

Aus der
Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. T. Becker)
am
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**PROSPEKTIVE LÄNGSCHNITTANALYSE DER GESUNDHEITSBEZOGENEN
LEBENSQUALITÄT UND DER LANGZEITERGEBNISSE NACH DOPPEL-
BYPASS-OPERATION IM VERGLEICH ZUR PALLIATIVEN PARTIELLEN
PANKREATODUODENEKTOMIE BEIM FORTGESCHRITTENEM DUKTALEN
ADENOKARZINOM DES PANKREASKOPFES**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
ARTUR MARCIN NIER
aus
Hindenburg (Polen)

Kiel 2012

1. Berichtstatter: Prof. Dr. T. Becker
2. Berichtstatter: PD Dr. C. Schafmayer
Tag der mündlichen Prüfung: 08.05.2012
Zum Druck genehmigt, Kiel den 08.05.2012
gez. Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Medizinischer Hintergrund	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Epidemiologie	1
1.3. Ätiologie	2
1.4. Pathogenese	2
1.5. Prognose	3
1.6. Klassifikation und Stadieneinteilung	4
1.7. Therapieoptionen im Überblick	6
1.7.1. Kurative Therapiemöglichkeit	6
1.7.2. Palliative operative Optionen	7
1.7.3. Palliative interventionelle Optionen	7
1.7.4. Palliative nicht-operative Optionen	7
1.7.5. Palliative Chemotherapie	7
1.7.6. Chirurgische Therapie	8
1.7.7. Ausblick auf zukünftige Therapieoptionen	10
1.8. Die palliative Therapie des Pankreaskarzinoms	10
1.9. Lebensqualität	12
1.9.1. Definition	12
1.9.2. Lebensqualität in der Onkologie	13
1.9.3. Messung der Lebensqualität	13
2. Fragestellung	15
3. Material und Methode	16
3.1. Zusammensetzung des Patientenkollektiv	16
3.2. Datenerfassung aus dem Krankenblattarchiv	18
3.2.1. Allgemeine Aspekte	18
3.2.2. Definition der postoperativen Mortalität	18
3.2.3. Definition der postoperativen Morbidität	18
3.3. Patientennachsorge mittels Fragebogenanalyse	20
3.4. Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	21
3.5. EORTC QLQ-C30	21
3.6. Statistische Auswertung	22
4. Ergebnisse	23
4.1. Patientencharakteristika	23
4.1.1. Operationsassoziierte Morbidität und Mortalität	24
4.2. Langzeitüberleben nach operativem Verfahren	26
4.3. Vergleich des Langzeitüberlebens hinsichtlich tumorassoziierter Prognosefaktoren	29

4.3.1. Tumorstadium	29
4.3.2. Tumorzell differenzierung	32
4.4. Vergleich von Morbidität, Mortalität und Langzeitüberleben zwischen palliativer Resektion und Bypass Verfahren	34
4.5. Altersgruppen und Langzeitüberleben	36
4.6. Lebensqualität	37
4.6.1. Teilnahmebereitschaft und Antwortraten	37
4.6.2. Präoperativer Vergleich der fünf Funktionsskalen, der allgemeinen Lebensqualitätsskala und der Symptomskalen	38
4.6.3. Intra-individuelle Veränderungen in den Funktions- und Symptomskalen sowie der allgemeinen Lebensqualität	40
5. Diskussion	44
5.1. Einfluss auf Langzeitüberleben sowie Morbidität und Mortalität	44
5.1.1. Allgemeines	44
5.1.2. Langzeitüberleben	44
5.1.3. Morbidität und Mortalität	45
5.2. Bedeutung Tumor-assoziiertes Faktoren auf das operative Langzeitergebnis	47
5.2.1. Tumorstadium	47
5.2.2. Tumorzell differenzierung	47
5.3. Der Einfluss des Alters auf das Langzeitüberleben	48
5.4. Lebensqualität	48
6. Zusammenfassung	50
7. Literaturverzeichnis	52
8. Danksagung	58
9. Abkürzungsverzeichnis	59
10. Anhang	60
11. Lebenslauf	62
12. Erklärung	63

1. Medizinischer Hintergrund

1.1 Einleitung

Das fortgeschrittene maligne Pankreaskarzinom hat meist eine infauste Prognose, bei der sich die Inzidenz und die Mortalität kaum unterscheiden. Bis heute ist der einzige kurative Weg der operative Eingriff für die selten im frühen lokalisierten Stadium diagnostizierten Fälle. Bei der Mehrzahl der Patienten wird die Diagnose jedoch erst in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium gestellt. Ziel ist es, die Überlebenszeit des Patienten zu verlängern und dabei die Lebensqualität weitestgehend zu erhalten, da eine Heilung im metastasierten Stadium meist nicht mehr erzielt werden kann. Demzufolge ist die Verbesserung bzw. die Erhaltung der Lebensqualität durch Optimierung palliativer Maßnahmen einer der Kernaufgaben in der Weiterentwicklung der Tumorthherapie.

1.2 Epidemiologie

Das duktales Pankreasadenokarzinom ist das häufigste Malignom des Pankreas und erreicht mit einer zunehmenden Inzidenz von 10–11/100 000 annähernd seine Mortalität [1]. Es gehört mit dem Kolonkarzinom und dem Magenkarzinom zu der vierthäufigsten malignom-bedingten Todesursache in der westlichen Welt. In den Industrienationen sterben jährlich ca. 150.000 Patienten an einem Pankreasadenokarzinom, davon allein 40.000 in Europa. In Deutschland erkrankten im Jahre 2000 ca. 5766 Männer und 7711 Frauen an einem Pankreaskarzinom [1-2]. Annähernd 3 % aller Krebserkrankungen sind Pankreaskarzinome. Sie sind die vierthäufigste Krebstodesursache in Deutschland, wobei sie bei Männern zu 5,8% und bei Frauen für 6,7% aller Krebstodesfälle verantwortlich sind. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei ungefähr 69, für Frauen bei 76 Jahren [3]. Aufgrund fehlender oder unspezifischer Symptome befindet sich der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose meist in einem weit fortgeschrittenem Stadium und hat in 85% der Fälle ein metastasiertes Stadium erreicht.

Symptome wie Übelkeit, Appetitverlust, unklare Rückenschmerzen, Gewichtsverlust und schmerzloser Ikterus sind häufig Ausdruck eines organübergreifenden Geschehens. Aufgrund des sich in fortgeschrittenem Stadium befindendem Diagnosezeitpunkts können nur ca. 15% der Patienten mit kurativen Ansatz an einer Tumorresektion teilnehmen [4].

1.3 Ätiologie

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms konnte trotz intensiver Forschung letztendlich noch nicht geklärt werden. Allerdings können Risikofaktoren, die eine Entstehung des Pankreaskarzinoms begünstigen, benannt werden. Als gesichert gilt der Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und dem Pankreaskarzinom [5-6]. Weitere begünstigende Faktoren sind die chronische und hereditäre Pankreatitis [7]. Auch Diabetes mellitus gilt als Risikofaktor für diese Erkrankung. Eine Metaanalyse, die Diabetes mellitus als Risikofaktor des Pankreaskarzinoms untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass Patienten, bei denen der Diabetes neu diagnostiziert (< 4 Jahre) wurde, ein um etwa 50% größeres Risiko als die Normalbevölkerung haben, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [8]. Weiterhin werden ernährungs- und „lifestylebedingte“ Faktoren wie der vermehrte Konsum von Alkohol, Kaffee, gesättigten Fettsäuren und Cholesterin sowie gegrillten Speisen als prädisponierende Faktoren angesehen.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass bei ca. fünf bis zehn Prozent aller Pankreaskarzinome familiäre Aspekte eine wesentliche Rolle spielen [9-11]. Es existieren weiterhin zahlreiche meist autosomal dominant vererbte genetische Syndrome, mit denen ein erhöhtes Krankheitsrisiko einhergeht. Diese stellen mit Blick auf die Gesamtgruppe, allerdings nur eine Minderheit dar [12].

1.4 Pathogenese

Mehr als 90% aller humanen Pankreastumore entstammen den exokrinen Organanteilen und sind histologisch als duktales Adenokarzinom zu klassifizieren. Azinuszellkarzinome sowie zystische Neoplasien des Pankreas, die ihren Ursprung ebenfalls im exokrinen Teil des Organs haben, sind wesentlich seltener vorzufinden. Endokrine Tumore und zu einem geringen Anteil Lymphome stellen den übrigen Teil primärer Pankreastumore dar.

Die häufigste Primärlokalisierung des duktales Adenokarzinoms ist mit ca. 65% der Pankreaskopf, Pankreaskorpus und -schwanz sind in ungefähr 15% der Fälle primär betroffen, während ca. 20% der duktales Adenokarzinome das gesamte Pankreas diffus involvieren. Die Ausbreitung erfolgt zunächst in das peripankreatische Gewebe (umgebendes retroperitoneales Fettgewebe, Mesenterium, Mesokolon, großes und kleines Netz sowie Peritoneum). Der Tumor kann durch die weitere lokale

Ausbreitung des Duodenum, den Magen, die Milz, das Kolon und die Nebennieren infiltrieren. Häufig findet auch eine perineurale Tumordinfiltration sowie eine Invasion der benachbarten großen Gefäße (Vena portae, Vena mesenterica superior, Arteria mesenterica superior) statt. Frühzeitig metastasiert das Adenokarzinom in die regionalen Lymphknoten sowie hämatogen in Leber, Lunge, Pleura, Skelettsystem, Nebennieren und Peritoneum [13-14].

Typisch für das duktales Pankreasadenokarzinom ist eine ausgeprägte desmoplastische Bildung des Stroma. Der Teil an Stromazellen, der überwiegend aus nicht-neoplastischen Pankreasfibroblasten, Endothelzellen und Leukozyten besteht, übersteigt dabei denjenigen der neoplastischen Epithelzellen [15]. Komplexe Wechselwirkungen zwischen den neoplastischen Pankreasepithelzellen und den zellulären und nicht zellulären Stromakomponenten haben sowohl Einfluss auf das Wachstum [16-17], auf die Invasivität, die Migration, das angiogenetische Potential als auch auf die Chemoresistenz von Pankreasadenokarzinomen [18]. Des Weiteren kennzeichnet eine Vielzahl molekular-biologischer Veränderungen das Pankreaskarzinom, die u.a. als Ursache für eine deregulierte Zellteilung und damit einhergehend als dereguliertes Wachstum angesehen werden können. So weisen 90% aller Pankreaskarzinome eine Mutation im k-ras Gen auf. In 80-90% der Tumore finden sich Mutationen im CDKN2a/INK4a/p16 Gen und 50% Mutationen im p53 Gen [19-20]. Ebenfalls wird eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors "Nuclear Factor kappa B" (NF- κ B) in 67-90% der Pankreaskarzinome gefunden [21-22] und vor allem im Zusammenhang mit einer verminderten Apoptosefähigkeit verstanden. Hierdurch kann nicht nur die Karzinogenese, sondern auch die Therapieresistenz dieser Tumore erklärt werden [19, 23].

1.5 Prognose

Zurzeit sind die Aussichten auf Heilung für Patienten mit der Diagnose Pankreaskarzinom gering. Etwa 90% der Patienten sterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung und weniger als 5% überleben den Zeitraum von 5 Jahren [24]. Die mediane Überlebenszeit der nicht resektablen Tumore beträgt ca. 6 Monate. Betrachtet man das gesamte Kollektiv aller Tumorstadien, so erreicht die Fünfjahresüberlebensrate lediglich 0,4 bis 5% [25-26]. Die Resektionsraten liegen je nach Studie und Patientenselektion zwischen 2,6 und 30%, wobei die mediane

Überlebenszeit nach erfolgreicher kompletter (R0) Resektion 11 bis 20 Monate beträgt und eine Fünfjahresüberlebensrate von 7 bis 25% erzielt werden kann [25-27].

1.6 Klassifikation und Stadieneinteilung

Nach den Kriterien der UICC (Union International Contre le Cancer) erfolgen TNM-Klassifikation, Staging und Grading.

TNM-Klassifikation

Die Einteilung basiert auf der Größe des Primärtumors (T), dem Ausmaß der regionären Lymphknoteninfiltration (N) und dem Nachweis von Fernmetastasen (M). Die TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Grading

- G 1: gut differenziertes Karzinom
- G 2: mäßig differenziertes Karzinom
- G 3: wenig differenziertes Karzinom
- G 4: undifferenziertes Karzinom

Staging

Das Staging erfolgt anhand der jeweiligen TNM-Kriterien. Siehe Tabelle 1-2.

Für das praktische Vorgehen hat sich beim Pankreaskarzinom das sogenannte klinische Staging in drei Gruppen durchgesetzt:

1. lokalisiertes operables Pankreaskarzinom
2. lokalisiert-fortgeschrittenes inoperables Pankreaskarzinom
3. metastasiertes Pankreaskarzinom

R-Klassifikation

Das postoperative Ergebnis wird nach der so genannten R-Klassifikation bewertet

R₀-Resektion: makroskopisch und mikroskopisch kein residualer Tumor

R₁-Resektion: mikroskopisch residualer Tumor

R₂-Resektion: makroskopisch residualer Tumor

Tabelle 1 und 2 verdeutlichen die Klassifikation und Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms. Sie erfolgen nach dem Tumor-Nodus-Metastase-System der Union internationale contre le cancer (UICC, 2010, 7. Auflage).

TNM	Ergänzungen	
Tis	Carcinoma in situ	
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas und ≤ 2 cm	
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas > 2 cm	
T3	Tumor überschreitet die Grenzen des Pankreas, aber invadiert nicht den Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica	
T4	Tumor überschreitet die Grenzen des Pankreas, und invadiert den Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica	
N0	Keine regionären Lymphknoten befallen	Lymphadenektomie von 10 oder mehr regionären LK, sonst NX
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

Tab. 1: Klassifikation und Stadieneinteilung nach der 7. Auflage des TNM-Systems der UICC (UICC, 2010)

Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 2: Stadiengruppierung des Pankreaskarzinoms (UICC 2010)

1.7 Therapieoptionen im Überblick

Parallel zum Fortschritt der vergangenen Jahrzehnte in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms wurden Therapieoptionen entwickelt, welche nicht nur die Prognose bezüglich des Überlebens sondern auch die Lebensqualität verbessern können.

Nebst technischen Fortschritten in der radiologischen Diagnostik konnten Anfang der neunziger Jahre neue operative Therapien und Chemotherapeutika dazu führen, dass deutlich mehr Patienten an einer operativen bzw. einer palliativen Therapie teilhaben konnten [28-30].

1.7.1 Kurative Therapiemöglichkeit

Die einzige kurative Therapieoption ist nach wie vor die vollständige operative Entfernung als R0-Resektion. Dies ist nach Geer et al. nur in bis zu 18% der Fälle möglich. Die 5-Jahre-Überlebensrate nach einer R0-Operation variiert in der Literatur und liegt zwischen 19% und 24% [31-33].

1.7.2 Palliative operative Optionen

Die operativ-palliativen Therapien bieten sehr unterschiedliche Ansätze:

Chirurgische Anlage einer bilio-digestiven Bypass-Anastomose im Sinne einer Hepatico-Jejunostomie zur Entlastung bzw. Prävention einer biliären Obstruktion.

