. Lankisch P. G., Nauck M.: Diabetes und chronische Pankreatitis: Wann, wie oft und wie zu therapieren? *Deutsches Ärzteblatt, 97*, 1894–1895 (2000)
50. Leder G., Klein S., Buttenschoen K., Henne-Bruns D.: Chronische Pankreatitis - seltene Komplikationen: von chronisch-onkologisch bis zur akuten Hämorrhagie. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, *5*, 13–21 (2007)
51. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, (2013). AWMF Registernummer: 032-010OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html (23.7.2019)
52. Li J., Zhang B., Cui G., Dai D.: Correlation between characteristics of lymph node metastases and prognosis in pancreatic cancer treated with pancreaticoduodenectomy. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Chinese Journal of Oncology]*, *36*, 688–692 (2014)
53. Lian P.-L., Chang Y., Xu X.-C., Zhao Z., Wang X.-Q., Xu K.-S.: Pancreaticoduodenectomy for duodenal papilla carcinoma: A single-centre 9-year retrospective study of 112 patients with long-term follow-up. *World Journal of Gastroenterology*, *23*, 5579–5588 (2017)
54. Liu Q.-Y., Zhang W.-Z., Xia H.-T., Leng J.-J., Wan T., Liang B., Yang T., Dong J.-H.: Analysis of risk factors for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Gastroenterology*, *20*,

17491–17497 (2014)
55. Mañas-Gómez M. J., Rodríguez-Revuelto R., Balsells-Valls J., Olsina-Kissler J. J., Caralt-Barba M., Pérez-Lafuente M., Charco-Torra R.: Post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage. Incidence, diagnosis, and treatment. *World Journal of Surgery*, *35*, 2543–2548 (2011)
56. Mayerle J., Hoffmeister A., Witt H., Lerch M. M., Mössner J.: Chronische Pankreatitis - Definition, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*, *110*, 387–393 (2013)
57. Mischinger H.-J., Werkgartner G., Kornprat P., Marsoner K., Wagner D., Cerwenka H., Bacher H.: Komplikationen in der Pankreaschirurgie. *Wiener Klinisches Magazin*, *21*, 98–107 (2018)
58. Mondière J.: Recherches pour servir à l´histoire pathologique du pancreas. *Arch Gen Med 2e Sèrie*, *3*, 133–154 (1836)
59. Mukhtar A. E., Cote G. A., Waters J. A., Lillemoe K. D., Schmidt C. M., House M. G.: Operative Complications of Pancreatoduodenectomy in Patients With Elevated Serum Bilirubin. *Gastroenterology*, *140*, 1056–1057 (2011)
60. Mulholland M. W., Doherty G. M.: *Complications in Surgery* (Vol. 13). Lippincott Williams & Wilkins, S. 456 (2012)
61. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., Hashimoto Y., Kondo N., Nakagawa N., Sasaki H., Sueda T.: Is pancreatic fistula associated with worse overall survival in patients with pancreatic carcinoma? *World Journal of Surgery*, *39*, 500–508 (2015)
62. Nahm C. B., Connor S. J., Samra J. S., Mittal A.: Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, *11*, 105–118 (2018)
63. Nakata B., Amano R., Kimura K., Hirakawa K.: Comparison of prognosis between patients of pancreatic head cancer with and without obstructive jaundice at diagnosis. *International Journal of Surgery*, *11*, 344–349 (2013)
64. Nakata B., Ishikawa T., Amano R., Kimura K., Hirakawa K.: Impact of preoperative diabetes mellitus on clinical outcome after pancreatectomy. *International Journal of Surgery*, *11*, 757–761 (2013)
65. Okano K., Hirao T., Unno M., Fujii T., Yoshitomi H., Suzuki S., Satoi S., Takahashi S., Kainuma O., Suzuki Y.: Postoperative infectious complications

after pancreatic resection. *The British Journal of Surgery*, *102*, 1551–1560 (2015)

