

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Die ambulante und stationäre Diagnostik von Pankreas-, Papillen-
und distalen Gallengangskarzinomen:
Eine retrospektive Studie**

Christof Moser

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines**

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. V. H. Schusdziarra

2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

**Die Dissertation wurde am 20. 10. 2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04. 02. 2004 angenommen.**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
2. Material und Methoden.....	5
2.1. Betrachtungszeitraum und Patientenkollektiv	
2.2. Statistische Auswertung	
2.3. Auswertungsbogen und Definitionen	
3. Ergebnisse.....	11
3.1. Basisdaten	
3.2. Symptomatik	
3.3. Auswärtige Diagnostik	
3.4. Diagnostik im Klinikum rechts der Isar	
3.5. Aussagekraft der gemachten Untersuchungen	
3.6. Diagnosen und Verdachtsdiagnosen	
3.7. Therapie	
3.8. Weiterer Verlauf	
4. Diskussion.....	42
A. Einleitende Diskussion	
A.1. Erscheinungsbild des Pankreaskarzinoms	
A.2. Diagnostik und Staging	
A.3. Therapie	
B. Spezielle Diskussion der Ergebnisse	
B.1. Epidemiologie und Symptomatik	
B.2. Diagnostik	
B.3. Therapie	
5. Zusammenfassung.....	71
6. Literaturverzeichnis.....	73
7. Anhang.....	79
7.1. Danksagung	
7.2. Lebenslauf	

1. Einleitung

Das Gesundheitssystem in der Bundesrepublik Deutschland steht in einem nicht ganz freiwilligen Umbruch. Die Kosten für die Diagnostik und Therapie haben ein nie da gewesenes Ausmaß erreicht. Verschiedenste Stellen und Kommissionen versuchen neue Strategien und Pläne für eine bessere Effizienz der Krankenversorgung zu finden.

Einen wesentlichen Anteil an diesen Kosten und einen hohen Stellenwert in der Bevölkerung haben die gefürchteten, und sehr oft nicht heilbaren, bösartigen Tumorerkrankungen. In dieser Gruppe nimmt das Pankreaskarzinom als fast regelhaft tödlich verlaufende Krankheit einen besonderen Stellenwert ein.

Die Diagnosestellung dieser Tumoren in einem Frühstadium ist selten. Der überwiegende Teil von ca. 80% wird erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt. Hauptgrund hierfür sind die typischerweise uncharakteristischen Symptome wie unspezifische abdominale Schmerzen, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und andere, die einzeln, in Kombination miteinander oder gar nicht auftreten müssen [11].

Ein weiteres Problem stellt die Bestätigung eines eventuellen Tumorverdachtes dar. Die anatomische Situation der Bauchspeicheldrüse hinter anderen Organen (Magen, Gallenblase, Leber und Milz) im Retroperitoneum macht die Sicherung eines frühen Befundes oft nicht möglich. Eine einfache und verlässliche Screeningmethode zum frühen Tumornachweis gibt es nicht und ist aktuell nicht in Aussicht.

Aufgrund der oben genannten Probleme bietet nur ein geringer Prozentsatz die Voraussetzungen für eine Operation und damit Chance auf eine R0 Resektion und „Heilung“ [65]. Methode der Wahl für die am häufigsten im Pankreaskopf lokalisierten Tumoren ist die Operation nach Whipple mit einer Entfernung des Duodenums, des Pankreaskopfes, der Gallenblase und Teilen des Magens. Für Tumoren des Pankreasschwanzes ist eine Pankreaslinksresektion vorgesehen mit Entfernung des Pankreaskörpers und -schwanzes sowie der Milz. Bei übergreifenden Tumoren oder Tumoren des Pankreaskörpers bleibt die totale Pankreatektomie, eine Kombination aus den beiden oben beschriebenen Verfahren, Operation der ersten Wahl [43].

Dank Weiterentwicklung chirurgischer Verfahren konnte die perioperative Mortalität und Morbidität der Eingriffe in den letzten Jahrzehnten stetig gesenkt werden, es bleiben jedoch umfangreiche Operationen mit postoperativen Einschränkungen und einer verhältnismäßig geringen durchschnittlichen Überlebensquote von 11-21 Monaten. Adjuvante

Therapiestrategien mit postoperativer Bestrahlung und Chemotherapie können diese nur geringfügig anheben auf Zeiträume von 17-29 Monate [15, 27, 29, 66, 67].

Methode der Wahl für nicht resektable Tumoren bleibt die Chemotherapie mit den bevorzugten Substanzen 5-Fluorouracil und Gemcitabin mit ebenfalls nur kleinen Überlebensvorteilen und einer in Studien veröffentlichten Verlängerung des durchschnittlichen Überlebens auf 6-11 Monate in den mit Zytostatika behandelten Gruppen im Vergleich zu 2-4 Monaten in den nur supportiv behandelten Gruppen [19, 36, 44].

Die vorliegende retrospektive Studie zielt auf die anfängliche Symptomatik, die Diagnose, das Staging sowie auf den anschließenden Therapieverlauf von 161 Krebspatienten ab, die in den Jahren 1990 bis 2000 in der II. Medizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München untersucht und behandelt wurden. Untersucht wurden die Krankengeschichten von Patienten mit malignen Tumoren des Pankreas, der Papille oder der distalen Gallenwege. Endokrine Tumoren mit meist völlig abweichenden Diagnose- und Therapiestrategien und nur einem geringen Anteil an allen malignen Neubildungen des Pankreas wurden ausgeschlossen.

Im Mittelpunkt steht dabei der Beginn der Erkrankung mit den präsentierten Erstsymptomen und der daraufhin begonnenen symptomorientierten Diagnostik bei den verschiedensten ersten Anlaufstellen der Patienten im ambulanten und stationären Bereich.

Der heute gängige Ablauf vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung und Therapiezuführung soll dargestellt werden und eine Aufschlüsselung der verschiedenen angewandten diagnostischen Methoden soll zeigen welche besonders aussagekräftig und am besten wiederholbar interpretierbar sind, ohne Zeit- und kostenaufwendige Wiederholungs- oder Zusatzuntersuchungen.