- Chirurgische Anlage einer Gastro-Enterostomie bei vorhandener oder drohender Magenentleerungsstörung
- Metastasenchirurgie

1.7.3 Palliative interventionelle Optionen

- Stenteinlage mittels ERCP (endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie)
- PTCD (perkutane transhepatische Choledochus-Drainage)
- Einlage eines Duodenal-Stents

1.7.4 Palliative nicht-operative Optionen

Zu den Möglichkeiten palliativer nicht-operativer tumorspezifischer Therapie zählen im Einzelnen:

- alleinige Chemotherapie (Gemcitabin bzw. 5-Fluorouracil mit Folinsäure)
- Radiochemotherapie mit fraktionierter Bestrahlung und einer simultanen Verabreichung von 5-FU/FA
- lokale Radiatio bzw. zur Behandlung der Metastasen
- best supportive care (BSC, bestmögliche unterstützende Betreuung und symptomatische Behandlung)

1.7.5 Palliative Chemotherapie

Aktueller Goldstandard in der Behandlung des Pankreaskarzinoms ist die Monochemotherapie mit Gemcitabin. Seit 1996 ist es als Zytostatikum zugelassen und stellt für die Pankreaskarzinomtherapie mittlerweile als Monotherapie den Standard mit größter palliativer Wirksamkeit dar. Obwohl es die objektive Responstrate von 10% auch nicht überschreitet, ist sie mit einem medianen Überleben von 5,7 versus 4,4 Monaten der 5-FU-Therapie führend. Entscheidend ist jedoch, dass 23,8% der Patienten mit einem subjektiven klinischen Nutzen profitieren, während sich dieser Effekt nur bei 4,8% der Patienten, die mit 5-FU behandelt worden waren, nachweisen ließ [34].

1.7.6 Chirurgische Therapie

Die vollständige Resektion des Tumors im Sinne einer R0-Resektion ist das einzige potentiell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom [35-36]. Aufgrund frühzeitiger Organüberschreitung und metastatischer Ausbreitung kann dieses Ziel nur selten erreicht werden und so nur ein kleiner Teil chirurgisch radikal entfernt werden [37].

Gegenwärtiger Therapiestandard ist bei Pankreaskopftumoren die Duodenohepatektomie und bei Pankreaskorpus- und -kaudatumoren die Pankreaslinksresektion bzw. die distale Pankreasresektion mit Splenektomie sofern noch keine Fernmetastasierung oder Gefäßinfiltration vorliegt [38]. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und Gefäßinfiltrationen stellt keine Kontraindikation dar, es erhöht jedoch die Rezidivneigung [36].

Die klassische Whipple Operation beinhaltet die Entfernung des Pankreaskopfes sowie der peripankreatischen Lymphknoten, die komplette Entfernung des Duodenums und der Gallenblase zusammen mit dem Ductus Choledochus. Weiterhin erfolgt sowohl eine Resektion der distalen Hälfte bzw. zwei Drittel des Magens als auch des rechtsseitigen Omentum majus. Die Rekonstruktion der intestinalen Passage besteht aus einer Pankreatikojejunostomie oder alternativ zu Ableitung des Restpankreas aus einer Pankreatikogastrostomie. Das biliäre System wird im Sinne Hepatikojejunostomie abgeleitet und der Restmagen durch eine Gastrojejunostomie. Das Pankreatikobiliäre System und die gastrale Ableitung werden durch eine Y-Roux-Rekonstruktion anschließend zusammengeführt [38].

Neben der Resektion des Pankreaskopfes und des Duodenums beinhaltet die klassische Operation nach Whipple zusätzlich eine zweidrittel Magenresektion. Alternativ kann eine pyloruserhaltende Duodenohepatektomie durchgeführt werden, bei der die Kontinuität des Magens bis zum Pylorus erhalten bleibt. Sie wurde erstmals 1978 von Traverso und Longmire beschrieben [39].

Im Hinblick auf die Gefäßinfiltration sollte eine Resektion der Pfortader und der Vena mesenterica superior erfolgen, wenn dadurch eine R0-Resektion möglich erscheint. Dagegen ist bei einer Tumordinfiltration der Arteria mesenterica superior und des Truncus coeliacus selten eine Tumorsektion im Gesunden möglich und wahrscheinlich mit keiner Verbesserung der onkologischen Prognose verbunden [40].

Aufgrund des intrapankreatischen Verlaufs des distalen Ductus Choledochus und der Nähe zum Duodenum verursachen im Pankreaskopf lokalisierte Karzinome frühzeitig Kompressionssyndrome, die sich als Verschlussikterus bzw. Duodenalobstruktion bemerkbar machen. Als palliative chirurgische Verfahren stehen hierbei die biliodigestive Anastomose und die Gastroenterostomie zur Verfügung. Die biliodigestive Anastomose wird am häufigsten in Form einer End-zu-Seit Hepatico- bzw. Choledochojejunostomie mit einer langen, retrokolisch hochgezogenen Roux-Y Schlinge durchgeführt. Die Umgehung bei Duodenalobstruktion wird vorzugsweise als retrokolische hintere Gastroenterostomie angelegt. In diesem Fall wird mit Hilfe einer Umgehung des Passagehindernisses eine Wiederherstellung der Nahrungspassage hergestellt.

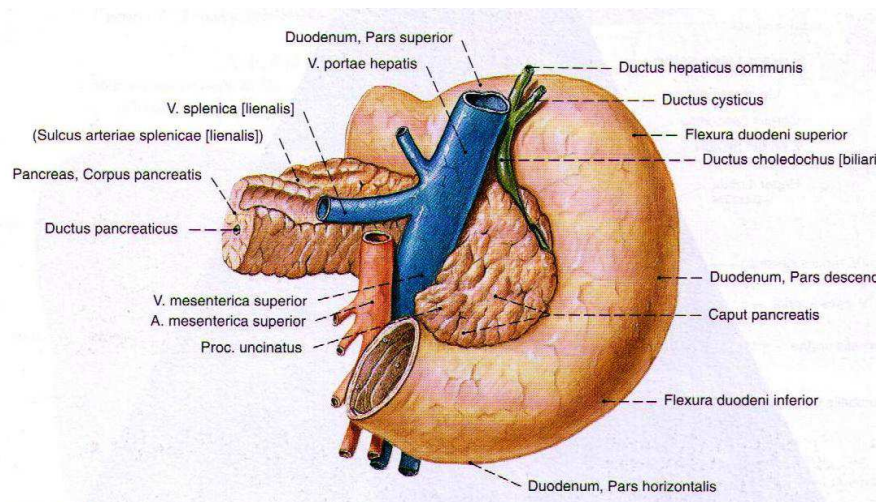


Abb. 2: Duodenum und Pankreas mit Darstellung großer Gefäße von dorsal,
(Quelle: Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen, 20. Auflage)

1.7.7 Ausblick auf zukünftige Therapieoptionen

Mit der Studie von Burris et al. im Jahre 1997 wurde Gemcitabin der Goldstandard in der palliativen Behandlung des inoperablen Pankreaskarzinoms gewählt und ist es bis heute [34, 41]. Zurzeit werden neuere Substanzen mit zum Teil molekularbiologischen Wirkmechanismen getestet, die in Kombination mit den bisherigen Chemotherapeutika künftig Behandlungsfortschritte erzielen könnten. Bei den neuen Medikamenten handelt es sich beispielsweise um neue Chemotherapeutika wie Capecitabine oder den monoklonalen chimären Antikörper Cetuximab [42-44].

1.8 Die Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

Wie bereits zuvor genannt, kann ein Großteil der Patienten bei Diagnosestellung nicht in kurativer Absicht operiert werden und es bleibt, bei klinischen Symptomen nur die Option der chirurgischen bzw. endoskopischen palliativen Therapie. Die Mehrheit der Patienten mit nicht resektablen Tumoren leidet unter den Folgen eines obstruktiven Ikterus. Weiterhin stellen die intestinale Passagebehinderung sowie ausgeprägte Schmerzen wesentliche Probleme bei der Behandlung dieser Patienten dar.

Während nach endoskopischer Choledochusstentapplikationen rezidivierende Obstruktionen auftreten, zeigen sich nach chirurgischen Bypass-Verfahren gelegentlich Galleleckagen und rezidivierende Cholangitiden [45-46]. Die chirurgische Anlage eines bilio-digestiven Bypasses zieht häufig eine erneute Hospitalisierung auf Grund weiterer Obstruktionen im Krankheitsverlauf nach sich. Dieses gilt vor allem für Patienten ohne größere Co-Morbiditäten [47]. Als vorteilhaft wird weiterhin die simultane Anlage einer biliodigestiven Anastomose und einer Gastroenterostomie (Doppel-Bypass-Verfahren) angesehen, da bei bis zu 20% der Patienten eine sekundäre intestinale Obstruktion auftritt, die langfristig weitere Interventionen erfordert [48-49].

Neben der Palliation der vorgenannten klinischen Symptome werden verschiedene Therapiestrategien angewandt, um den Progress der Erkrankung zu verlangsamen. Aus onkologischer Sicht steht für die große Patientengruppe mit irresektablem Tumor bis heute keine Therapie zur Verfügung, die das Überleben nachhaltig verlängern kann. Bis zum Jahre 1980 gab es für diese Patienten keine standardisierte oder

offiziell empfohlene, palliative Therapie. Erst in den folgenden Jahren setzte sich die kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU und 40 Gy gegenüber der alleinigen Bestrahlung und der Polychemotherapie durch [50]. Gemcitabin als neuer Antimetabolit wurde 1990 von Eli Lilly & Co. vorgestellt [51], jedoch unterschieden sich die zu erwartenden Überlebenszeiten unter der Therapie mit Gemcitabin nur unwesentlich von der herkömmlichen Therapie mit 5-FU oder der aggressiven Polychemotherapie der siebziger Jahre [34].

Bezüglich der adjuvanten Therapiesituation nach erfolgreicher Resektion des Tumors konnten zwei randomisierte Studien nachweisen, dass eine adjuvante Therapie mit 5-FU bzw. Gemcitabin das Langzeitüberleben moderat, aber statistisch signifikant, verlängern kann, im Vergleich zu einer fehlenden adjuvanten Therapie bzw. einer adjuvanten Radiochemotherapie [52-54].

Über eine adjuvanten Therapiestrategie hinaus ergeben sich zunehmend Hinweise, dass auch neoadjuvante Therapiestrategien bei der Behandlung des duktales Pankreasadenokarzinoms in Zukunft eine Rolle spielen werden und die Ergebnisse einer multimodalen Therapiestrategie optimieren können [55-57].

1.9 Lebensqualität

Die Gesellschaft des 21. Jahrhunderts befindet sich auf der Suche nach immer höherer Lebensqualität. Die Forderungen an und die Hoffnungen in die Medizin werden immer größer. Wodurch zeichnet sich aber ein qualitativ wertvolles Leben aus und welche Möglichkeiten gibt es die Lebensqualität zu messen?

Diese beiden Fragen soll im Folgenden nachgegangen werden.

1.9.1 Definition

Den Erfolg einer Behandlung kann man an biologischen Parametern, wie z.B. der Lebensverlängerung messen. Um die Lebensqualität jedoch adäquat bestimmen zu können, muss versucht werden das subjektive Erleben des Patienten in sogenannten „weichen“ Daten greifbar zu machen.

Somit wird der Versuch unternommen das subjektive Empfinden der Patienten zu erfassen, um psychosoziale Aspekte in Zusammenhang mit Krankheiten zu bringen. Allerdings ist die subjektive Wirklichkeit des Patienten im Gegensatz zu einer außen stehenden Person sehr divergent und lässt sich deshalb nur schwer objektivieren.

Eine exakte Bestimmung des Wortes Lebensqualität kann daher aus mehreren Gründen nicht geleistet werden [58]. Es gibt jedoch den Konsens, dass es sich bei dem Konstrukt Lebensqualität um eine multidimensionale Größe handelt, die physische, funktionelle, psychische und soziale Parameter berücksichtigt [59].

Die Lebensqualität eines Betroffenen ist von subjektiven Faktoren wie beispielsweise früheren Erfahrungen, eigenen Bedürfnissen und Empfindungen abhängig. Auch wenn man keine konkrete Begriffserklärung des Wortes Lebensqualität festhalten kann, hat sich in der Lebensqualitätsforschung dennoch herauskristallisiert, dass die drei Dimensionen (körperliche Befindlichkeit, das Psychisch-Seelische, das Soziale) Kernkriterien seien [58].

Bei dem Versuch Lebensqualität genauer zu beschreiben, beziehen sich deshalb viele Autoren auf die Definition der WHO des Begriffs „Gesundheit“:

“Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity” [60].

1.9.2 Lebensqualität in der Onkologie

Einen ganz besonderen Stellenwert bekommt die Lebensqualität, wenn es sich um eine Tumorerkrankung handelt. Hier kommt es zu zwei unterschiedlichen Situationen für den Patienten. Entweder es handelt sich um eine heilbare Erkrankung, welche zu temporären oder auch dauernden Beeinträchtigungen der Lebensqualität durch die Therapien meist in Kauf genommen werden oder es stellt sich eine prognostisch sehr ungünstige palliative Situation dar. In diesem Fall wird der Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität bei der Auswahl der Behandlung eine erstrangige Bedeutung beigemessen.

Aufgrund der schlechten Prognose bei Pankreaskarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 15% nach Diagnosestellung, sollte die Lebensqualität bei der Wahl der medizinischen Therapie besonders berücksichtigt werden [61].

1.9.3 Messung der Lebensqualität

Zu Beginn der Lebensqualitätsforschung befasste sich eine Vielzahl von Autoren mit dem Konstrukt Lebensqualität. Zwischen 1980 und 1990 befassten man sich jedoch immer mehr mit der theoretischen Messung der Lebensqualität und entwickelte verschiedene Instrumente zur Messung [59, 62-63].

Bei der Messung der Lebensqualität im Bereich der Onkologie wird versucht, sich in die Erkrankten hineinzusetzen und die Messinstrumente dementsprechend auszurichten. Lebensqualität ist nur indirekt messbar und kann am besten durch Selbsteinschätzung des Patienten gemessen werden. Sie kann nur subjektiv eingeschätzt werden und ist demnach die Bewertung und Wahrnehmung der jeweiligen Lebensumstände.

Anfang der neunziger Jahre wurden zur Messung der Lebensqualität verschiedene Instrumente entwickelt, die sich in ihrem Umfang, ihrer Dimensionalität und ihrer „Zielgruppe“ unterscheiden. Dabei lassen sich die Instrumente zur indirekten Messung der Lebensqualität durch Selbsteinschätzung des Patienten in drei Kategorien unterteilen [64].

Zur ersten Klasse gehören die studienspezifischen Messinstrumente, die „ad hoc“ entwickelt werden, um in einer bestimmten Studie zur Anwendung zu kommen.

Ihr Nachteil ist, dass der Fragebogen nur auf eine Studienpopulation zugeschnitten und damit ein Vergleich zwischen verschiedenen Studien nicht möglich ist. Als

zweites gibt es krankheitsübergreifende, allgemein anwendbare Messinstrumente. Diese ermöglichen den Vergleich verschiedener Krankheitsgruppen miteinander, besitzen jedoch meist einen großen Umfang, wohingegen diagnosespezifische Aspekte fehlen [65].

Das Standardmessinstrument, welches in Europa zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt wird, ist der EORTC QLQ-C30 (Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs) Fragebogen. Dieser bietet eine breite Anwendbarkeit und einen guten Vergleich zwischen verschiedenen Studien.

2. Fragestellung

Mit dieser Arbeit werden zwei palliative chirurgische Therapieverfahren bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Pankreaskarzinoms einander gegenübergestellt und sowohl im Hinblick auf die postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch auf ihren Einfluss auf Prognose und Verlauf analysiert.