66. Partelli S., Crippa S., Capelli P., Neri A., Bassi C., Zamboni G., Barugola G., Falconi M.: Adequacy of lymph node retrieval for ampullary cancer and its association with improved staging and survival. *World Journal of Surgery*, *37*, 1397–1404 (2013)
67. Petermann D., Demartines N., Schäfer M.: Is tumour size an underestimated feature in the current TNM system for malignancies of the pancreatic head? *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, *15*, 872–881 (2013)
68. Plagemann S., Welte M., Izbicki J. R., Bachmann K.: Surgical Treatment for Chronic Pancreatitis: Past, Present, and Future. *Gastroenterology Research and Practice*, *2017*, 1–6 (2017)
69. Pugalenthi A., Protic M., Gonen M., Kingham T. P., Angelica M. I., Dematteo R. P., Fong Y., Jarnagin W. R., Allen P. J.: Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, *113*, 188–193 (2016)
70. Raman S. P., Horton K. M., Cameron J. L., Fishman E. K.: CT After Pancreaticoduodenectomy: Spectrum of Normal Findings and Complications. *American Journal of Roentgenology*, *201*, 2–13 (2013)
71. Ren S., Liu P., Zhou N., Dong J., Liu R., Ji W.: Complications after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a retrospective study. *International Surgery*, *96*, 220–227 (2011)
72. Renz B. W., Boeck S., Roeder F., Trumm C., Heinemann V., Werner J.: Oligometastatic Disease in Pancreatic Cancer-How to Proceed? *Visc Med*, *33*, 36–41 (2017)
73. Renz B. W., Khalil P. N., Mikhailov M., Graf S., Schiergens T. S., Niess H., Boeck S., Heinemann V., Hartwig W., Werner J., Bruns C. J., Kleespies A.: Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head is justified in elderly patients. *International Journal of Surgery, 28,* 118–125 (2016)
74. Ro C., Chai W., Yu V. E., Yu R.: Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis,and treatment. *Chinese Journal of Cancer*, *32*, 312–324 (2013)
75. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten (2015).

Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom). http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html (24.5.2019)

76. Rozich N. S., Landmann A., Butler C. S., Bonds M. M., Fischer L. E., Postier R. G., Morris K. T.: Tobacco Smoking Associated With Increased Anastomotic Disruption Following Pancreaticoduodenectomy. *The Journal of Surgical Research*, *233*, 199–206 (2019)
77. Salvatore T., Marfella R., Rizzo M. R., Sasso F. C.: Pancreatic cancer and diabetes: A two-way relationship in the perspective of diabetologist. *International Journal of Surgery*, *21*, 72–S77 (2015)
78. Sauvanet A., Boher J.-M., Paye F., Bachellier P., Sa Cuhna A., Le Treut Y.-P., Adham M., Mabrut J.-Y., Chiche L., Delpero J.-R.: Severe Jaundice Increases Early Severe Morbidity and Decreases Long-Term Survival after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*, *221*, 380–389 (2015)
79. Schumpelick V., Bleese N., Mommsen U.: *Kurzlehrbuch Chirurgie* (8. Auflage). Springer, Stuttgart, S. 383 (2010)
80. Seppänen H., Juuti A., Mustonen H., Haapamäki C., Nordling S., Carpelan-Holmström M., Sirén J., Luettges J., Haglund C., Kiviluoto T.: The Results of Pancreatic Resections and Long-Term Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Institution Experience. *Scandinavian Journal of Surgery*, *106*, 54–61 (2017)
81. Shamali A., Shelat V., Jaber B., Wardak A., Ahmed M., Fontana M., Armstrong T., Abu Hilal M.: Impact of obesity on short and long term results following a pancreatico-duodenectomy. *International Journal of Surgery*, *42*, 191–196 (2017)
82. Shen H., Zhan M., Wang J., Yang D., Wang W.: Impact of diabetes mellitus on the survival of pancreatic cancer: a meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, *9*, 1679 (2016)
83. Siegenthaler W.: *Siegenthalers Differenzialdiagnose: Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose* (19. Auflage). Thieme, Stuttgart, S. 297-300 (2005)
84. Smola M. G.: *Manual der Chirurgischen Krebstherapie* (3. Auflage). Springer, Wien, S. 46–47 (1999)

85. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C.: *TNM : classification of malignant tumours*. (7. Auflage), Wiley-Blackwell, S. 65, 127–134 (2010)
86. Stark A. P., Sacks G. D., Rochefort M. M., Donahue T. R., Reber H. A., Tomlinson J. S., Dawson D. W., Eibl G., Hines O. J.: Long-term survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*, *159*, 1520–1527 (2016)
87. Strobel O., Büchler M. W.: Postoperative Pankreasfistel. *Der Chirurg*, *88*, 257–257 (2017)
88. Sun J.: Pancreatic neuroendocrine tumors. *Intractable & Rare Diseases Research*, *6*, 21–28 (2017)
89. Tabatabei S. A., Hashemi S. M.: Pancreatic anastomosis leakage management following pancreaticoduodenectomy how could be manage the anastomosis leakage after pancreaticoduodenectomy? *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *20*, 161–164 (2015)
90. Tamm E. R., Kurtz A.: *Klinische Gastroenterologie* (1. Auflage). Thieme, Stuttgart, S. 706–708 (2012)
91. Tjaden C., Büchler M. W., Hackert T.: Chirurgische Therapie des Pankreaskarzioms: Ein Update. *Chirurgische Praxis*, *82*, 1–12 (2017)
92. Tol J. A. M. G., Brosens L. A. A., van Dieren S., van Gulik T. M., Busch O. R. C., Besselink M. G. H., Gouma D. J.: Impact of lymph node ratio on survival in patients with pancreatic and periampullary cancer. *The British Journal of Surgery*, *102*, 237–245 (2015)
93. Universitätsklinikum Heidelberg (2016). Pankreaskopfresektion nach Kausch/Whipple. https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/2-3-Pankreaskopfresektion-nach-Kausch-Whipple.104444.0.html (20.6.2016)
94. Universitätsklinikum Ulm ZEKCh (2017). CA19-9. https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Klinische-Chemie/Seiteninhalte/Seiteninhalte_C/CA19-9.pdf (4.8.2019)
95. van Hilst J., de Pastena M., de Rooij T., Alseidi A., Busch O. R., van Dieren S., van Eijck C. H., Giovinazzo F., Groot Koerkamp B., Marchegiani G., Marshall G. R., Abu Hilal M., Bassi C., Besselink M. G.: Clinical impact of the updated international postoperative pancreatic fistula definition in distal pancreatectomy. *HPB*, *20*, 1044–1050 (2018)

96. Wang W.-G., Babu S. R., Wang L., Chen Y., Tian B.-L., He H.-B.: Use of Clavien-Dindo classification in evaluating complications following pancreaticoduodenectomy in 1,056 cases: A retrospective analysis from one single institution. *Oncology Letters*, *16*, 2023–2029 (2018)
97. Weber C. E., Bock E. A., Hurtuk M. G., Abood G. J., Pickleman J., Shoup M., Aranha G. V.: Clinical and pathologic features influencing survival in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, *18*, 340–347 (2014)
98. Weiß C., Bauer A. W.: *Promotion: Die medizinische Doktorarbeit - von der Themensuche bis zur Dissertation* (3. Auflage). Thieme, Stuttgart, S. 125–129 (2008)
99. Whipple A. O.: The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Annals of Surgery*, *114*, 612–615 (1941)
100. Winny M., Paroglou V., Bektas H., Kaltenborn A., Reichert B., Zachau L., Kleine M., Klempnauer J., Schrem H.: Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surgery*, *155*, 271–279 (2014)
101. Yamamoto T., Yagi S., Kinoshita H., Sakamoto Y., Okada K., Uryuhara K., Morimoto T., Kaihara S., Hosotani R.: Long-term survival after resection of pancreatic cancer: a single-center retrospective analysis. *World Journal of Gastroenterology*, *21*, 262–268 (2015)
102. Yang C., Wu H.-S., Chen X.-L., Wang C.-Y., Gou S.-M., Xiao J., He Z.-Q., Chen Q.-J., Li Y.-F.: Pylorus-Preserving Versus Pylorus-Resecting Pancreaticoduodenectomy for Periampullary and Pancreatic Carcinoma: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *9*, 90316 (2014)
103. Yang M., Tian B., Zhang Y., Su A.-P., Yue P.-J., Xu S., Wang L.: Evaluation of the World Health Organization 2010 grading system in surgical outcome and prognosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*, *43*, 1003–1008 (2014)
104. Yoon K. W., Heo J. S., Choi D. W., Choi S. H.: Factors affecting long-term survival after surgical resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of the Korean Surgical Society*, *81*, 394–401 (2011)

105. Yuan C., Rubinson D. A., Qian Z. R., Wu C., Kraft P., Bao Y., Ogino S., Ng K., Clancy T. E., Swanson R. S., Gorman M. J., Brais L. K., Li T., Stampfer M. J., Hu F. B., Giovannucci E. L., Kulke M. H., Fuchs C. S., Wolpin B. M.: Survival Among Patients With Pancreatic Cancer and Long-Standing or Recent-Onset Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Oncology*, *33*, 29–35 (2015)
106. Zakaria H. M., Mohamed A., Alsebaey A., Omar H., Elazab D., Gaballa N. K.: Prognostic factors following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *International Surgery Journal*, *5*, 3877 (2018)
107. Zhang D., Gao J., Li S., Wang F., Zhu J., Leng X.: Outcome after pancreaticoduodenectomy for malignancy in elderly patients. *Hepato-Gastroenterology*, *62*, 451–454 (2015)
108. Zhang J.-W., Chu Y.-M., Lan Z.-M., Tang X.-L., Chen Y.-T., Wang C.-F., Che X.: Correlation between metastatic lymph node ratio and prognosis in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, *21*, 4255–4260 (2015)
109. Zhao X., Cui N., Wang X., Cui Y.: Surgical strategies in the treatment of chronic pancreatitis. *Medicine*, *96*, 6220 (2017)
110. Zhou G., Liu X., Wang X., Jin D., Chen Y., Li G., Li C., Fu D., Xu W., Wang X.: Combination of preoperative CEA and CA19-9 improves prediction outcomes in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: results from a large follow-up cohort. *OncoTargets and Therapy*, 1*0*, 1199–1206 (2017)
111. Zovak M., Mužina Mišić D., Glavčić G.: Pancreatic surgery: evolution and current tailored approach. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, *3*, 247–258 (2014)
112. Zwiener I., Blettner M., Hommel G.: Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, *108*, 163–169 (2011)