2. Material und Methoden

2.1. Betrachtungszeitraum und Patientenkollektiv

Untersucht wurden in der vorliegenden retrospektiven Studie 161 Patienten der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München, die in den Jahren 1990- 2000 mit dem dringenden Verdacht auf, oder der Diagnose eines Pankreaskarzinoms, eines Gallenwegskarzinoms (einschließlich Klatskin Tumoren) oder eines Karzinoms der Papilla Vateri vorstellig wurden.

Patienten mit der Diagnose eines endokrin aktiven Tumors wurden ausgeschlossen.

Es handelt sich dabei um 91 Männer und 70 Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug 66 Jahre. Der jüngste Patient war 29 Jahre, der älteste Patient 92 Jahre alt.

2.2. Statistische Auswertung

Die Patienten wurden anhand der Diagnoseliste der gesammelten Arztbriefe identifiziert und die für die Untersuchung relevanten Daten mit Hilfe eines Erhebungsbogens retrospektiv aus den Krankenakten erfasst. Die so gewonnen Daten wurden verschlüsselt und mit Hilfe der Software Excel 2002 von Microsoft ausgewertet. Jeder Patient wurde mit einer I.D. Nummer versehen und die zu untersuchenden Informationen mit Variablen kodiert. Die verwendeten Diagramme wurden ebenfalls mit Hilfe der Software Excel 2002 von Microsoft erstellt.

2.3. Auswertungsbogen und Definitionen

2.3.1. Stammdaten

Es wurden Geburtsjahr, Geschlecht und Alter des Patienten bei Aufnahme vermerkt.

2.3.2. Symptome

Es wurde der Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik aufgezeichnet und es folgte eine Unterteilung in zwei Gruppen:

1.) Schmerzen, Ikterus, Gewichtsabnahme und Völlegefühl/Erbrechen

Diese konnten bis auf wenige Ausnahmen erfasst werden.

2.) Appetitlosigkeit, Pruritus, Nachtschweiß, Fieber, Müdigkeit, Diarrhö, Obstipation, Synkope, neu aufgetretener Diabetes mellitus und Thrombose.

Diese konnten aufgrund der schlecht geführten Anamnesebögen häufig nur unvollständig bestimmt werden.

2.3.3. Auswärtige Vordiagnostik

Um die auswärtig gelaufenen diagnostischen Schritte nachvollziehen zu können, wurden aus den hiesigen Akten die Verlegungsbriefe und die genauen Untersuchungsprotokolle der 144 auswärtig untersuchten Patienten herangezogen.

Es wurden vermerkt: stationäre oder ambulante Diagnostik, Diagnostik in einer Klinik oder bei einem niedergelassenem Kollegen. Falls ein stationärer Aufenthalt bestand wurde die Dauer notiert.

An technischen Untersuchungen wurden unterschieden: Labor, Ultraschall, ÖGD, Koloskopie, CT, MRT, MRCP, ERCP, Angiographie, Endosonographie, Sellink, PTCD und diagnostische Laparoskopie.

Es wurden die Patienten vermerkt bei denen eine Gewebeentnahme versucht wurde und bei diesen das Ergebnis notiert.

2.3.4. Auswärtige Diagnosesicherung

Zur Veranschaulichung der auswärtigen Diagnosesicherung wurde eine Aufteilung in vier Klassen vorgenommen:

1.) gesichert:

Patienten mit histologisch oder zweifelsfrei radiologisch gesichertem malignem Primärtumor.

2.) hochwahrscheinlich:

Patienten bei denen der hochgradige Verdacht auf einen malignen Primärtumor geäußert wurde, eine zweifelsfreie Diagnose aber nicht möglich ist.

3.) nicht gesichert:

Patienten mit einer nachweisbaren Raumforderung, ohne Aussage zum Ursprungsorgan oder Dignität des Tumors.

4.) unklar:

Patienten mit Beschwerden und keinerlei Hinweis auf die Ursache.

2.3.5. Einweisungsgrund

Um die Stellung des Klinikums rechts der Isar als spezialisiertes Zentrum zu untersuchen, wurden die Einweisungsgründe ebenfalls in Gruppen unterteilt:

1.) Staging und Therapieplanung:

Patienten wurden mit der gesicherten oder hochverdächtigen Diagnose zum weiteren Staging des Tumors, z.B. aufgrund eingeschränkter Diagnostikmöglichkeiten, und/oder zur Therapieplanung überwiesen.

2.) Palliation:

Einweisung zur Planung und Durchführung einer palliativen Chemotherapie, Strahlentherapie oder Operation. Extra vermerkt wurden aus dieser Gruppe die Patienten, die nur zur palliativen Stenteinlage mittels ERCP oder PTCD zuverlegt wurden.

3.) Tumor zur Abklärung:

Patienten mit diagnostizierter Raumforderung, die zur endgültigen Abklärung der Dignität und des Ursprungsorgans in das Klinikum rechts der Isar verlegt wurden.

4.) Symptome zur Abklärung:

Patienten mit völlig unklarem Befund, die zur weiteren Abklärung überwiesen wurden.

5.) Symptome zur Abklärung und Selbsteinweisung:

Patienten ohne Vordiagnostik, die direkt eine Ambulanz des Klinikums aufsuchten.

6.) Komplikationen:

Patienten die aufgrund auswärts nicht mehr beherrschbarer Komplikationen in das Klinikum RdI wurden.

2.3.6. Diagnostik im Klinikum rechts der Isar

- Technische Untersuchungen

Zur genauen Untersuchung der im Hause gelaufenen Diagnostik wurden folgende technischen Untersuchungen unterschieden:

Ultraschall, CT, MRT, MRCP, MR-Angiographie, ERCP, Endoskopischer Ultraschall, Laparaskopie, Angiographie, MDP, PTCD, Skelettszintigraphie, Koloskopie, Sellink, PET und Kolonkontrasteinlauf.

- Laborwerte:

Serumchemie, Gerinnung und Hämatologie: Bei der Untersuchung dieser Parameter handelt es sich um die Werte des Aufnahmezeitpunktes des Patienten aus dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie im Klinikum rechts der Isar.