- Es werden postoperative Patientendaten nach partieller Pankreatikoduodenektomie und chirurgischem Doppel-Bypass durch Anlage einer biliodigestiven Anastomose und einer Gastroenterostomie erfasst.
- Die unterschiedlichen Resektionsverfahren werden hinsichtlich des peri- und postoperativen Verlaufs analysiert und gegenübergestellt. Mittels schriftlicher Umfrage bei den betreuenden Hausärzten und gegebenenfalls telefonischer Befragung der Patienten selbst soll das Langzeitüberleben dieser Patientengruppe erfasst werden.
- Unterschiede der Operationsverfahren werden im Hinblick auf die perioperative Morbidität und Mortalität analysiert.
- Vergleichende Analysen des Langzeitüberlebens sollen mögliche Vorteile der unterschiedlichen Resektionsverfahren herausarbeiten. Unterschiedliche onkologische Aspekte des Tumorwachstums (Tumorzellendifferenzierung, Tumorstadium) sollen auf ihren Effekt hinsichtlich des Einflusses auf die Langzeitprognose analysiert werden.
- Anhand des EORTC QLQ C-30-Fragebogens werden prospektiv Patientendaten zur Lebensqualität erhoben bis 6 Monate nach Operation im Längsschnitt erhoben und hinsichtlich der intra-individuellen Unterschiede zu verschiedenen Zeitpunkten analysiert.
- Kernpunkte der Lebensqualität wie die Funktionsskalen, die Symptomskalen und die allgemeine Lebensqualität werden im Hinblick auf Veränderungen und Dynamik analysiert.

3. Material und Methoden

3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In der Zeit von Januar 1998 bis September 2009 wurden in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Schleswig Holstein, Campus Kiel 191 Patienten mit einem histologisch gesicherten duktalem Adenokarzinom des Pankreas operiert. Pankreastumore anderer Entitäten als der eines Adenokarzinoms wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Die Resektion des Tumors erfolgte bei 114 Patienten im Sinne einer partiellen Pankreatikoduodenektomie. Bei 22 dieser Patienten konnte der Tumor „nur“ in palliativer Intention reseziert werden. Aus dem Gesamtkollektiv n=191 wurden 77 Patienten, welche an einem lokal irresektablen Karzinom bzw. einem metastasierten Pankreaskarzinom erkrankten, mit Hilfe eines doppelten Bypasses palliativ durch Anlage einer biliodigestiven Anastomose und einer Gastroenterostomie versorgt. Die retrospektive Datenerhebung und die Nachsorge erfolgten für das Patientenkollektiv, das im Sinne einer Palliation operiert werden konnte. Bei n=92 Patienten konnte ein histopathologisch gesicherter tumorfreier Resektionsrand (R0-Resektion) erzielt werden. Bei n=22 Patienten musste entweder mikroskopisch oder makroskopisch Tumorgewebe verbleiben (R1/2-Resektion), dieses Patientenkollektiv wurde als palliativ reseziert (PR) definiert. In der Gruppe der palliativ resezierten Patienten haben n=5 eine klassische partielle Pankreatikoduodenektomie und n=17 eine Pylorus-erhaltende Resektion erhalten. Die Aufteilung des Patientenkollektivs kann der Abbildung 3 entnommen werden.

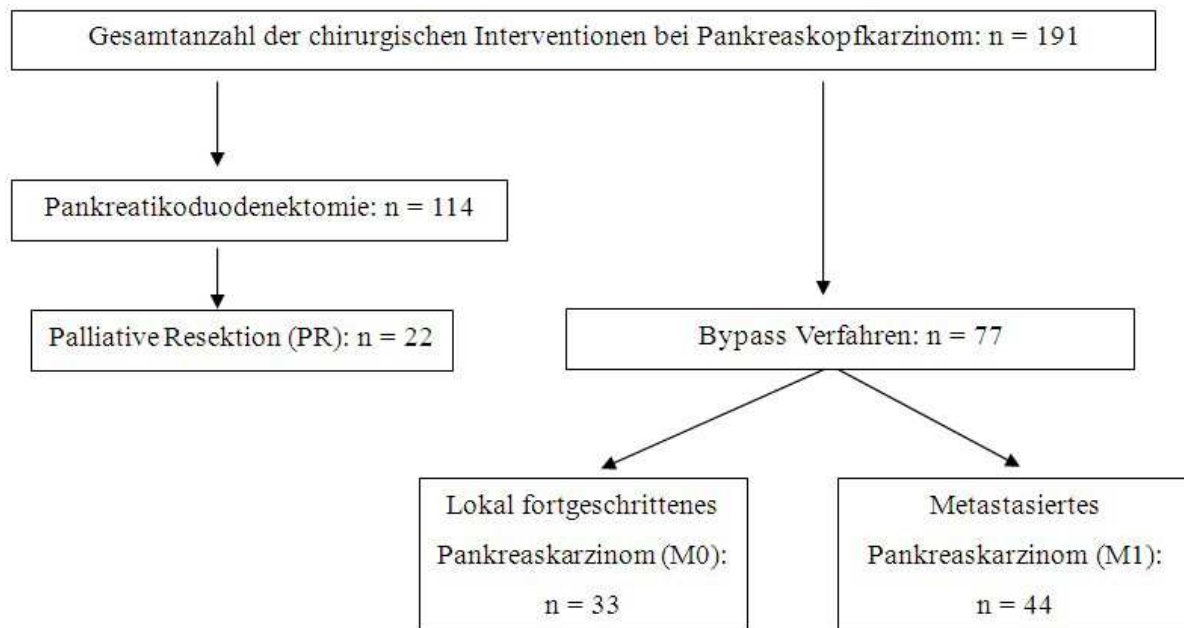


Abb.1: Aufteilung des gesamten Patientenkollektivs

3.2 Datenerfassung aus dem Krankenblattarchiv

3.2.1 Allgemeine Aspekte

Aus den Archiven der Universitätsklinik Kiel wurden retrospektiv Daten erhoben. Dabei wurden ambulante sowie auch stationäre Krankenakten ausgewertet. Zu den in Punkt 3.1. genannten Patientengruppen erfolgte neben der verschlüsselten Erhebung der Stammdaten eine fallbezogene Dokumentation der Tumorausbreitung, der Lymphknotenbeteiligung sowie der Fernmetastasierung, so dass ein fallbezogenes Staging erfolgen konnte.

Hiernach folgten die Dokumentation des histologischen Gradings, des Langzeitüberlebens in Monaten, des Todestages, der perioperativen Mortalität und postoperativer Komplikationen.

3.2.2 Definition der postoperativen Mortalität

Als postoperative Mortalität wurden alle Todesfälle definiert, die sich während des stationären Aufenthaltes im Rahmen der primären Operation ereigneten. Eingeschlossen wurden auch Patienten, deren Todesdatum zeitlich nach der in der Literatur häufig artifiziell verwendeten „30-Tage-Schwelle“ lag.

3.2.3 Definition der postoperativen Morbidität

Aufgetretene postoperative Komplikationen wurden nach folgenden Definitionen erfasst:

Intraabdomineller Abszess: Intraabdominelle Verhalte, die einer operativen Revision bzw. einer interventionellen Drainage bedurften.

Verzögerte Darmpassage: Wenn nach dem 7. postoperativen Tag noch keine orale Ernährung möglich ist (Magensonde liegt, Patient erbricht bzw. wird parenteral ernährt).

Pankreasfistel: Die quantitative Pankreasenzymanalyse (Amylase und Lipase) aus den Wunddrainagen am 3. postoperativen Tag liegt um das 3-fache über den Serumwerten [66].

Gallefistel: Jedes makroskopische, aus den Wunddrainagen ausgetretene gallige Sekret, welches durch einen laborchemisch erhöhten Bilirubinwert bestätigt wurde (3-fach über Serumwerten).

Nachblutung: Jede transfusionspflichtige Nachblutung.

Cholangitis: Die quantitative Gallengangsenzymanalyse (alkalische Phosphatase, gamma-Glutamyltranspeptidase, GOT und GPT sowie Bilirubin) aus dem Serum und/oder apparative Diagnostik mittels Sonografie, ERCP und CT.

Gastrointestinale Anastomoseninsuffizienz: Jede endoskopisch, radiologisch oder operativ nachgewiesene Anastomoseninsuffizienz.

Wundheilungsstörung: Jede Form der sekundären Wundheilung.

Kardiale Komplikationen: Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen, neu aufgetretene pektanginöse Beschwerden oder ein nachgewiesener Myokardinfarkt.

Pneumonie: Radiologisch nachgewiesene Infiltrate im Thoraxröntgenbild, die mit einer klinischen und laborchemischen Entzündungskonstellation assoziiert sind.

Nierenversagen: Neu aufgetretene Hämodialysepflichtigkeit.

Sonstige: Harnwegsinfekt, Lungenembolie, hämorrhagischer Schock, Septikämie, Sepsis, Leberausfall, passageres Durchgangssyndrom, Stenose der Arteria hepatica communis, Truncus-coeliacus-Stenose, Platzbauch.

3.3 Patientennachsorge mittels Fragebogenanalyse

Die Datenerhebung wurde mit Fragebögen ermittelt. Hierbei wurden die jeweiligen Hausärzte der behandelten Patienten mittels Fax angeschrieben. Im Falle von fehlenden Rückantworten wurden diese telefonisch kontaktiert. Andernfalls wurde mit den betroffenen Patienten oder deren Angehörige persönlich Kontakt aufgenommen. Insgesamt wurde die Befragung im folgenden Zeitraum fünfmal durchgeführt:

06/2005; 01/2006; 07/2006; 03/2009 und 08/2009

Inhalt des Fragebogens:

1. Todeszeitpunkt des Patienten
2. Todesursache
3. Tod sicher durch Progress bzw. Rezidiv der bekannten Tumorerkrankung?
4. Rezidiv bekannt?

3.4 Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität wurden den Patienten jeweils vor der Operation (Baseline), bei Entlassung aus dem Krankenhaus sowie 3, 6, 12 und 24 Monaten nach der Operation übergeben. Aufgrund der krankheitsbedingten Lebenserwartung wurden nur vollständig ausgefüllte Fragebögen bis zu 6 Monate nach der Operation verwertet.

Die Analyse der Lebensqualität wurde durch Berechnung der intra-individuellen Veränderungen im postoperativen Verlauf durchgeführt, wobei jede Differenz der Messpunkte (bei Entlassung, 3 oder 6 Monate nach der Operation) mit dem entsprechenden Baseline-Score des gleichen Patienten verglichen wurde. Die mittleren Abweichungen wurden hiernach zwischen der Bypass- und der PR-Gruppe verglichen.

Der Grund für die Berechnung der intra-individuellen Unterschiede zu verschiedenen Zeitpunkten war, die einzelnen Änderungen und die Dynamik herauszuarbeiten, da diese sonst im Verborgenen geblieben wären, wenn der Vergleich sich nur auf die einzelnen Gruppen konzentrieren würde. Darüber hinaus ist das breite Spektrum der inter-individuellen Punkteskala ein bekanntes Phänomen, das den Erhalt evidenter Ergebnisse erschwert [67].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens ermittelt.

3.5 EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein bewährtes 30-Frageninstrument, welches bei Tumorpatienten zur Anwendung kommt. Er besteht aus Einzel- und Mehrfachfragen zur multifunktionalen Messung der Lebensqualität und beinhaltet fünf Funktionsskalen. Diese umfassen die körperliche Funktion, die Rollenfunktion, die kognitive Funktion, die emotionale Funktion und die soziale Funktion. Ferner umfasst er drei weitere Skalen, welche die Symptome der Ermüdung, des Schmerzes und der Übelkeit / Erbrechen erfragen sowie eine Skala zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität [63].

Die verbleibenden Einzelfragen beziehen sich auf zusätzliche Symptome oder Probleme, die häufig bei Krebspatienten angetroffen werden. Die Symptomskala beinhaltet die Kategorien Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Obstipation und

Diarrhö. Abschließend wird der Patient gebeten, Auskünfte über die finanzielle Belastung durch die Krankheit und der Behandlung zu geben.

Die Fragen sind von den Patienten nach dem Grad ihres Zutreffens zu beantworten. Sie reicht von „trifft überhaupt nicht zu“ bis „trifft sehr zu“. Den Fragen zur Beantwortung der allgemeinen Lebensqualität liegt eine 7-stufige Antwortskala von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ zugrunde. Alle Skalen und Einzelfragen erstrecken sich nach einer logarithmischen Transformation mit Messwerten von 0 bis 100. Den Funktionsskalen sowie der Skala zur allgemeinen Lebensqualitätseinschätzung entspricht ein hoher Wert sowohl einem hohen Maß an Funktionalität als auch einem hohen Maß an Lebensqualität. Auf der anderen Seite entspricht ein den Symptomskalen und den Einzelfragen betreffend hoher Wert einem hohen Maß an Symptomen und Problemen und somit einer geringeren Lebensqualität [63, 68].

3.6 Statistische Auswertung

Die Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Unterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens wurden mit Hilfe des Log Rang Testes ermittelt. Folgenden Variablen wurden hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht: Palliative Resektion, Bypass-Verfahren sowie das Tumorstadium. Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe von SPSS (Windows-Version 17.0, SPSS, Chicago, IL). Die Ergebnisse werden als totale Anzahl, Prozentwerte oder Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Die Verteilung der medizinischen Daten wurde mittels Chi²-Test verglichen. In manchen Fällen war der Chi²-Test nicht anwendbar, so dass alternativ der exakte Test nach Fischer zur Anwendung kam. Ein globaler p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Lebensqualität-Daten wurden mittels WinSTAT ermittelt. Die Verteilung der medizinischen Daten wurde mittels Chi²-Test verglichen. Die Auswertung und Berechnung der Studienergebnisse wurde nach dem EORTC-Scoring-Manual durchgeführt, bei der die Rohwerte mit im Bereich von 0 bis 100 linear transformiert wurden. Durch nicht-normale Verteilung der QoL Daten enthielt die statistische Analyse nicht-parametrische Methoden. Der Vergleich der Veränderungen der Lebensqualität nach der Operation zwischen den beiden Gruppen wurde unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In der palliativ resezierten Gruppe (PR) wurde das Tumorstadium mit Hilfe der histopathologischen Untersuchung des Pankreaskopfresektats erstellt. Dabei konnte bei allen Patienten der PR-Gruppe ein duktales Adenokarzinom nachgewiesen werden. Das Tumorstadium der Bypass-Gruppe wurde präoperativ anhand bildgebender Diagnostik und durch intraoperative Befundung erstellt. Somit geben die Daten der Bypass-Gruppe ein rein klinisches Tumorstadium wieder. Das mittlere Patientenalter betrug 65,6 Jahre. Die überwiegende Mehrheit (90,6%) der resezierten Tumore war mäßig bzw. wenig differenziert. Gleichzeitig wurde bei über dreiviertel (82,2%) der Patienten ein fortgeschrittenes Tumorstadium III bzw. IV nach der UICC Klassifikation diagnostiziert. Die Übersicht der Patientencharakteristika können der Tabelle 3 entnommen werden.

	gesamt (n=99)	PR (n=22)	Bypass (n=77)
mittleres Alter (Jahre)	65,6	64,8	66,4
Differenzierung (%):			
G1	9,4	19	6,3
G2	62,4	28,6	73,4
G3	28,2	52,4	20,4
Stadium IIa, IIb (%)	17,9		
Stadium III, IV (%)	82,1		

Tab. 3: Übersicht palliativ operierter Patienten (>R0) eines duktales Adenokarzinoms des Pankreaskopfes

4.1.1 Operationsassoziierte Morbidität und Mortalität

Im untersuchten Kollektiv wurde eine kumulative Morbidität von 46,5% erfasst. Das führende postoperative Problem war mit 13,1% eine verzögerte Darmpassage, die jedoch bei allen Patienten im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes verschwand. Die häufigste schwere postoperative Komplikation war mit 5,1% die Gallefistel. Alle weiteren Komplikationen, die nach Resektion nachgewiesen wurden, traten bei weniger als 5% der Patienten auf.