7. Anhang

Tabelle 34: Alter der Patienten bei Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013. *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Beim Median sind minimales und maximales Alter angegeben.*

Parameter Alter	Adeno-karzinom n=176	in %	Andere maligne Entitäten n=112	in %	Chronische Pankreatitis n=76	in %	Andere benigne Entitäten n=45	in %	Gesamt n=409	in %
Median (min-max)	67 (34-89)		67 (32-85)		51,5 (36-83)		65 (35-82)		65 (32-89)	
<50	13	7,4	13	11,6	34	44,7	6	13,3	66	16,1
50 – 59	32	18,2	21	18,8	19	25,0	12	26,7	84	20,6
60 – 69	59	33,5	31	27,7	17	22,4	12	26,7	119	29,1
70 - 79	58	33,0	38	33,9	4	5,3	13	28,9	113	27,6
> 80	14	7,9	9	8,0	2	2,6	2	4,4	27	6,6

Tabelle 35: BMI (Body-Mass-Index) der Patienten bei Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013*. Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt*

BMI	Adeno-karzinom n=176	in %	Chronische Pankreatitis n=76	in %	Andere maligne Entitäten n=112	in %	Andere benigne Entitäten n=45	in %	Gesamt n=409	in %
<18	4	2,3	4	5,3	1	0,9	0	0,0	9	2,2
18 - 24,99	61	34,6	38	50,0	33	29,4	18	40,0	150	36,7
25 - 29,99	60	34,1	19	25,0	39	34,8	18	37,8	135	33,0
30 - 34,99	19	10,8	5	6,6	18	16,1	5	11,1	47	11,5
35 - 39,99	4	2,3	1	1,3	1	0,9	1	2,2	7	1,7
≥40	1	0,6	0	0,0	3	2,7	1	2,2	5	1,2
k.A.	27	15,3	9	11,8	17	15,2	3	6,7	56	13,7

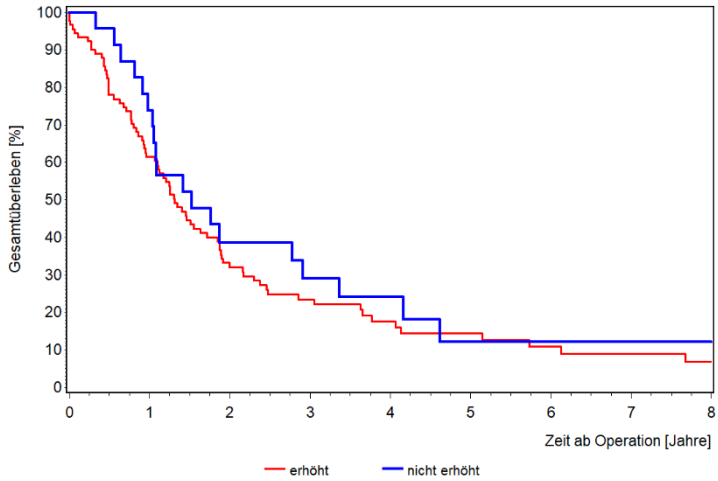

Abbildung 18: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten mit Adenokarzinom nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Tumormarker CA 19-9. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Prozeduren-Datum; erhöht: 13 zensierte Patienten (14,3%), nicht erhöht: 6 zensierte Patienten (24,0%); p= 0.6959*