Tumormarker: Bei der Untersuchung der Tumormarker wurden jeweils die ersten verfügbaren Werte zur Auswertung herangezogen. Sie entstammen zum Teil aus auswärtigen Laboratorien.

- Gewebsdiagnostik:

Falls ein histologischer Befund vorlag wurde die Art und Weise der Gewebegewinnung sowie der Ort der Gewebegewinnung erhoben. Es wurden unterschieden: bei einer ERCP oder PTCD gewonnene PEs, perkutan sonographisch oder perkutan CT- gesteuerte PEs, endosonographisch gesteuerte Punktionen, sowie laparoskopisch gewonnene Gewebeproben.

2.3.7. Diagnosesicherung im Klinikum rechts der Isar

1.) gesicherte Diagnose:

Patienten mit histologisch oder zweifelsfrei radiologisch gesichertem malignem Primärtumor.

2.) hochwahrscheinlich – keine Sicherung möglich:

Patienten mit hochgradigem Tumorverdacht, bei denen keine zweifelsfreie Diagnose möglich war. Patienten ohne malignitätsverdächtige Histologie.

3.) hochwahrscheinlich - fehlende therapeutische Konsequenz:

Patienten mit hochgradigem Tumorverdacht, bei denen aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenzen von einer weiteren Diagnostik abgesehen wurde.

4.) weitgehender Ausschluss eines Karzinoms

Patienten bei denen ein maligner Prozess weitgehend ausgeschlossen worden ist. Den Patienten wurde eine Wiedervorstellung nahe gelegt.

5.) sicherer Ausschluss malignen Geschehens

Patienten bei denen mit Sicherheit ein maligner Prozess ausgeschlossen wurde.

2.3.8. Unterteilung der gestellten Diagnosen:

1.) Eindeutiger Hinweis auf Tumor

Die Untersuchung ergab eindeutige Hinweise auf einen Tumor. Aussagen über die Dignität wurden nicht berücksichtigt.

2.) nur Metastasen

Die Untersuchung ergab nur Hinweise auf Tochtergeschwülste ohne Anzeichen für den Primärtumor.

3.) Pathologie ohne Hinweis auf Tumor

In diese Gruppe wurden Untersuchungen mit pathologischem Ergebnis aufgenommen, die aber keinerlei Hinweise auf einen Tumor als Urheber der Störung liefern.

4.) Normalbefund

Untersuchung ohne Hinweise auf einen pathologischen Befund.

5.) unklar-Untersuchung nicht verwertbar

Die Ergebnisse der Untersuchung waren nicht verwertbar. In diese Gruppe wurden auch abgebrochenen Untersuchungen aufgenommen.

6.) unbekannt

Das Ergebnis der Untersuchung ist nicht bekannt.

7.) Verlauf und Staging

Die Untersuchung trug nicht zur Diagnosefindung bei. Sie diente entweder der Verlaufsdokumentation oder dem Staging des Tumors.

8.) Therapie

In diese Gruppe wurden therapeutische ERCP oder PTCD Sitzungen aufgenommen.

2.3.9. Wiederholungsuntersuchungen

Eine nicht geringe Anzahl der im Klinikum rechts der Isar gemachten Untersuchungen waren Wiederholungsuntersuchungen. Um einen Überblick über den Nutzen dieser zu erlangen wurden diese auf ihre zusätzliche Aussagekraft hin untersucht. Zu Grunde lagen die im obigen Abschnitt beschriebenen Ergebnisse.

2.3.10. Therapie

Es werden fünf Formen der therapeutischen Versorgung unterschieden:

1.) kurativer Ansatz

Patienten mit kurativem Ansatz. Die Patienten wurden operiert und bei R0-Resektion als geheilt entlassen. Es wurden Datum und Art der Operation vermerkt.

2.) primär palliativer Ansatz

Patienten bei denen keine Aussicht auf Heilung bestand. Diese Gruppe wurde unterteilt in die verschiedenen Therapiemodalitäten Chemotherapie, Bestrahlung, palliative Stenteinlage. Außerdem wurde der Grund der palliativen Therapie vermerkt.

3.) sekundär palliativer Ansatz

Patienten bei denen ein kurativer Therapieansatz möglich schien, die jedoch intraoperativ als irresektabel eingestuft wurden oder bei denen aufgrund von Lokalrezidiven oder später aufgetretener Metastasen sekundär eine palliative Strategie verfolgt wurde.

4.) Versorgung bei unklarem Befund

Patienten bei denen keine Diagnosesicherung möglich war und die symptomatisch therapiert wurden.

5.) keine Therapie

Patienten bei denen keine therapiebedürftige Erkrankung festgestellt wurde. In diese Gruppe fallen auch Patienten die eine Therapie verweigerten.

3. Ergebnisse

3.1. Basisdaten

3.1.1. Geschlecht

Von den 161 in die Analyse einbezogenen Patienten waren:

- 91 Männer (57%)
- 70 Frauen (43%)

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten betrug somit 1,3: 1.