Die kumulative postoperative Mortalität betrug 4%. Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten des gesamten Patientenkollektivs können der Tabelle 4 entnommen werden.

	n=99
Kumulative Morbidität %	46,5
Verzögerte Darmpassage %	13,1
Nachblutung %	2
Gallefistel %	5,1
Gastrointestinale Anastomoseninsuffizienz %	3
Pankreas-Fistel %	3
Cholangitis %	3
intraabdomineller Abszess %	2
Wundheilungsstörung %	3
Kardiale Komplikation %	1
Pneumonie %	1
Nierenversagen %	2
Sonstige %	8,1
Mortalität %	4

Tab. 4: Zusammenfassung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei palliativer Resektion und Doppel-Bypassverfahren

4.2 Langzeitüberleben nach operativem Verfahren

Wie bereits einleitend erwähnt, wird in der Literatur nach R0-Resektion über 5-Jahres Überlebensraten zwischen 19 und 24 % berichtet. In dem der Analyse zugrundeliegenden Patientenkollektiv, konnten von 114 in kurativer Intention operierten Patienten 92 R0 reseziert werden. Bei 22 Patienten musste die Operation im Sinne einer R1- bzw. R2-Resektion beendet werden und 77 Patienten erhielten eine Bypass-OP. Es wurden die operativen Verfahren im Sinne einer Palliation hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das Langzeitüberleben untersucht.

Bei der Analyse ergab sich für die in palliativer Intention operierten Patienten (PR) ein medianes Überleben von 7 Monaten. Entsprechend dazu ergab sich für alle mit Bypass Verfahren operierten Patienten ein medianes Überleben von 5 Monaten. In letzterer Gruppe fand sich ein medianes Überleben für Patienten ohne Metastasen (M0) von 7 Monaten. Patienten mit metastasiertem Karzinom wiesen hier einen Medianwert von 5 Monaten auf.

Beim Vergleich der Resektionsverfahren untereinander, konnten statistisch signifikante Unterschiede bei palliativer Resektion (PR) versus Bypass Verfahren ($p=0,023$), PR versus Bypass Verfahren M1 ($p=0,01$) und Bypass Verfahren M0 versus Bypass Verfahren M1 ($p=0.049$) nachgewiesen werden. Für die PR liegt die Überlebensrate nach einem Jahr bei 57,1% und für das Bypass-Verfahren bei 29,4%. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven beider Resektionsverfahren können den Abbildungen 2 bis 3 entnommen werden.

Kumulatives Überleben nach palliativer Resektion und Bypass Verfahren

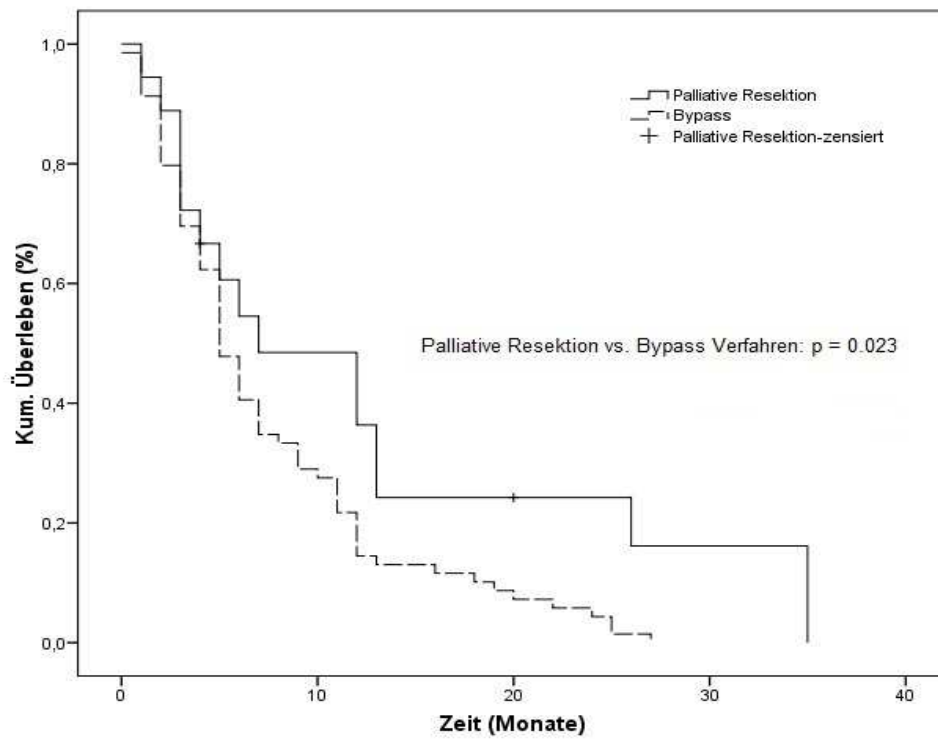


Abb. 2: Vergleich des kumulativen Überlebens bei Patienten nach palliativer Resektion (PR) und Bypass Verfahren.

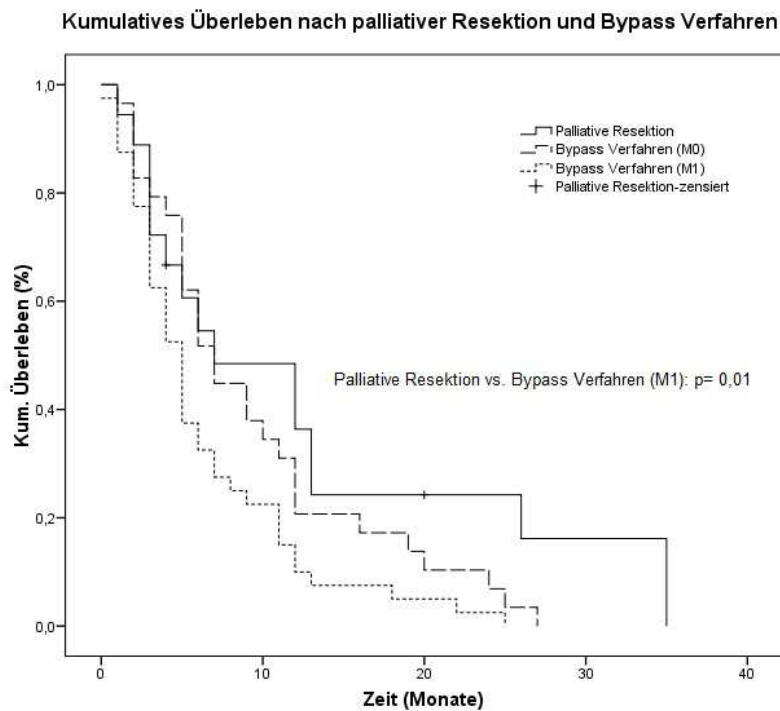


Abb. 3: Vergleich des kumulativen Überlebens nach palliativer Resektion (PR) und Bypass Verfahren

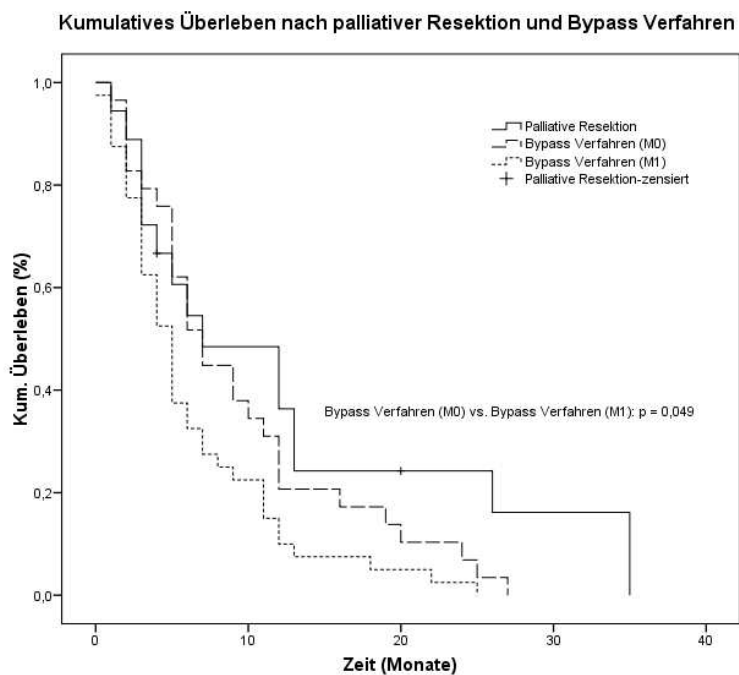


Abb. 4: Vergleich des kumulativen Überlebens nach palliativer Resektion (PR) und Bypass Verfahren.

4.3 Vergleich des Langzeitüberlebens hinsichtlich tumorassoziierter Prognosefaktoren

4.3.1 Tumorstadium

An Hand der präoperativen Bildgebung, dem intraoperativen Befund und dem postoperativen pathologischen Befunden (bei den palliativ resezierten Patienten) wurden die klinischen bzw. pathologischen Tumorstadien nach der UICC Klassifikation ermittelt. Sowohl in der Bypass-Gruppe als auch in der PR-Gruppe stellt sich das Tumorstadium als ein relevantes Prognosekriterium dar. So zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0.012$) für das Langzeitüberleben in den frühen Tumorstadien IIA und IIB zu Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor der Stadien III und IV (Abbildung 4).

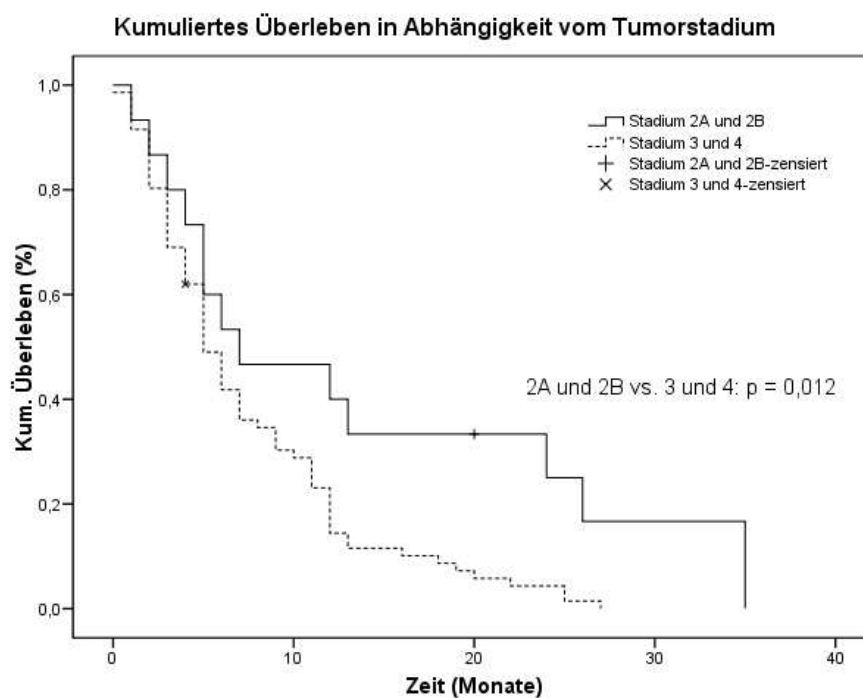


Abb. 4: Vergleich des kumulativen Überlebens der Tumorstadien IIA und IIB gegen die Tumorstadien III und IV bei Patienten mit Pankreaskopfkarcinom im Sinne einer Palliation.

Ebenfalls findet sich bezüglich des Überlebens ein signifikanter Unterschied der Stadien IIA ($p= 0,03$), IIB ($p=0,0033$) und III ($p=0,043$) im Vergleich zum metastasierten Tumor der Stadien IV (Abbildung 8).

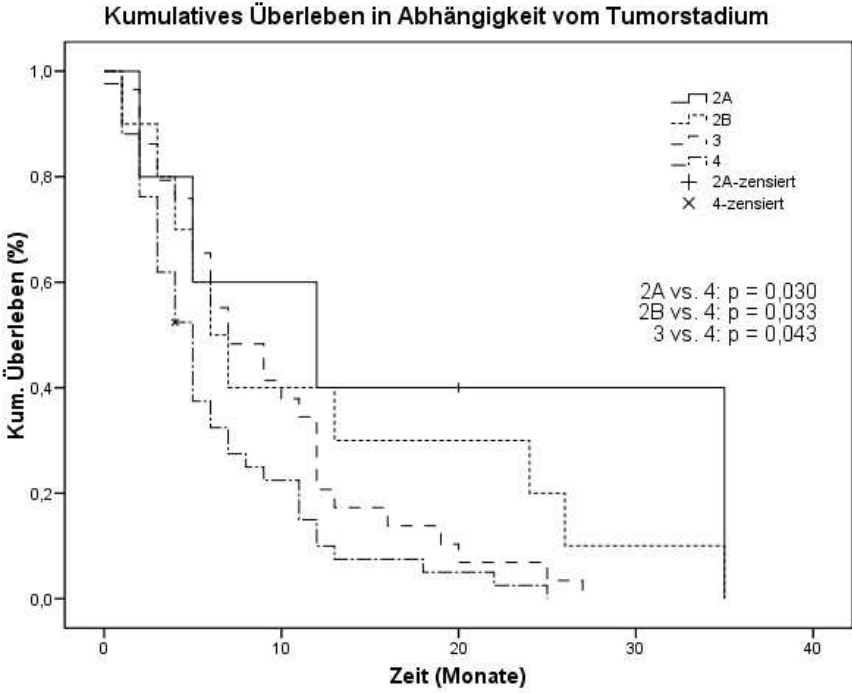


Abb. 5: Vergleich des kumulativen Überlebens der Tumorstadien IIA, IIB, III und IV bei Patienten mit Pankreaskopfkarzinom

Die 1-Jahres Überlebensrate der PR- und der Bypass-Gruppe für die Stadien IIA/IIB lagen bei 43,8% und für III/IV bei 22,5%. Der mittlere Überlebenszeitraum lag bei 12,6 Monate für die Stadien IIA/IIB und 7,5 Monate für die Stadien III/IV. Weitere Überlebensraten können der Tabelle 5 entnommen werden.

Stadium	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	Mittleres Überleben (Monate)	n=99
IIA	60%	20%	-	-	-	14,8	5
IIB	36,4%	27,3%	-	-	-	11,5	13
III	33,3%	6,7%	-	-	-	9,1	34
IV	14,6%	2,4%	-	-	-	6,2	47
IIA und IIB	43,8%	25%	-	-	-	12,6	18
III und IV	22,5%	4,2%	-	-	-	7,5	81

Tabelle 5: Überlebensraten und mittlerer Überlebenszeitraum unterteilt in Stadien nach palliativer Resektion und chirurgischem Bypass-Verfahren

4.3.2 Tumorzellendifferenzierung

Ein relevanter Faktor für die Überlebensprognose war die Tumorzellendifferenzierung (Abbildung 6). Unter den Patienten, die sich der palliativer Resektion oder dem Bypass Verfahren unterzogen haben, zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil ($p = 0,013$) bei histologisch nachgewiesenen gut differenzierten (G1) Tumoren im Vergleich zur Patientengruppe mit mäßig differenzierten Tumoren (G2). Bei Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (G3) zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil. Die 1-Jahres Überlebensrate für das gesamte Patientenkollektiv mit gut differenzierten Tumoren betrug 66,7 % im Vergleich zu 42,4 % bei Patienten mit einem mäßig differenzierten Tumor und 23,8% bei einem gering differenzierten Tumor. Die 5-Jahre Überlebensraten für gut differenzierte Tumore lagen bei 5,6% und für mäßig differenzierte Tumore bei 1%. Die mittlere Überlebensdauer lag für G1 = 21 Monate, G2 = 14 Monate und G3 = 9 Monate. Weitere Überlebensraten können der Tabelle 6 entnommen werden.