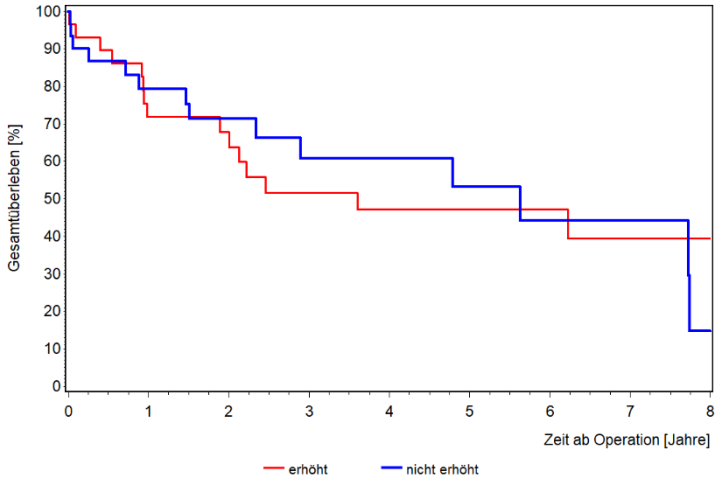

Abbildung 19: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten mit anderer maligner Entität nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Tumormarker CA 19-9. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Prozeduren-Datum; erhöht: 14 zensierte Patienten (48,3%), nicht erhöht: 16 zensierte Patienten (53,3%); p= 0.9458*

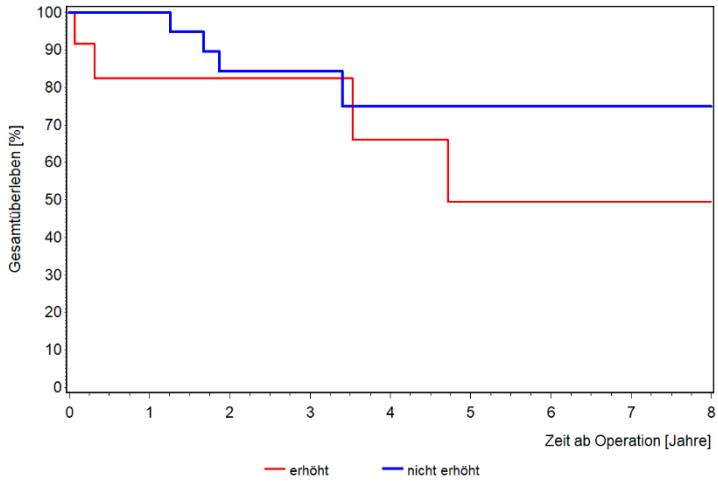

Abbildung 20: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten mit chronischer Pankreatitis nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013 für den Parameter Tumormarker CA 19-9. *Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 8 Jahre ab Prozeduren-Datum; erhöht: 14 zensierte Patienten (77,8%), nicht erhöht: 20 zensierte Patienten (83,3%); p= 0.3224*

Tabelle 36: Übersicht weitere Komplikationen bei Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013. *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt*

Parameter	Adeno-karzinom		Andere maligne Entitäten		Chronische Pankreatitis		Andere benigne Entitäten		Gesamt	
	n=176	in %	n=112	in %	n=76	in %	n=45	in %	n=409	in %
Cholangitis	8	4,5	4	3,6	1	1,3	3	6,7	16	3,9
Aszites	5	2,8	3	2,7	1	1,3	0	0,0	9	2,2
Gallenfistel	3	1,7	0	0,0	0	0,0	1	2,2	4	1,0

Tabelle 37: Übersicht Reoperationen bei Patienten nach Pankreaskopfresektion im Ulmer Patientenkollektiv von 2001-2013. *Absolute Häufigkeit n in Kopfzeile. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt*

Reoperation aufgrund von	Adeno-karzinom		Chronische Pankreatitis		Andere maligne Entitäten		Andere benigne Entitäten		Gesamt	
	n=176	in %	n=76	in %	n=112	in %	n=45	in %	n=409	in %
insgesamt	22	12,5	9	11,8	22	19,6	3	6,7	56	13,7
mehreren Komplikationen	7	31,8	4	44,5	16	72,7	1	33,3	28	50,0
einer anderen Komplikation	4	18,2	0	0,0	1	4,5	1	33,3	6	10,7

Anastomosen-insuffizienz	1	4,5	2	22,2	0	0,0	1	33,3	4	7,1
Pankreasfistel	0	0,0	0	0,0	3	13,6	0	0,0	3	5,4
Abszess	2	9,1	1	11,1	0	0,0	0	0,0	3	5,4
Platzbauch	1	4,5	1	11,1	1	4,5	0	0,0	3	5,4
Wundinfektion	1	4,5	1	11,1	1	4,5	0	0,0	3	5,4
Stenose	3	13,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	5,4
Blutung	3	13,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	5,4

8. Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

9. Lebenslauf

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.