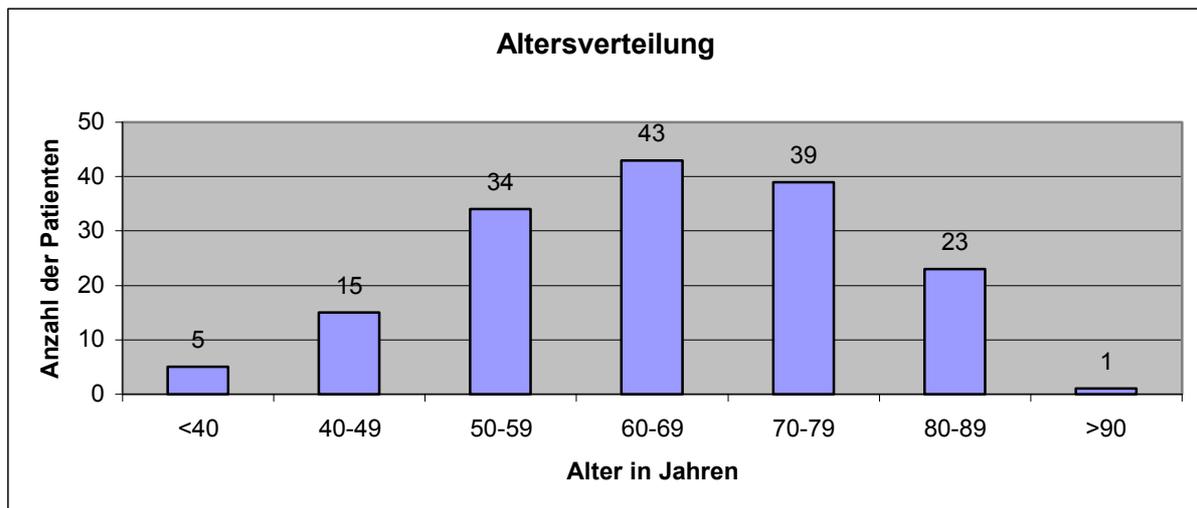
3.1.2. Alter

Die Altersangabe der Patienten bezieht sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Das mediane Durchschnittsalter aller 161 Patienten lag bei 66,1 Jahren. Der älteste erfasste Patient war 92 Jahre, der jüngste 29 Jahre alt.

Die Altersverteilung kann Abb. 1 entnommen werden, wobei zur Veranschaulichung der Altersstruktur eine Aufteilung in Altersklassen erfolgte.

Abbildung 1: Altersverteilung aller untersuchten Patienten (n=161)



Die Abbildung lässt erkennen, dass die größte Häufigkeit der untersuchten Erkrankungen in der Altersgruppe der 60-69jährigen liegt (27%). Die zweitstärkste Gruppe bilden die 70-79jährigen (24%), dicht gefolgt von den 50-59jährigen mit einem Anteil von 22%. Über 80 Jahre waren 15% aller Erkrankten. Jünger als 50 Jahre waren 12% der Patienten. So waren

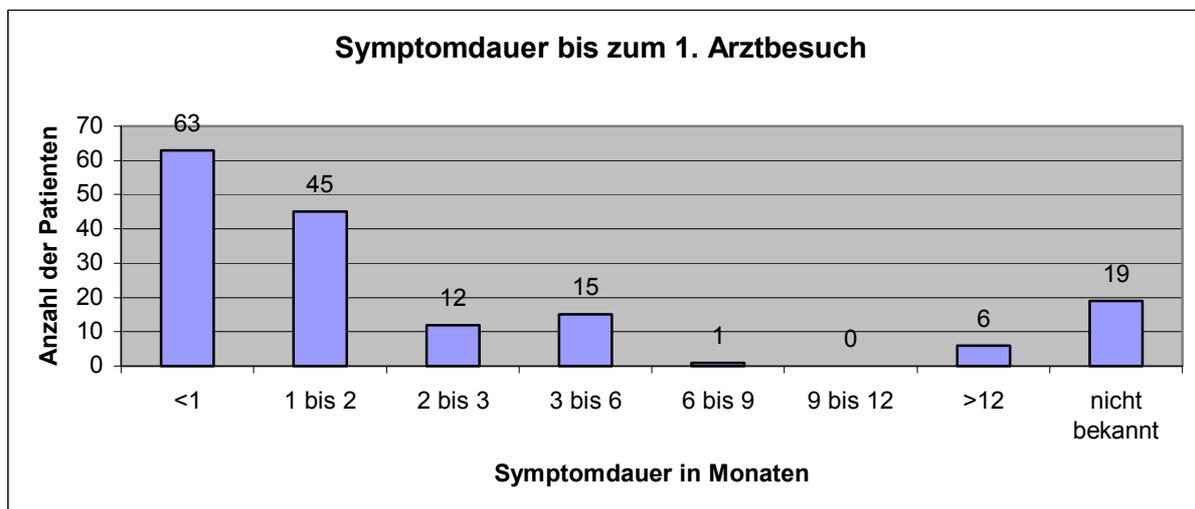
knapp zwei Drittel (66%) aller untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über 60 Jahre alt.

3.2. Symptomatik

3.2.1. Symptombdauer

Nachfolgende Abb. 2 veranschaulicht die durchschnittliche Dauer bis zur ersten Arztkonsultation. Im Durchschnitt bestanden die Symptome bis zur ersten Arztkonsultation 4,4 Monate lang.

Abbildung 2: Symptombdauer bis zum ersten Arztbesuch aller Patienten (n=161)



Es wird deutlich dass viele Patienten einen längeren Zeitraum verstreichen ließen, bis sie zum ersten Mal einen Arzt aufsuchten. 108 der Patienten (67%) besuchten innerhalb der ersten zwei Monate einen Arzt. 12 Patienten (7%) kamen nach zwei bis drei Monaten, 15 (9%) warteten 3-6 Monate und 6 Patienten (4%) warteten länger als ein Jahr bis sie zum ersten Mal aufgrund ihrer Beschwerden einen Arzt aufsuchten.