Kumulatives Überleben nach palliativer Resektion und Bypass Verfahren

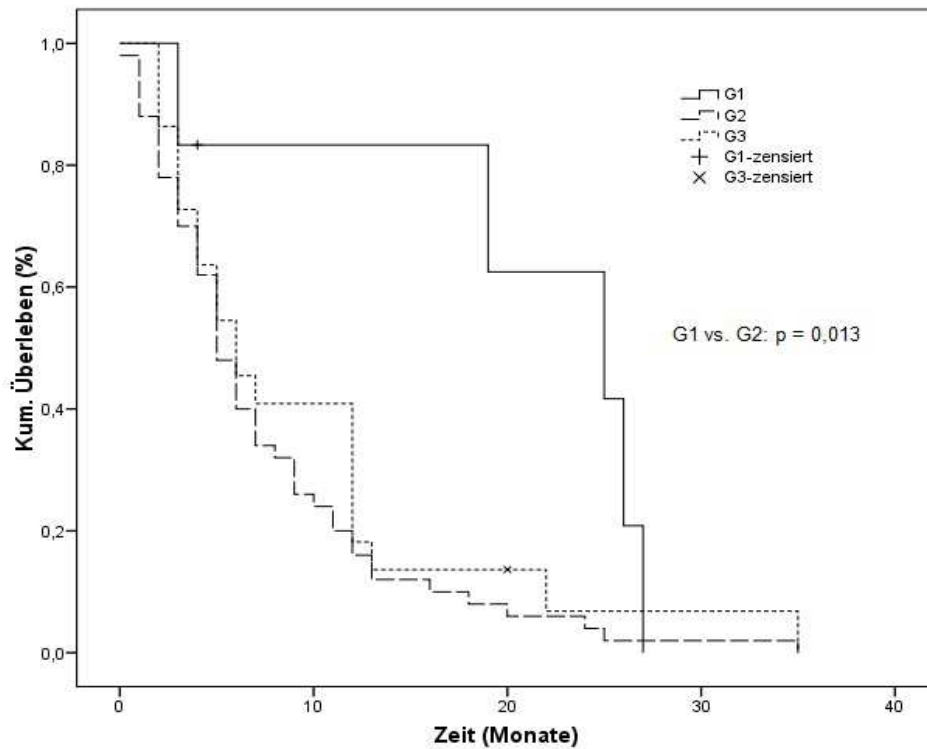


Abb. 6: Vergleich des kumulativen Überlebens bei palliativer Resektion und Bypass Verfahren mit histologisch nachgewiesenen gut differenzierten Tumorzellen (G1) im Vergleich zu mäßig (G2) und schlecht differenzierten (G3) Tumorzellen.

Grading	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	n=99
1	66,7%	38,9%	16,7%	11,1%	5,6%	6
2	42,4%	20,2%	4,0%	1,0%	1,0%	65
3	23,8%	2,4%	-	-	-	28

Tab. 6: Zusammenfassung der Überlebensraten der PR- und Bypass-Gruppe unterteilt nach Grading

4.4 Vergleich von Morbidität, Mortalität und Langzeitüberleben zwischen palliativer Resektion und Bypass Verfahren

Im Folgenden wurden die aufgetretenen Komplikationen nach palliativer Resektion und dem Bypass Verfahren einander gegenübergestellt und verglichen.

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer lag bei 31 (+/-11) Tagen in der PR-Gruppe und bei 17,5 (+/-7) Tagen in der Bypass-Gruppe.

Insgesamt erlitten 46 von 99 Patienten (46,5%) postoperative Komplikationen. Die häufigsten postoperativen Komplikationen in der Bypass-Gruppe waren die verzögerte Darmpassage (15,6%) gefolgt von der Gallefistel (10,6%). In der PR-Gruppe hingegen trat als häufigste Komplikation die Pankreasfistel (9%) auf.

Damit ergab sich eine Morbidität mit 34 von 77 Fällen (44,1%) nach Bypass-OP und in 12 von 22 Fällen (54,5%) nach palliativer Resektion.

Die postoperative Mortalitätsrate der Bypass-Gruppe lag bei 3,9% und in der PR-Gruppe bei 4,5%. Die Morbiditätsraten und Mortalitätsraten der beiden Patientengruppen waren somit in der PR-Gruppe erhöht, jedoch nicht signifikant nachweisbar.

Die Morbiditätsraten und Mortalitätsraten können der Tabelle 7 entnommen werden.

	Bypass-OP	Palliative Resektion	p-Wert Chi ² -Test
N	n=77	n=22	
Geschlecht			
Weiblich	38 (49,4%)	8 (36,4%)	
Männlich	39 (50,6%)	14 (63,4%)	
Stationstage	17,5 +/- 7	31 +/- 11	
Kumulative Morbidität	34 (44,1%)	12 (54,5%)	0,338
Verzögerte Darmpassage	12 (15,6%)	1 (4,5%)	
Nachblutung	2 (4,3%)	0	
Gallefistel	5 (10,6%)	0	
Gastrointestinale			
Anastomoseninsuffizienz	2 (4,3 %)	1 (4,5%)	
Pankreas-Fistel	1 (2,1%)	2 (9%)	
Cholangitis	2 (4,3%)	1 (4,5%)	
intraabdomineller Abszess	1 (2,1%)	1 (4,5%)	
Wundheilungsstörung	2 (4,3%)	1 (4,5%)	
Kardiale Komplikation	1 (2,1%)	0	
Pneumonie	0	1 (4,5%)	
Nierenversagen	1 (2,1%)	1 (4,5%)	
Sonstige	5 (10,6%)	3 (13,5%)	
Mortalität	3 (3,9%)	1 (4,5%)	0,887

Tab. 7: Postoperative Morbidität und Mortalität bei palliativer Resektion und Bypass Verfahren bei duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfes

4.5 Altersgruppen und Langzeitüberleben

Weiterhin wurde die Auswirkung des Alters der Patienten auf das Langzeitüberleben hinsichtlich PR und Bypass Verfahren untersucht (Abbildung 7). Es wurden drei Altersgruppen gebildet und verglichen. Die Aufteilung erfolgte in folgenden Gruppen: <60 Jahre, 60 bis 74 Jahre und ≥ 75 Jahre. Dabei zeigt sich im analysierten Patientenkollektiv nach Pankreaskopfresektion für beide Verfahren kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gruppeneinteilung.

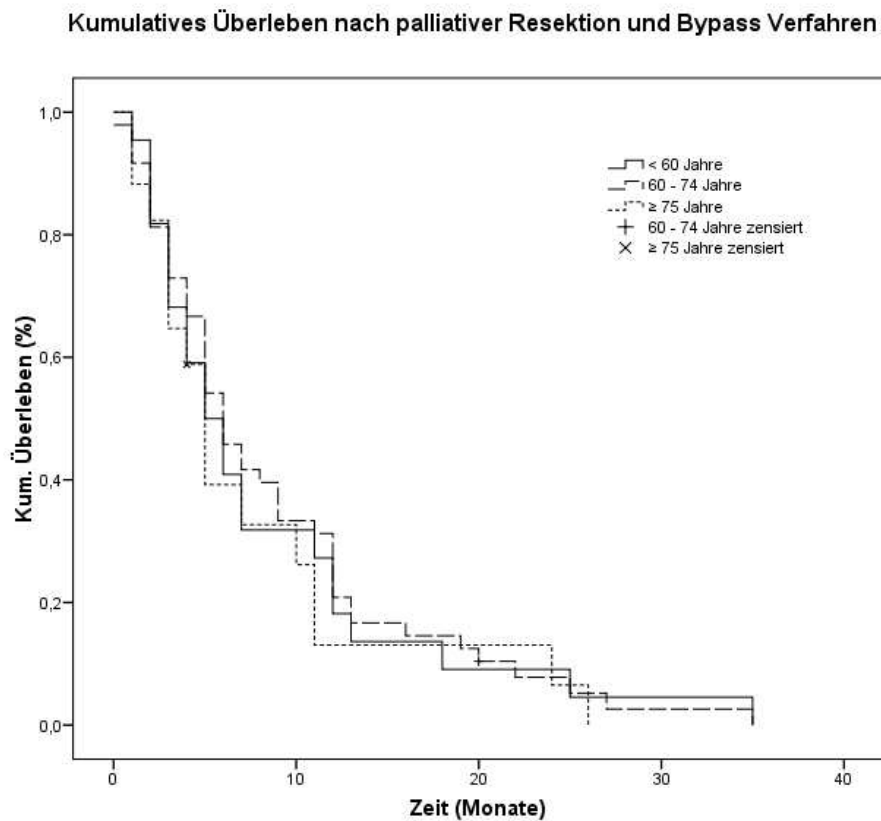


Abb. 7: Vergleich des kumulativen Überlebens unterschiedlicher Altersgruppen mit Pankreaskopfkarcinom nach palliativer Resektion und Bypass Verfahren

4.6 Lebensqualität

4.6.1 Teilnahmebereitschaft und Antwortraten

Die Fragebögen wurden präoperativ von 59 Patienten in der Bypass-Gruppe und 18 Patienten in der PR-Gruppe komplett ausgefüllt. Die Antwortraten zum Zeitpunkt der Entlassung, 3 und 6 Monate postoperativ zeigt die Tabelle 8.

	Bypass-OP	PR	Total
Präoperativ	59 (100%)	18 (100%)	77 (100%)
Entlassungszeitpunkt	59 (100%)	12 (67,7%)	71 (92,2%)
3 Monate postoperativ	41 (69.5%)	10 (55,6%)	51 (66,2%)
6 Monate postoperativ	32 (54.2%)	5 (27,8%)	37 (48.1%)

Tab. 8: Verteilung der Teilnahmebereitschaft und der Antwortraten

4.6.2 Präoperativer Vergleich der fünf Funktionsskalen, der allgemeinen Lebensqualitätsskala und der Symptomskalen

Der präoperative Vergleich der Gruppen Bypass-OP und PR zeigt in fast allen klinischen Symptomskalen sowie der „finanziellen Schwierigkeiten“ des EORTC signifikant höhere Werte in der Patientengruppe, die sich einer Bypass-OP unterzogen hat. Ausgenommen davon sind Diarrhö (p-Wert=0,21) und Schmerz (p-Wert=0,5). In der allgemeinen Lebensqualitätsskala und in den Funktionsskalen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Niedrige Werte in den fünf Funktionsskalen sowie ein hoher Wert in der allgemeinen Lebensqualitätsskala bedeuten eine hohe Funktionalität und dementsprechend eine hohe Lebensqualität. Ein hoher Wert auf einer Skala der klinischen Symptomatik steht für eine hohe Ausprägung des Symptoms sowie eine entsprechend verminderte Lebensqualität.

	Bypass-OP	PR	P-Wert
Körperliche Funktion	77 (+/-17)	72 (+/-30)	0.63
Rollenfunktion	77 (+/-29)	75 (+/-32)	0.65
Emotionale Funktion	67 (+/-23)	60 (+/-23)	0.24
Kognitive Funktion	83 (+/-23)	87 (+/-15)	0.87
Soziale Funktion	67 (+/-25)	77 (+/-28)	0.08
Allgemeine Lebensqualität	48 (+/-17)	47 (+/-22)	0.73
Müdigkeit	57 (+/-25)	48 (+/-39)	0.42
Übelkeit/Erbrechen	37 (+/-20)	11 (+/-25)	0.0003
Schmerz	57 (+/-29)	58 (+/-37)	0.5
Dyspnoe	55 (+/-22)	30 (+/-38)	0.0002
Schlaflosigkeit	63 (+/-29)	43 (+/-35)	0.02
Appetitverlust	71 (+/-28)	49 (+/-33)	0.0006
Obstipation	51 (+/-29)	16 (+/-36)	<0.0001
Diarrhö	43 (+/-22)	32 (+/-39)	0.21
Finanzielle Schwierigkeiten	52 (+/-25)	10 (+/-30)	0.0007

Tab. 8: Präoperativer Vergleich der fünf Funktionsskalen, der allgemeinen Lebensqualitätsskala und der Symptomskalen bei palliativer Resektion im Vergleich zum chirurgischen Doppel-Bypass-Verfahren

4.6.3 Intra-individuelle Veränderungen in den Funktions- und Symptomskalen sowie in der allgemeinen Lebensqualität

Um die postoperativen intra-individuellen Veränderungen herauszuarbeiten, wurden die individuellen postoperativen Daten der Bypass- und der PR-Gruppe von den präoperativen Daten subtrahiert. Die Ergebnisse in der Tabelle 9 und den Abbildungen 8 und 9 stellen die intra-individuellen Unterschiede vergleichend gegenüber.

Innerhalb der Funktionsskalen zeigte sich 6 Monate postoperativ eine signifikant höhere Verbesserung der körperlichen Funktion in der Bypass-Gruppe im Gegensatz zur PR-Gruppe.

In der Patientengruppe, die sich einer palliativen Resektion unterzogen hat, zeigten sich hingegen signifikante Verbesserungen im Bereich der sozialen und der kognitiven Funktion innerhalb der ersten Tage nach dem Eingriff. Drei Monate später zeigte sich zudem eine signifikante Verbesserung der kognitiven und der emotionalen Funktion in der PR-Gruppe.

Zudem konnte anhand der allgemeinen Lebensqualität eine Erholung beider Gruppen mit allmählicher Normalisierung der Werte auf Ausgangsniveau beobachtet werden. Diese Werte können jedoch trotz ihrer Tendenz nicht als statistisch signifikant eingestuft werden. Bezüglich der Symptomskala treten in der PR-Gruppe signifikante Erhöhungen der Luftnot innerhalb der ersten Tage nach dem Eingriff sowie Übelkeit, Dyspnoe, Obstipation und Diarrhö drei Monate postoperativ im Vergleich zu der Bypass-Gruppe. Sechs Monate nach Eingriff wurde eine signifikant erhöhte Appetitlosigkeit in der Bypass-Gruppe angegeben.