3.2.2. Symptomanalyse

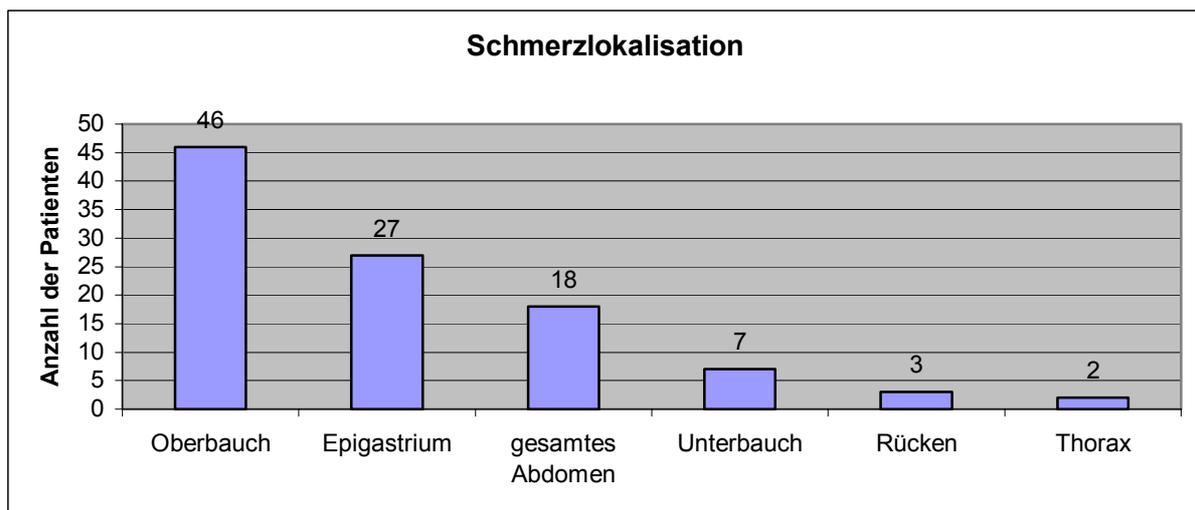
Führendes Symptom waren Schmerzen. 64% aller Patienten nannten Schmerzen, gefolgt von Ikterus (58%), Gewichtsverlust (60%) und Völlegefühl/Erbrechen (27%).

Tabelle 1: Analyse der Hauptsymptome aller Patienten (n=161)

<i>Symptom</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
Schmerzen	103	64%
Gewichtsverlust	97	60%
Ikterus	93	58%
Völlegefühl/Erbrechen	44	27%

Bei einer genaueren Untersuchung des Symptoms Schmerzen (Abb. 3) ergab sich folgendes Bild: 46 Patienten (45%) beklagten Schmerzen im Oberbauch, 27 Patienten (26%) lokalisierten den Schmerz im Epigastrium, 19 Patienten (17%) über dem gesamten Abdomen. 7 Patienten (7%) beschrieben den Schmerz im Unterbauch. 2 Patienten (2%) beklagten Thoraxschmerz, bei dreien (3%) schmerzte der Rücken.

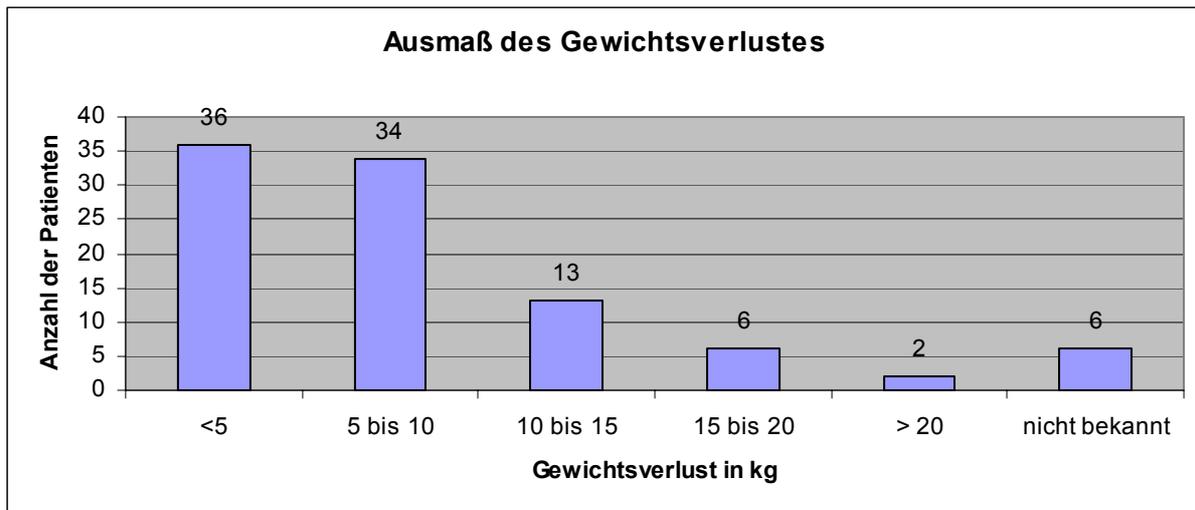
Abbildung 3: Schmerzlokalisation bei Patienten mit Schmerzen (n=103)



Ein Ikterus wurde von 93 Patienten (58%) als Symptom angegeben.

Ein ungewollter Gewichtsverlust bestand bei 97 Patienten (60%). Der durchschnittliche Gewichtsverlust betrug 8,3 kg in durchschnittlich 3,2 Monaten. Das Ausmaß des Gewichtsverlustes im Einzelnen wird in Abb. 4 anhand von verschiedenen Gewichtsklassen dargestellt.

Abbildung 4: Ausmaß des Gewichtsverlustes aller Patienten mit Gewichtsverlust (n=97)



Aufgrund schlecht geführter Anamnesebögen gibt es bei einigen Symptomen keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Diese wurden in der Gruppe Nebensymptome zusammengefasst.

Die Tab. 2 zeigt die Häufigkeit dieser Nebensymptome. Fast ein Viertel (24%) klagte über Appetitlosigkeit. Müdigkeit und Abgeschlagenheit wurde von 17 Patienten (11%) angegeben. Über Pruritus berichteten 15 Patienten (9%). Störungen der Stuhlentleerung bestanden bei 12 Patienten (8%), dabei liegt die Diarrhöe mit 9 Fällen vor der Obstipation mit 3 dokumentierten Fällen.