	Differenz postoperativ			Differenz nach 3 Monate n			Differenz nach 6 Monaten		
	Bypass-OP	PR	p-Wert	Bypass-OP	PR	p-Wert	Bypass-OP	PR	p-Wert
Körperliche Funktion	-28 (+/-23)	-38 (+/-21)	0.15	-26 (+/-16)	-44 (+/-38)	0.56	-22 (+/-22)	0 (+/-0)	0.007
Rollenfunktion	-36 (+/-29)	-55 (+/-22)	0.14	-38 (+/-40)	-46 (+/-29)	0.93	-29 (+/-48)	-7 (+/-9)	0.18
Emotionale Funktion	-15 (+/-20)	-9 (+/-12)	0.57	-4 (+/-20)	-12 (+/-18)	0.03	-1 (+/-24)	-7 (+/-9)	0.1
Kognitive Funktion	-12 (+/-20)	-33 (+/-37)	0.04	3 (+/-28)	-20 (+/-13)	<0.000 ₁	3 (+/-33)	-7 (+/-9)	0.12
Soziale Funktion	-12 (+/-31)	-39 (+/-21)	0.002	-23 (+/-40)	-46 (+/-28)	0.28	-4 (+/-30)	-14 (+/-18)	0.6
Allgemeine Lebensqualität	-11 (+/-23)	-17 (+/-25)	0.57	-5 (+/-22)	-4 (+/-19)	0.46	3 (+/-28)	14 (+/-13)	0.36
Ermüdung	15 (+/-21)	33 (+/-33)	0.07	14 (+/-32)	28 (+/-21)	0.21	-7 (+/-26)	0 (+/-0)	0.07
Übelkeit/Erbrechen	3 (+/-35)	6 (+/-8)	0.88	-15 (+/-27)	22 (+/-30)	0.0008	-19 (+/-28)	0 (+/-0)	0.06
Schmerz	8 (+/-18)	6 (+/-16)	1	-4 (+/-33)	5 (+/-14)	0.19	-12 (+/-33)	7 (+/-9)	0.16
Dyspnoe	-3 (+/-18)	22 (+/-16)	0.000 ₇	-17 (+/-46)	19 (+/-21)	0.007	-10 (+/-30)	14 (+/-18)	0.12
Schlaflosigkeit	14 (+/-31)	22 (+/-33)	0.32	-8 (+/-34)	12 (+/-21)	0.051	-21 (+/-33)	0 (+/-0)	0.06
Appetitlosigkeit	14 (+/-27)	22 (+/-66)	0.07	-10 (+/-52)	12 (+/-48)	0.09	-39 (+/-41)	-33 (+/-0)	0.01
Obstipation	0 (+/-37)	0 (+/-0)	0.5	-27 (+/-43)	5 (+/-18)	0.01	-29 (+/-57)	0 (+/-0)	0.09
Diarrhoe	33 (+/-20)	55 (+/-45)	0.17	-25 (+/-45)	28 (+/-63)	0.02	-33 (+/-35)	-10 (+/-53)	0.3
Finanzielle Schwierigkeiten	22 (+/-26)	9 (+/-16)	0.09	-6 (+/-37)	21 (+/-43)	0.3	-11 (+/-46)	14 (+/-18)	0.65

Tab.9: Vergleich der intra-individuellen Unterschiede der Funktions- und Symptomskalen sowie der allgemeinen Lebensqualität zum Ausgangswert zwischen PR-Gruppe und Bypass-Gruppe für alle drei Zeitpunkte

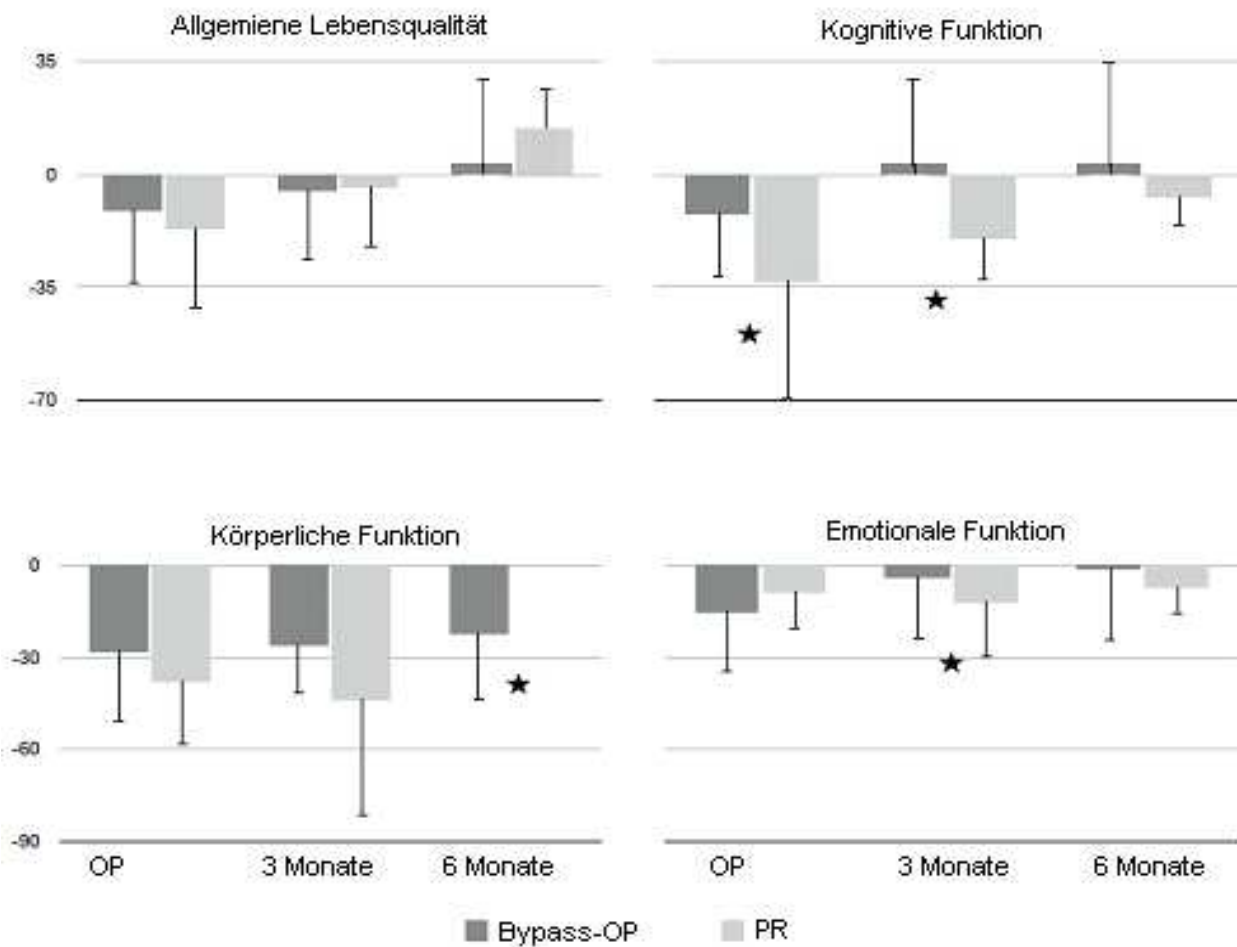


Abb.8: Vergleich intra-individueller Veränderungen der Lebensqualität in Bezug auf die Funktionsskalen und die allgemeine Lebensqualität zum Zeitpunkt der Entlassung, 3 und 6 Monate nach chirurgischem Doppel-Bypass-Verfahren und palliativer Resektion

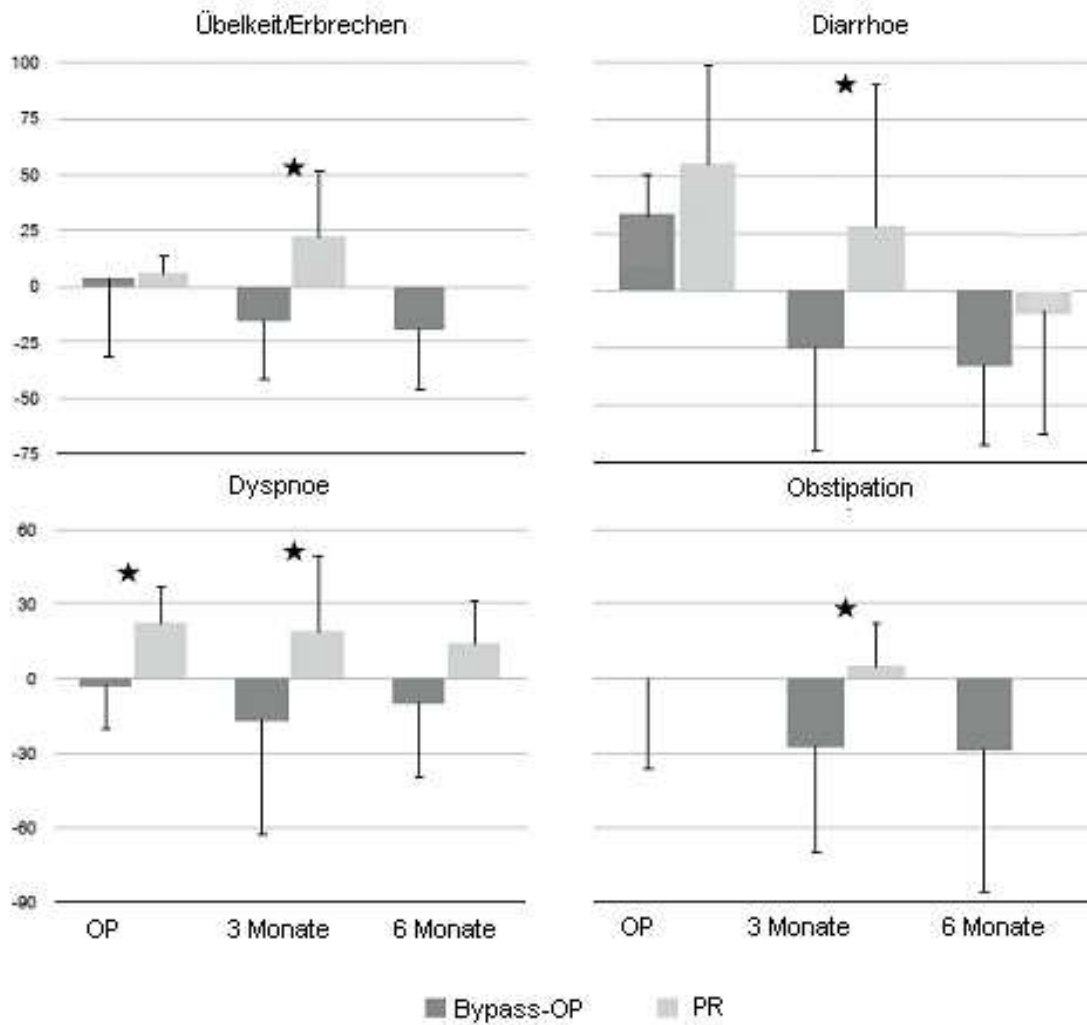


Abb.9: Vergleich intra-individueller Veränderungen der Lebensqualität in Bezug auf die Symptomskalen zum Zeitpunkt der Entlassung, 3 und 6 Monate nach chirurgischem Doppel-Bypass-Verfahren und palliativer Resektion

5. Diskussion

5.1 Einfluss auf Langzeitüberleben sowie Morbidität und Mortalität.

5.1.1. Allgemeines

Das Wissen über prognostische Faktoren beim Auftreten einer malignen Erkrankung insbesondere für das Pankreaskarzinom, das in den meisten Fällen spät diagnostiziert wird und dadurch in seiner Ausdehnung und Metastasierung oftmals weit fortgeschritten ist, kann entscheidende Hinweise für das weitere therapeutische Vorgehen geben.

Eine Operation unter kurativen Gesichtspunkten ist nur dann möglich, wenn keine Fernmetastasen vorliegen und der Tumor in seiner lokalen Ausdehnung resektabel erscheint [38]. Bei Zweidrittel der betroffenen Patienten besteht zum Zeitpunkt der Diagnose aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums nur noch die Möglichkeit eines palliativen Vorgehens. Die mittlere Überlebenszeit wird hier zwischen 4 und 6 Monaten angegeben [34, 69]. Entsprechend findet man eine 5-Jahres Überlebensrate zwischen 0% und 5% [70-71]. Durch Senkung der peri- und postoperativen Mortalität [71-73] aufgrund standardisierter Verfahren und eine verbesserte perioperative medizinische Betreuung wurden in den letzten Jahren die Grenzen der Resektabilität in Frage gestellt und auch fortgeschrittene Tumorstadien mit dem Ziel der Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität im Krankheitsverlauf reseziert. Dadurch wurden Resektionsraten bis zu 50% erreicht [71, 74].

5.1.2. Langzeitüberleben

Bedingt durch das aggressive Wachstum mit früher Infiltration in lymphatisches und perineurales Gewebe ist die Prognose des duktales Adenokarzinoms des Pankreas generell als schlecht einzustufen. Aufgrund häufig fehlender Frühsymptome befinden sich die Tumore in der Regel bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen und nicht mehr in toto resektablen Zustand. Ferner sprechen sie auf alle bis heute verfügbaren palliativen Therapieschemata nur sehr schlecht an.

Die Prognose der untersuchten Patienten bei nicht durchführbarer Resektion ist als sehr schlecht einzustufen. Das mediane Überleben im untersuchten Patientenkollektiv betrug 6 Monate. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit großen klinischen Studien, die das

mediane Überleben bei lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Karzinomen des Pankreaskopfes zwischen 5 und 9 Monaten angeben [95].

Die palliative Resektion zeigt in der eigenen Analyse hinsichtlich des Überlebens einen signifikanten Überlebensvorteil im Gegensatz zum Bypass-Verfahren mit einer deutlich erhöhten Überlebensrate nach einem Jahr. Hierzu lassen sich in der Literatur nur sehr wenige Studien finden. In vergleichbaren Studien von Schniewind et al. und Tachezy et al. konnte ein signifikant erhöhtes Langzeitüberleben der PR-Gruppe nicht beobachtet werden [32,94].

Da in dieser Studie die palliative Resektion zunächst in einer kurativen Intention durchgeführt wurde und sich erst intraoperativ herausstellte, dass der Tumor nicht in toto reseziert werden kann, kann angenommen werden, dass sich die PR-Gruppe in einem klinisch früheren Erkrankungsstadium als die Bypass-Gruppe befand. Dieses könnte eine Erklärung für den Überlebensvorteil der PR-Gruppe darstellen.

5.1.3. Morbidität und Mortalität

In der Literatur wird die postoperative Mortalität nach Pankreaskopfresektion Mitte der achtziger Jahre mit bis zu 30 % angegeben [26]. Publikationen der letzten 20 Jahre weisen einen Rückgang der postoperativen Mortalitätsrate auf unter 5% aus [75]. Die präoperative Einschätzung der Resektabilität des Tumors, die Wahl des operativen Verfahrens, die Erfahrung des Operateurs und Fortschritte im Bereich des perioperativen Managements werden als entscheidende prognostische Faktoren gewertet. Ferner wird die Erfahrung der operierenden Einrichtungen sowohl hinsichtlich der Pankreaskopfresektion selbst, als auch hinsichtlich der weiteren medizinischen perioperativen Versorgung in der Literatur bezüglich der erreichten Ergebnisqualität als wesentlich erachtet. So hat die Fallzahl der pro Jahr operierten Patienten einen eindeutigen Einfluss auf die Mortalitätsrate [76-77]. Für die chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms wird in den Therapieleitlinien der Fachgesellschaften eine postoperative Mortalitätsrate von < 5 % als eine Grenze für die behandelnden chirurgischen Zentren gefordert. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine postoperative Mortalität von 4,5 % in der PR-Gruppe und 3,9 % in der Bypass-Gruppe ermittelt. Sie liegt somit im Bereich der oben genannten aktuellen publizierten Daten, wobei kritisch angemerkt werden muss, dass in einigen Studien die postoperative Mortalität als ein 30-Tage-Intervall interpretiert wurde, so dass die „reale“ postoperative Mortalität unterschätzt bzw. zu positiv dargestellt wurde.

Die postoperative Morbidität variiert in spezialisierten Zentren zwischen 18% und 54%. Im gesamten untersuchten Patientenkollektiv konnte eine Morbiditätsrate von 46,5%, in der Bypass-Gruppe 44,1% und 54,5% in der PR-Gruppe ermittelt werden. Somit liegt das Ergebnis in einem mit anderen Zentren vergleichbaren Bereich [98]. Die erhöhte Komplikationsrate in der PR-Gruppe ist jedoch nicht signifikant erhöht.

Die Magenentleerungsstörung bzw. die verzögerte Darmpassage ist eine der häufigsten Komplikationen nach Pankreasresektion mit einer Inzidenz von 19–57% [96]. Sie trat jedoch als häufigste Komplikation in der Bypass-Gruppe in 15,6% der Fälle auf. Die zweithäufigste Komplikation in der Bypass-Gruppe war die Gallefistel mit 10,6%. Beim Vorliegen einer Magenentleerungsstörung sollte eine Diagnostik zum Ausschluss einer möglichen Ursache erfolgen (z. B. intraabdomineller Verhalt, Anastomosenproblematik), die weitere Therapie erfolgt dann je nach Befund entweder kausal oder symptomatisch.