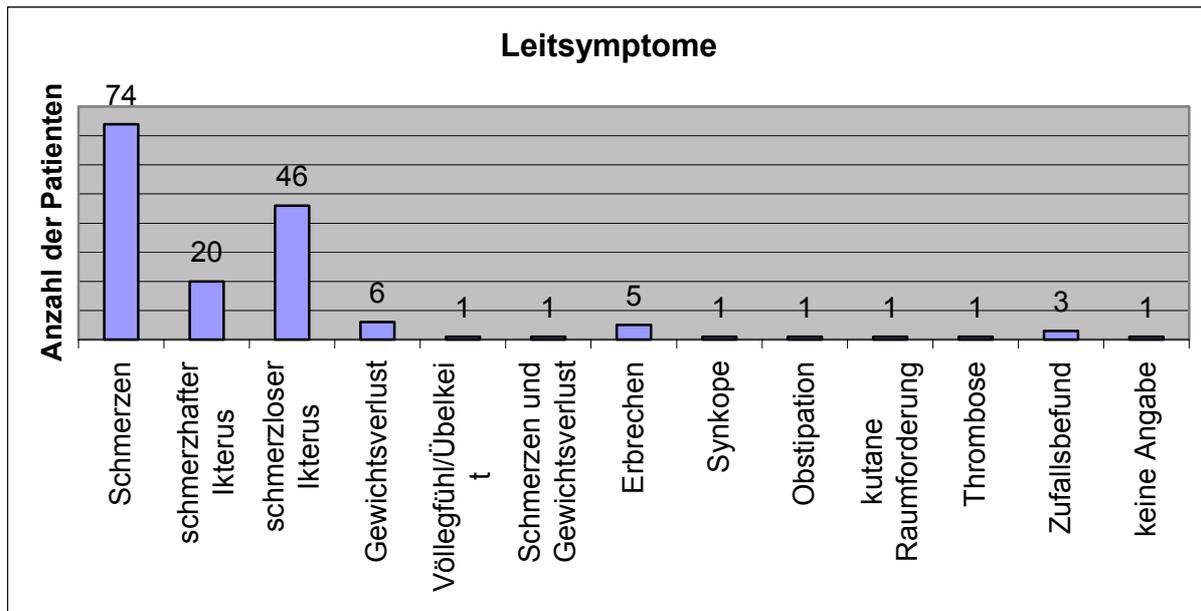
Tabelle 2: Häufigkeit der Nebensymptome aller Patienten (n=161)

<i>Symptom</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
Appetitlosigkeit	39	24%
Müdigkeit	17	11%
Pruritus	15	9%
Diarrhö	9	6%
Nachtschweiß	5	3%
Synkope	5	3%
Obstipation	3	2%
Fieber	2	1%
Neuer Diabetes mellitus	1	1%
Thrombose	1	1%

Eine weitere Aufschlüsselung der Symptome erfolgte anhand der Leitsymptome. Als Leitsymptom wird das Symptom beschrieben was unmittelbar zum Arztbesuch geführt hat.

Angeführt wird diese Statistik von 74 Patienten (46%) mit alleinigen Schmerzen und 20 Patienten (12%) mit einer Kombination aus Schmerzen und Ikterus. 46 Patienten (29%) berichteten von einem schmerzlosen Ikterus als Grund des erstmaligen Arztbesuches. Diese drei bilden die Hauptgruppen mit insgesamt 87% aller Patienten. Die anderen, selteneren Leitsymptome sind in Abb. 5 aufgeführt.

Abbildung 5: Grund des ersten Arztbesuches aller Patienten (n=161)



3.2.3. Behandlungsbedürftige Begleiterkrankungen

Aufgenommen in die Tab. 3 wurden Erkrankungen, die in den archivierten Arztbriefen als Diagnosen aufgeführt waren. Von den 161 untersuchten Patienten wiesen 95 (59%) eine Begleiterkrankung auf.

Besondere Aufmerksamkeit gilt anderen Pankreas assoziierten Erkrankungen: 35 Patienten (22%) litten zum Zeitpunkt der Diagnose an einem Diabetes mellitus und 9 Patienten (6%) an einer chronischen Pankreatitis.

An Herzkreislauferkrankungen überwiegt der arterielle Hypertonus bei 24%, vor Herzrhythmusstörungen bei 10%, der koronaren Herzkrankheit bei 8% und einer Herzinsuffizienz bei 3% aller 161 Patienten.

Eine behandlungsbedürftige Niereninsuffizienz oder eine obstruktive Atemstörung war bei 4% vermerkt.

Bei 4% der insgesamt 161 Patienten war in der Anamnese eine zusätzliche maligne Erkrankung angegeben. Weitere Begleiterkrankungen und ihre Häufigkeiten sind in nachfolgender Tab. 3 genannt.

Tabelle 3: Behandlungsbedürftige Begleiterkrankungen aller Patienten (n=161)

<i>Diagnose</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
arterieller Hypertonus	38	24 %
Diabetes mellitus	35	22 %
Herzrhythmusstörungen	16	10 %
koronare Herzkrankheit	13	8 %
chronische Pankreatitis	9	6 %
Niereninsuffizienz	7	4 %
COPD	7	4 %
maligner Tumor	6	4 %
chronische Hepatitis	5	3 %
Herzinsuffizienz	5	3 %
Hyperthyreose	4	2 %
Leberzirrhose	3	2 %

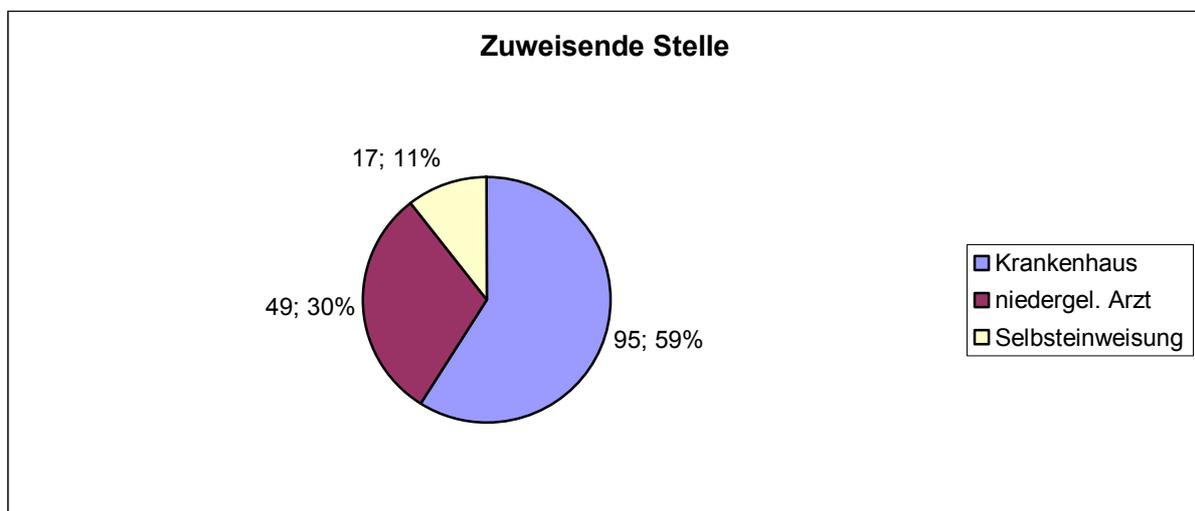
3.3. Auswärtige Diagnostik

3.3.1. Auswärtige Vordiagnostik

Von den 161 Patienten waren 144 (89%) vor ihrem Aufenthalt im Klinikum rechts der Isar schon bei einem Arzt und wurden eingewiesen bzw. verlegt. 95 (59%) Patienten kamen aus anderen Krankenhäusern. Die durchschnittliche stationäre Liegedauer dieser Patienten betrug dort 11,2 Tage.

49 Patienten (30%) wurden von einem niedergelassenen Arzt überwiesen. Insgesamt 17 Patienten (11%) kamen auf Eigeninitiative direkt ins Klinikum rechts der Isar.

Abbildung 6: Zuweisende Stelle aller Patienten (n=161)



Die auswärts durchgeführten technischen Untersuchungen sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Mindestens eine Laboruntersuchung wurde bei 110 Patienten (76%) durchgeführt.

In der Bildgebenden Diagnostik lag die Computertomographie mit 110 durchgeführten Untersuchungen (bei 76% aller Patienten) vor dem abdominellen Ultraschall, der bei 102 Patienten (71%) der 144 auswärtig untersuchten Patienten gemacht wurde. Eine auswärtige Kernspintomographie gab es bei 10 Patienten (7%). Eine MRCP wurde nur einmal veranlasst (1%).

Bei 80 Patienten (56%) wurde auswärts eine ERCP veranlasst. 6 Patienten (4%) erhielten eine PTCD.

Zur Untersuchung der oben genannten Symptome wurden einige der Patienten endoskopisch untersucht: 56 (39%) mittels ÖGD, 18 (13%) mittels Koloskopie. Eine endosonographische Abklärung erfolgte auswärts bei nur 5 Patienten (3%).

Eine laparoskopische Klärung des Befundes wurde auswärts bei 4 Patienten (3%) versucht.

Tabelle 4: Auswärtig durchgeführte Diagnostik aller auswärts untersuchten Patienten (n=144)

<i>Art der Untersuchung</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
Labor	110	76 %
CT Abdomen	110	76 %
Ultraschall	102	71 %
ERCP	80	56 %
ÖGD	56	39 %
Koloskopie	18	13 %
MRT	10	7 %
PTCD	6	4 %
Endosonographie	5	3 %
Sellink	4	3 %
Laparaskopie	4	3%
MRCP	1	1 %
Angiographie	1	1 %

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Maßnahmen wurde bei 24 der 144 Patienten der Versuch einer Histologiegewinnung unternommen (s. Tab. 5). Das entspricht einem prozentualen Anteil von 17%. Es wurde siebenmal das Pankreas punktiert, viermal die Leber, dreimal die Papille und zweimal der Stenosenbereich im Gallengang. Bei insgesamt 5 Patienten existierte ein OP- Präparat welches histologisch untersucht wurde. Über drei Versuche der Gewebegewinnung existierten keine näheren Daten.

Tabelle 5: Ort der Gewebegewinnung aller auswärtig versuchten Histologiegewinnungen (n=24)

<i>Ort der Gewebegewinnung</i>	<i>Anzahl</i>	<i>in %</i>
Pankreas	7	29 %
OP- Präparat	5	21 %
Leber	4	17 %
Papille	3	13 %
Stenosebereich	2	8 %
Unbekannt	3	13 %
<i>GESAMT</i>	<i>24</i>	<i>101 %</i>

3.3.2. Auswärtige Diagnostik in Abhängigkeit vom Leitsymptom

Zur Erfassung der Erstdiagnostik in Abhängigkeit von den ersten dargebotenen Symptomen wurden die auswärtig untersuchten Patienten anhand ihrer Leitsymptome in zwei Gruppen unterteilt:

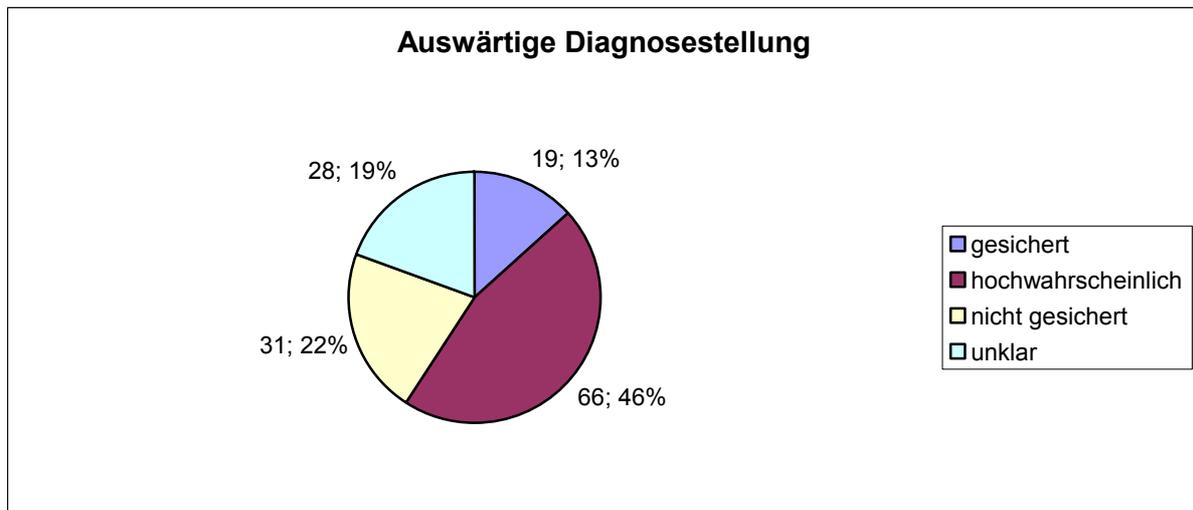
In der Gruppe der Patienten mit dem Leitsymptom Schmerz stand als erste diagnostische Maßnahme die Computertomographie. 54 der 74 Patienten (73%) erhielten dieselbige. An zweiter Stelle stand die bei 62% der Patienten durchgeführte abdominelle Sonographie. Etwa gleichrangig wurden bei der Diagnostik der Schmerzpatienten die ERCP und die ÖGD eingesetzt. 29 (39%) der 74 Patienten erhielten eine ÖGD, 28 wurden mit Hilfe der ERCP untersucht. Die Koloskopie und MRT bilden das Ende mit 16% bzw. 4%.