Eine Pankreasfistel trat in 9% der PR-Gruppe als häufigste Komplikation auf. Die wesentliche Ursache für postoperative Komplikationen nach palliativer Resektion stellt die Rekonstruktion des Pankreasrestes dar, die insbesondere bei weichem Pankreas technisch anspruchsvoll ist und zu Komplikationen führen kann. Somit unterstreichen die Resultate die Feststellung, dass die Erstellung der Pankreatikojejunostomie einen wesentlichen Faktor der Operation darstellt [78]. Trotz der hohen Brisanz, die die Integrität dieser Anastomose für den Erfolg der Operation hat, haben publizierte Analysen verschiedener Nahttechniken bzw. die Modifikation hin zu einer Pankreatiko-Gastrostomie keine eindeutig überlegene Technik herausarbeiten können [79-80]. In dem hier analysierten Patientengut kamen verschiedene Nahttechniken der Pankreatikojejunostomie zum Einsatz, ohne dass in der retrospektiven Analyse Unterschiede zwischen den einzelnen Techniken nachgewiesen werden konnten.

Eine mögliche Definition der Komplikationen nach Pankreaschirurgie wurde kürzlich von De Oliveira et al. veröffentlicht. In ihrer Studie lag die Gesamtkomplikationsrate bei 58%, wovon 3% schwerwiegende Komplikationen waren [97].

5.2. Bedeutung Tumor-assoziiierter Faktoren auf das operative Langzeitergebnis

5.2.1. Tumorstadium

Ein prognostisch relevantes Diagnosestadium stellt das Tumorstadium dar. Lokalisierte Stadien zeigen im Vergleich zu den lokal fortgeschrittenen Tumorstadien nach Resektion einen signifikanten Langzeitüberlebensvorteil auf. So betrug die 1-Jahr Überlebensrate bei lokalisiertem Tumorwachstum der UICC Tumorstadien IIA und IIB 43,8% im Vergleich zu 22,5% bei fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV. Bei dieser Betrachtung muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den lokalisierten Tumorstadien um Patienten handelt, die trotz technischer Resektabilität, entweder nur inkomplett reseziert wurden oder auf Grund von erheblichen Co-Morbiditäten nur im Sinne eines Bypassverfahrens behandelt wurden. Aus diesem Grund fallen die ermittelten Überlebensraten im Vergleich zu publizierten Ergebnissen entsprechender Zentren schlechter aus [81].

Dies unterstreicht den hohen Bedarf an wirksamen adjuvanten bzw. palliativen Therapiekonzepten, die zu einer Verbesserung der Prognose beitragen können. Große randomisierte Studien weisen nach, dass eine adjuvante Chemotherapie z.B. mit 5-Floururacil oder Gemcitabin diese Ergebnisse eindeutig verbessern können [52-53].

5.2.2. Tumorzelldifferenzierung

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Differenzierung der Tumorzellen ein signifikant prognostisches Kriterium hinsichtlich der Langzeitprognose darstellt. Die 1-Jahres Überlebensrate für Patienten mit gut differenzierten Tumoren betrug 66,7 % im Vergleich zu 42,4 % bei Patienten mit einem mäßig differenzierten Tumor und 23,8% bei wenig differenziertem Tumor. Die 5 Jahre-Überlebensraten für gut differenzierte Tumore lagen bei 5,6% und für mäßig differenzierte Tumore bei 1%. Auch für die Tumorzelldifferenzierung sind die Ergebnisse vergleichbar mit publizierten Ergebnissen anderer Autoren [75, 82]. Somit legen die Ergebnisse nahe, nicht nur das Tumorstadium als Indikator für eine möglich adjuvante Therapie heranzuziehen. Sie unterstreichen die Notwendigkeit, auch der Differenzierung der Tumore Beachtung zu schenken.

5.4. Der Einfluss des Alters auf das Langzeitüberleben

Die von uns untersuchte Gruppe von insgesamt 85 Patienten setzte sich zu 46 % aus Frauen und 52 % aus Männern, mit einem medianen Alter von 65,6 Jahren, zusammen. Die Geschlechterverteilung und das Alter entsprechen der Zusammensetzung vergleichbarer Studien [83-84]. Hinsichtlich des Überlebens konnte bei beiden Geschlechtern kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden. Auch in der Literatur gab es hierfür keine Indizien [85-87]. Im Vergleich der Altersgruppen zeigten die Unter-Sechzigjährigen, die Über-Fünfundsiebzigjährigen und der dazwischen liegende Bereich keine signifikanten Unterschiede auf. Hierbei ist hinsichtlich des Prognoseparameters Alter ein Vergleich mit anderen Studien schwierig, da die Altersgrenzen zur Gruppenaufteilung unterschiedlich definiert wurden. So zeigten sich bei vergleichbaren Studien, die die Altersgrenze auf 65 festlegten, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Langzeitüberleben [85, 88].

5.5 Lebensqualität

Nur wenige Studien befassen sich mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach palliativ-chirurgischer Behandlung beim Pankreaskarzinom [49, 89]. Ein direkter Vergleich der Lebensqualität zwischen PR und Bypass-OP wurde bisher nur vereinzelt publiziert [32, 94]. Darüber hinaus gibt es in der Literatur keinen Konsens über einen Standard zur Untersuchung der Lebensqualität. Neben der Anwendung eines standardisierten Fragebogens wie den EORTC QLQ-C30, messen einige Autoren die Lebensqualität anhand der Morbidität, der Anzahl der Re-Interventionen und der Wiederaufnahmeraten. Diese behandeln leider nur einen kleinen Ausschnitt des Konstrukts Lebensqualität. In einer vergleichenden Studie von Kuhlmann et al. stellen sich nahezu identische Wiederaufnahmeraten in der PR- und der Bypass-Gruppe dar. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass die Lebensqualität beider Gruppen hinsichtlich einer Palliation gleichwertig zu sein scheint [90].

Andere Studien verglichen die kurative Resektion mit der Bypass-Operation bei irresektablen Pankreaskarzinom oder Einzel- mit Doppel-Bypass-Verfahren in inhomogenen Gruppen [49], während eine polnische Gruppe die Lebensqualität nach Bypass-OP bei 17 Patienten versus palliative Resektion bei 26 Patienten publizierte. Diese Studie schließt Patientendaten bis zum Jahr 2004 ein und wurde ebenfalls mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen durchgeführt [91]. In dieser Studie fanden Kostro et al.

einen Anstieg der emotionalen und der körperlichen Funktion nach palliativer Resektion und eine Verschlechterung nach Bypass-OP mit vermehrt auftretenden gastro-intestinalen Komplikationen. Die Gruppe schlussfolgert die PR, sofern technisch möglich, dem palliativen Bypassverfahren vorzuziehen.

Die Auswertung der Lebensqualitätsergebnisse der vorliegenden Studie weist jedoch in eine gegensätzliche Richtung. Der große Unterschied in der aktuellen Studie verglichen zu ähnlichen Studiendesigns ist die Analyse der Skalenwerte zu den Ausgangswerten, die zu verschiedenen Zeitpunkten nach OP mit dem Ziel einer Fokussierung auf die intra-individuellen Veränderungen der Lebensqualität durchgeführt wurden. Somit konnten postoperativ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit einer stärkeren und früheren Abnahme der kognitiven und sozialen Funktionalität gemessen werden. Ebenfalls konnte ein erhöhter Anstieg der emotionalen und kognitiven Funktion in der PR-Gruppe nach 3 Monaten gezeigt werden. Eine Erklärung für die frühe Verschlechterung der Funktionalität nach palliativer Resektion könnte die Tatsache sein, dass die Patienten nicht über die palliative Situation die Erkrankung aufgeklärt waren wie vergleichsweise vor einer Bypass-OP. Hierdurch wird verständlich, dass sie nach dem Eingriff zunächst Zeit benötigten und somit die neue Lebenssituation, nämlich einen Residual-Tumor in sich zu tragen, zunächst sowohl verkraften als auch akzeptieren mussten. Die Bypass-Gruppe hingegen zeigt präoperativ signifikant höhere Werte in fast allen Bereichen der Symptomskalen und könnte so das weit fortgeschrittene Stadium der Erkrankung widerspiegeln.

Nach operativer Versorgung im Sinne des Doppel-Bypass-Verfahrens kam es zu einer Verbesserung der genannten Symptome, während in der PR-Gruppe ein Anstieg von Übelkeit, Dyspnoe, Diarrhö und Obstipation zu verzeichnen war. Die Normalisierung der Symptome auf fast Ausgangsnivea in beiden Gruppen könnte an einem „response-shift“ liegen.

Dieses Phänomen beschreibt eine der möglichen Fehlerquellen in der Messung der Lebensqualität, die durch die veränderte Einschätzung der gegenwärtigen Lebensqualität eintritt und sich nicht allein auf eine Verbesserung des postoperativen Zustands zurückführen lässt [92-93].

6. Zusammenfassung

Jährlich erkranken in Deutschland über 12.000 Patienten an einem Pankreaskarzinom. Vergleichbar hoch ist die Anzahl der Patienten, die an dieser Erkrankung versterben. Somit gehört das Pankreaskarzinom zu der vierthäufigsten krebsbedingten Todesursache. Eine komplette chirurgische Resektion des duktaalen Adenokarzinoms, sofern möglich, stellt die einzige Möglichkeit dar, ein Langzeitüberleben der Patienten zu erreichen. Da dies in den meisten Fällen nicht möglich ist, müssen die zur Verfügung stehenden palliativen Verfahren im Hinblick auf die Lebensqualität sorgfältig und individuell ausgewählt werden.

Insgesamt 191 Patienten, die im Zeitraum von Januar 1998 bis September 2009 an der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Schleswig Holstein, Campus Kiel aufgrund eines Adenokarzinoms des Pankreaskopfes behandelt wurden, sind hinsichtlich des Langzeitüberlebens und der perioperativen Morbidität und Mortalität in dieser Arbeit untersucht worden. Aus dem Gesamtkollektiv $n=191$ wurden 92 Patienten kurativ und 99 Patienten im Sinne einer Palliation operativ versorgt. Hierbei wurden 77 der palliativ versorgten Patienten, die an einem lokal irresektablen Karzinom bzw. einem metastasierten Pankreaskarzinom erkrankten mit Hilfe eines doppelten Bypasses palliativ durch Anlage einer biliodigestiven Anastomose und einer Gastroenterostomie versorgt. Bei 22 dieser Patienten konnte lediglich eine R1 oder R2-Situation erreicht werden. 114 Patienten erhielten eine klassische Whipple'sche Operation (partielle Pankreatikoduodenektomie) bzw. eine pylorus-erhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie, wobei bei in 92 der Fälle eine R0- Situation erzielt werden konnte.

Hinsichtlich des Langzeitüberlebens zeigt die palliative Resektion einen signifikanten Überlebensvorteil zur Bypass-OP. Es zeigte sich erwartungsgemäß ein signifikanter Langzeitüberlebensvorteil bei frühen Tumorstadien mit lokalisiertem Tumorwachstum im Vergleich zu fortgeschrittenen Tumorstadien. So reduziert sich nach Resektion bei den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV nach UICC die 1-Jahr Überlebensrate auf 22,5% im Gegensatz zu 43,8% bei Resektion in den Tumorstadien IIA und IIB. Neben dem Tumorstadium stellt auch die Tumorzelldifferenzierung signifikante prognostische Kriterien hinsichtlich der Langzeitprognose dar. Anhand der Komplikationsraten zeigte sich die Morbidität und Mortalität bei palliativer Resektion erhöht, unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Bei der Analyse der Lebensqualitätsdaten konnte gezeigt werden, dass es nach palliativer Resektion in Bezug auf die Funktions- und die Symptomskalen in der frühen postoperativen Phase zu einer vermehrten Beeinträchtigung der Patienten im Vergleich zu der Bypass Gruppe kam. Im Gegensatz hierzu wurde in der Bypass-Gruppe eine deutliche Verbesserung der präoperativen Symptome angegeben. In beiden Gruppen konnte nach einiger Zeit eine nahezu vollkommene Regeneration auf das präoperativ gemessene Ausgangsniveau angegeben werden.

Die erhobenen Lebensqualitätsdaten nach palliativer Resektion weisen darauf hin, dass durch eine chirurgische Intervention bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eine Mehrbelastung für die Patienten darstellen kann, indem es zu einer Einschränkung der postoperativen Lebensqualität kommt. Dem steht eine signifikante Verlängerung des Überlebens nach palliativer Resektion gegenüber.

Schlussfolgernd erscheint das chirurgische Bypass-Verfahren sinnvoll, wenn die Resektion des Tumors technisch unerreichbar erscheint und somit die Erhaltung der Lebensqualität sowie niedrige Morbidität und Mortalität im Vordergrund stehen. Dennoch kann der umfangreichere Eingriff einer palliativen Resektion, wenn sie sicher durchführbar ist, unter prognostischen Gesichtspunkten bei vergleichbaren Komplikationsraten gerechtfertigt sein.

7. Literaturverzeichnis

1. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst.* Dec 3 2008;100(23):1672-1694.
2. Bruns C, Diebold J, Heinemann V, Wilkowski R, Wagner A, Schmid R. *Karzinome des exokrinen Pankreas und der periampullären Region.* Vol 7.2006.
3. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2003 – 2004, Häufigkeiten und Trends 2008:38-41. Located at: Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
4. Lockhart AC, Mace LR, Jordan DB. Treatment for Pancreatic Cancer: Current Therapy and Continued Progress. *Gastroenterology.* 2005;128(6):1642-1654.
5. Chowdhury P, MacLeod S, Kodetthor B, PL R. Pathophysiological effects of nicotine on the pancreas: an update. *Experimental Biology and Medicine.* 2002;227(7):445-454.
6. Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita B, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case control study of the search programme of the IARC. *Int J Cancer.* Jul 3 1996;67(1):63-71.
7. Schlosser W, Schoenberg MH, Rhein E, Siech M, Gansauge F, Beger HG. [Pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis with inflammatory tumor of the head of the pancreas]. *Z Gastroenterol.* Jan 1996;34(1):3-8.
8. Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Berrington de Gonzalez A., Barzi F., M. W. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British Journal Cancer.* 2005;92(11):2076-2083.
9. Evans JP, Burke W, Chen R, et al. Familial pancreatic adenocarcinoma: association with diabetes and early molecular diagnosis. *J Med Genet.* May 1995;32(5):330-335.
10. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* Mar 2001;7(3):738-744.
11. Goggins M, Schutte M, Lu J, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res.* Dec 1 1996;56(23):5360-5364.
12. Hall Pde L, Wilentz RE, de Klerk W, Bornman PP. Premalignant conditions of the pancreas. *Pathology.* Dec 2002;34(6):504-517.
13. Bohmig M, Rosewicz S. [Pancreatic carcinoma]. *Z Gastroenterol.* Mar 2004;42(3):261-268.
14. Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer: state-of-the-art care. *CA Cancer J Clin.* Jul-Aug 2000;50(4):241-268.
15. Ryu B, Jones J, Hollingsworth MA, Hruban RH, Kern SE. Invasion-specific genes in malignancy: serial analysis of gene expression comparisons of primary and passaged cancers. *Cancer Res.* Mar 1 2001;61(5):1833-1838.
16. Hartel M, Di Mola FF, Gardini A, et al. Desmoplastic reaction influences pancreatic cancer growth behavior. *World J Surg.* Aug 2004;28(8):818-825.
17. Miyamoto H, Murakami T, Tsuchida K, Sugino H, Miyake H, Tashiro S. Tumor-stroma interaction of human pancreatic cancer: acquired resistance to anticancer drugs and proliferation regulation is dependent on extracellular matrix proteins. *Pancreas.* Jan 2004;28(1):38-44.
18. Tomioka D, Maehara N, Kuba K, et al. Inhibition of growth, invasion, and metastasis of human pancreatic carcinoma cells by NK4 in an orthotopic mouse model. *Cancer Res.* Oct 15 2001;61(20):7518-7524.
19. Schneider G, Schmid RM. [Pathogenesis of the ductal pancreatic adenocarcinoma: implications for future therapies?]. *Internist (Berl).* Feb 2005;46(2):157-165.

20. Schneider G, Siveke JT, Eckel F, Schmid RM. Pancreatic cancer: basic and clinical aspects. *Gastroenterology*. May 2005;128(6):1606-1625.
21. Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, Larry L, Cleary KR, Chiao PJ. The nuclear factor-kappa B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res*. Jan 1999;5(1):119-127.
22. Muerkoster S, Arlt A, Sipos B, et al. Increased expression of the E3-ubiquitin ligase receptor subunit betaTRCP1 relates to constitutive nuclear factor-kappaB activation and chemoresistance in pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res*. Feb 15 2005;65(4):1316-1324.
23. Arlt A, Vorndamm J, Breitenbroich M, et al. Inhibition of NF-kappaB sensitizes human pancreatic carcinoma cells to apoptosis induced by etoposide (VP16) or doxorubicin. *Oncogene*. Feb 15 2001;20(7):859-868.
24. Kuvshinoff BW, Bryer MP. Treatment of resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Control*. Sep-Oct 2000;7(5):428-436.
25. Hedberg M, Borgstrom A, Genell S, Janzon L. Survival following pancreatic carcinoma: a follow-up study of all cases recorded in Malmo, Sweden, 1977-1991. *Br J Surg*. Dec 1998;85(12):1641-1644.
26. Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg*. Jan 1995;82(1):111-115.
27. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*. Jul 1999;189(1):1-7.
28. Del Frate C, Zanardi R, Morteale K, Ros PR. Advances in imaging for pancreatic disease. *Curr Gastroenterol Rep*. Apr 2002;4(2):140-148.
29. Protiva P, Sahai AV, Agarwal B. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic neoplasms. *Int J Gastrointest Cancer*. 2001;30(1-2):33-45.
30. Ridwelski K, Meyer F, Ebert M, Malferttheiner P, Lippert H. Prognostic parameters determining survival in pancreatic carcinoma and, in particular, after palliative treatment. *Dig Dis*. 2001;19(1):85-92.
31. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. May 2004;91(5):586-594.
32. Schniewind B, Bestmann B, Henne-Bruns D, Faendrich F, Kremer B, Kuechler T. Quality of life after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg*. Sep 2006;93(9):1099-1107.
33. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. Jan 1993;165(1):68-72; discussion 72-63.
34. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. Jun 1997;15(6):2403-2413.
35. Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, Conlon K. Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg*. Aug 2004;240(2):293-298.
36. Hopt UT. [Pancreas carcinoma--surgical therapy]. *Praxis (Bern 1994)*. Jun 1 2005;94(22):937-942.
37. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med*. Feb 13 1992;326(7):455-465.
38. Friess H, Kleeff J, Fischer L, Muller M, Buchler MW. [Surgical standard therapy for cancer of the pancreas]. *Chirurg*. Mar 2003;74(3):183-190.
39. Kraft D. *Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/*

intravenös appliziertem Gemcitabine [Dissertation]. Frankfurt am Main, Johann-Wolfgang Goethe Universität; 2002.

40. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, et al. [S3-Guidelines "Exocrine pancreatic cancer" 2007]. *Z Gastroenterol.* Jun 2007;45(6):487-523.
41. Burris HA, 3rd. Recent updates on the role of chemotherapy in pancreatic cancer. *Semin Oncol.* Aug 2005;32(4 Suppl 6):S1-3.
42. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* Jun 1 2007;25(16):2212-2217.
43. Tan AR, Moore DF, Hidalgo M, et al. Pharmacokinetics of cetuximab after administration of escalating single dosing and weekly fixed dosing in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res.* Nov 1 2006;12(21):6517-6522.
44. Li D, Abbruzzese JL. New Strategies in Pancreatic Cancer: Emerging Epidemiological and Therapeutic Concepts. *Clin Cancer Res.* Jul 20 2010.
45. Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc.* Jan 1998;47(1):1-7.
46. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet.* Dec 17 1994;344(8938):1655-1660.
47. Nuzzo G, Clemente G, Cadeddu F, Giovannini I. Palliation of unresectable periampullary neoplasms. "surgical" versus "non-surgical" approach. *Hepatogastroenterology.* Sep-Oct 2004;51(59):1282-1285.
48. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg.* Sep 1999;230(3):322-328; discussion 328-330.
49. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg.* Dec 2003;238(6):894-902; discussion 902-895.
50. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer.* Oct 15 1981;48(8):1705-1710.
51. Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, et al. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res.* Jul 15 1990;50(14):4417-4422.
52. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* Jan 17 2007;297(3):267-277.
53. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* Mar 18 2004;350(12):1200-1210.
54. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* Nov 10 2001;358(9293):1576-1585.
55. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* Jul 20 2008;26(21):3487-3495.

56. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA*. Mar 5 2008;299(9):1019-1026.
57. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. Jul 20 2008;26(21):3496-3502.
58. Flechtner H. [Quality of life in oncological studies]. *Onkologie*. Sep 2001;24 Suppl 5:22-27.
59. Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol*. Apr 1995;22(2 Suppl 3):73-81.
60. Constitution of the World Health Organization-Basic Document. 2006;Forty-fifth edition. Available at: http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf.
61. Faivre J, Forman D, Esteve J, Obradovic M, Sant M. Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer and biliary tract cancer in Europe. *Eur J Cancer*. Dec 1 1998;34(14):2184-2190.
62. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. Jun 1992;30(6):473-483.
63. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. Mar 3 1993;85(5):365-376.
64. Aaronson NK. Quality of life research in cancer clinical trials: a need for common rules and language. *Oncology (Williston Park)*. May 1990;4(5):59-66; discussion 70.
65. Meier D. [Assessment of the quality of life]. *Ther Umsch*. Jun 1997;54(6):321-325.
66. Butturini G, Daskalaki D, Molinari E, Scopelliti F, Casarotto A, Bassi C. Pancreatic fistula: definition and current problems. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(3):247-251.
67. Pearce NJ, Sanson-Fisher R, Campbell HS. Measuring quality of life in cancer survivors: a methodological review of existing scales. *Psychooncology*. Jul 2008;17(7):629-640.
68. Grahmann PR, Crockett AJ. [Self assessment quality of life and lung diseases (SAQOL in patients with pulmonary carcinoma: influence to survival and impact of chronic obstructive pulmonary disease)]. *Pneumologie*. Jul 2005;59(7):446-455.
69. Burris H, Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*. Jan 1997;33 Suppl 1:S18-22.
70. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*. Jan-Feb 1998;48(1):6-29.
71. Ridwelski K, Meyer F, Schmidt U, Lippert H. [Results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after R0-resection]. *Zentralbl Chir*. Aug 2005;130(4):353-361.
72. Buchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'Graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg*. Jul 2000;87(7):883-889.
73. Jarufe NP, Coldham C, Mayer AD, Mirza DF, Buckels JA, Bramhall SR. Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. *Dig Surg*. 2004;21(3):202-209.
74. Schramm H, Theilig K, Schmidt S, Arnold F. [Late results after operative treatment of biliopancreatic cancer]. *Zentralbl Chir*. May 2003;128(5):401-405.
75. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg*. Sep 2002;236(3):355-366; discussion 366-358.
76. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA*. Nov 25 1998;280(20):1747-1751.

77. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, Sharp SM, Warshaw AL, Fisher ES. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. Mar 1999;125(3):250-256.
78. Schlitt HJ, Schmidt U, Simunec D, et al. Morbidity and mortality associated with pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. Oct 2002;89(10):1245-1251.
79. Tewari M, Hazrah P, Kumar V, Shukla HS. Options of restorative pancreaticoenteric anastomosis following pancreaticoduodenectomy: A review. *Surg Oncol*. Feb 19 2009.
80. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg*. Mar 2007;94(3):265-273.
81. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. Nov 2006;10(9):1199-1210; discussion 1210-1191.
82. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. Jul 2006;244(1):10-15.
83. Gebhardt C, Kohler J, Jurowich C. [Carcinoma of the pancreas head, papilla Vateri, and cystadenocarcinoma--different biologic entities and different results]. *Zentralbl Chir*. May 2003;128(5):396-400.
84. Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H, Pichlmayr R. [Multivariate analysis of prognostic factors after resection of ductal pancreatic carcinomas]. *Langenbecks Arch Chir*. 1995;380(3):133-138.
85. Benassai G, Mastrorilli M, Quarto G, Cappiello A, Giani U, Mosella G. Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital*. May-Jun 2000;52(3):263-270.
86. Magistrelli P, Antinori A, Crucitti A, et al. [Surgical resection of pancreatic cancer]. *Tumori*. Jan-Feb 1999;85(1 Suppl 1):S22-26.
87. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg*. Jul 1999;65(7):618-623; discussion 623-614.
88. Talar-Wojnarowska R, Gasiorowska A, Strzelczyk J, Janiak A, Malecka-Panas E. Prognostic factors in the operative and palliative treatment of pancreatic cancer. *Neoplasma*. 2003;50(5):383-387.
89. Nieveen van Dijkum EJ, Kuhlmann KF, Terwee CB, Obertop H, de Haes JC, Gouma DJ. Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma. *Br J Surg*. Apr 2005;92(4):471-477.
90. Kuhlmann K, de Castro S, van Heek T, et al. Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer. *Surgery*. Feb 2006;139(2):188-196.
91. Kostro J, Sledzinski Z. Quality of life after surgical treatment of pancreatic cancer. *Acta Chir Belg*. Nov-Dec 2008;108(6):679-684.
92. G uthlin C. Response Shift: alte Probleme der Ver nderungsmessung, neu angewendet auf gesundheitsbezogene Lebensqualit t Vol Volume 13, Nummer 04/2004: AKA Verlag - Zeitschrift f r Medizinische Psychologie; 2004:165-174.
93. Sprangers MA, Van Dam FS, Broersen J, et al. Revealing response shift in longitudinal research on fatigue--the use of the thentest approach. *Acta Oncol*. 1999;38(6):709-718.
94. Tachezy M, Bockhorn M, Gebauer F, Vashist YK, Kaifi JT, Izbicki JR. Bypass Surgery Versus Intentionally Incomplete Resection in Palliation of Pancreatic Cancer: Is Resection the Lesser Evil? *J Gastrointest Surg*. Feb 26 2011.
95. H user N, Michalski CW, Schuster T, Friess H, Kleeff J. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *British Journal of Surgery*. 2009;96(7):711-719.

96. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. Nov 2007;142(5):761-768.
97. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. Dec 2006;244(6):931-937; discussion 937-939.
98. Buchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'Graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg*. Dec 2003;138(12):1310-1314; discussion 1315.

8. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Dr. med. Bodo Schniewind danken, welcher mir die Arbeit an diesem Thema ermöglicht hat. Er stand mir als überaus freundlicher, kompetenter und sehr geduldiger Betreuer mit Rat und Tat zur Seite.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank an Herrn Prof. Dr. Dr. D. Bröring und Prof. Dr. med. T. Becker. Durch die ideelle Unterstützung und die Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens an der Klinik für Allgemeinchirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel konnte diese Dissertation erst realisiert werden.

Ebenfalls gilt größter Dank den vielen Patienten für die Überlassung ihrer Daten zu Forschungszwecken und den niedergelassenen Ärzten für die Unterstützung bei der Komplettierung der Nachsorgedaten.

Bedanken möchte ich mich ganz besonders bei meinem langjährigen Studienfreund Herrn Dr. med. Jan H. Hansen für die Einarbeitung in die Statistik.

Widmen möchte ich diese Dissertation meiner Familie, meinen Eltern Stefania und Heinrich Nier und meinem Bruder Robert Nier. Sie haben mir während der gesamten Studienzzeit sehr viel Kraft geschenkt und in schwierigen Situationen liebevoll zur Seite gestanden. Ihnen gehört ganz besonderer Dank.

9. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoracil
Abb.	Abbildung
BSC	Best supportive care
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Gy	Gray
PR	Palliative Resektion
PTCD	Perkutane transhepatische Choledochus-Drainage
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
UICC	Union International Contre le Cancer
Vergr.	Vergrößerung

10. Anhang

Der EORTC-Fragebogen

EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Tragen Sie hier bitte Ihre PatID ein: Ihr Geburtsdatum (dd/mm/jj):

Heutiges Datum (dd/mm/jj):

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen schweren Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

6.	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7.	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8.	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9.	Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10.	Mußten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11..	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12.	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4

14.	War Ihnen übel?	1	2	3	4
15.	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
--	-----------------	-------	-------	------

16.	Hatten Sie Verstopfung	1	2	3	4
17.	Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18.	Waren Sie müde?	1	2	3	4
19.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder Fernsehen?	1	2	3	4
21.	Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22.	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23.	Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24.	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft!

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Wochen einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7

Sehr schlecht ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7

Sehr schlecht ausgezeichnet

11. Lebenslauf

geboren am 21.07.1979 in Hindenburg, Polen

Ausbildung

2003 - 2010	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
03/2006	Erstes Staatsexamen an der CAU zu Kiel
05/2010	Zweites Staatsexamen an der CAU zu Kiel
06/2010	Approbation als Arzt

Praktisches Jahr

02/09 - 06/09	Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus Innere, Rendsburg
06/09 - 10/09	Dermatologie, Universitätsklinikum, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
10/09 - 01/10	Chirurgie, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Arbeitserfahrung

10/2010 - 01/2011	Assistenzarzt, Schön Klinik Neustadt, Klinik für Wirbelsäulenchirurgie mit Skoliosezentrum unter der Leitung von Prof. Dr. Halm
04/2011 - 05/2012	Assistenzarzt, Pneumologie und Kardiologie, Ostseeklinik Schönberg-Holm unter der Leitung von Dr. Buhr-Schinner und Dr. Morschheuser

Veröffentlichungen

J. Walter, A. Nier, T. Schulte, J.H. Egberts, T. Küchler, D.C. Bröring, B. Schniewind, Lebensqualität nach palliativer Chirurgie des fortgeschrittenen Pankreaskopfkarcinoms: Bypasschirurgie versus Pankreatikoduodenektomie, 34. Symposium, Pankreas-Erkrankungen 1909-2009, 100 Jahre Pankreaschirurgie in Deutschland, Berlin

J. Walter, A. Nier, T. Schulte, J.H. Egberts, T. Küchler, D.C. Bröring, B. Schniewind, Quality of Life after Palliative Surgery for Advanced Ductal Adenocarcinoma of the Pancreatic Head, 9th. World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, April 18 - 22, 2010 - Buenos Aires, Argentina

J. Walter, A. Nier, T. Schulte, J.H. Egberts, T. Küchler, D.C. Bröring, B. Schniewind, Partial Pancreaticoduodenectomy Impairs the Quality of Life Compared to Bypass Surgery in Advanced Adenocarcinoma of the Pancreatic Head, *European Journal of Surgical Oncology*

13. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass diese Dissertation nach Inhalt und Form meine eigene Arbeit ist. Sie hat weder ganz noch zum Teil an einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen. Sie wurde noch nicht veröffentlicht. Dies ist mein erster Promotionsversuch.

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen benutzt habe.

Kiel, den 08.05.2012

Artur Nier