Vergleicht man diese Gruppe der Schmerzpatienten mit der der Ikteruspatienten (Patienten mit schmerzlosem und schmerzhaftem Ikterus zusammengenommen) werden Unterschiede deutlich. Hier steht die ERCP zusammen mit dem Ultraschall und der CT an der Spitze. Jeweils 44 (67%) der 66 Ikteruspatienten erhielten eine Sonographie des Abdomens bzw. eine ERCP, 43 Patienten ein CT. Die ÖGD wurde bei 23 der Patienten herangezogen, die Koloskopie und MRT standen hier im Hintergrund mit 6% bzw. 8%.

3.3.3. Auswärtige Diagnosesicherung

Mit einer gesicherten Diagnose kamen nur 19 (13%) der 144 zugewiesenen Patienten. Dies wurde entweder durch eine positive Histologie oder durch einen gesicherten radiologischen Befund dokumentiert. Ein Anteil von 66 Patienten (46%) kam mit dem hochwahrscheinlichen Verdacht auf eine maligne Erkrankung des Pankreas, der Papille oder des distalen Gallengangs in die Klinik. Bei diesen wurde der hochgradige Verdacht auf einen malignen Tumor und dessen Ursprungsorgan geäußert. Eine Sicherung der Diagnose war aber nicht möglich oder wurde nicht versucht. 31 (22%) der 144 Patienten kamen mit einer nicht gesicherten oder nicht sicheren tumorösen Raumforderung. Über diese Gruppe existierte bei Aufnahme keine Information über Ursprungsorgan und/oder Dignität des Tumors. 28 Patienten (19%) kamen mit gänzlich unklarer Diagnose. Es bestand keinerlei Verdacht auf eine Raumforderung. Einen Überblick gibt Abb. 7:

Abbildung 7: Auswärtige Diagnosesicherung aller auswärts untersuchten Patienten (n=144)



3.4. Aufenthalt im Klinikum rechts der Isar

3.4.1. Einweisungsgrund

Den Hauptanteil bilden 55 Patienten (34%), die von auswärts zugewiesen wurden mit der Bitte um Staging und Therapieplanung bereits diagnostizierter Tumoren. Gefolgt wird diese Gruppe von 29 Patienten (18%) bei denen eine palliative Behandlung im Hause durchgeführt werden sollte. So stand bei 84 Patienten (52%) schon mindestens eine Diagnosevermutung fest.

31 Patienten (19%) kamen zur näheren Abklärung eines auswärts entdeckten Tumors. Insgesamt 45 Patienten (28%) kamen zur Abklärung von Symptomen. Davon waren 28 (14%) schon bei anderen Ärzten, 17 (11%) kamen selbstständig in die Ambulanz des Klinikums. Tab. 6 gibt einen Überblick über die Einweisungsgründe der Patienten.

Tabelle 6: Einweisungsgrund / Fragestellung aller Patienten (n=161)

<i>Grund der Einweisung</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
Staging und Therapieplanung	55	34%
Tumor zur Abklärung	31	19%
Palliation	29	18%
Symptome zur Abklärung	28	17%
Symptome zur Abklärung und Selbsteinweisung	17	11%
Komplikationen	1	1%
<i>Summe</i>	<i>161</i>	<i>100 %</i>

3.4.2. Labor

Serum, Gerinnung und Hämatologie

Es wurde jeweils der Aufnahmebefund der Patienten dokumentiert. Bei 7 Patienten war dieser nicht in der Akte vorhanden, so können nur die Ergebnisse der untersuchten 154 Patienten berücksichtigt werden.

Tab. 7 veranschaulicht die Häufigkeit und Ergebnisse der bei den Patienten abgenommenen Serumproben. Am häufigsten bestimmt wurden Natrium und Kalium (bei 95% bzw. 94%) der Patienten. Davon waren jeweils 89% im Normbereich. Das Kreatinin wurde bei 92% der Patienten bestimmt und war in 80% der Fälle normal. Die außerhalb des Normbereichs liegenden Fälle lagen zu etwa gleichen Teilen im erhöhten bzw. erniedrigten Bereich (12% bzw. 8%).

Die alkalische Phosphatase wurde initial bei 80% der Patienten bestimmt. Sie war bei zwei Dritteln der Patienten erhöht (67%) und bei einem Drittel (33%) normal. Das Bilirubin, als anderer Cholestase anzeigender Wert wurde bei 85% der Patienten abgenommen und war bei 52% der Proben im erhöhten Bereich. Die übrigen 42% lagen in der Norm. Die Transaminasespiegel GPT (ALAT) und GOT (ASAT) waren bei 92% bzw. 50% der Patienten auf dem Aufnahmebefund vermerkt, davon waren 65% bzw. 60% oberhalb, die anderen innerhalb des Referenzbereiches. Die γ -GT war bei 105 (81%) der 130 Patienten, bei denen der Wert bestimmt wurde, erhöht. Die anderen Werte waren unauffällig. Das Enzym Lipase wurde 130mal abgenommen (84%) und war in 77% der Fälle normal und in den restlichen 23% erhöht. Die Kreatinkinase wurde bei 49% der Patienten bestimmt und war zu 96% der Fälle innerhalb der Norm.

Die anderen in geringerer Häufigkeit bestimmten Werte können der Tab. 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Aufnahmelabor (Serum) der Patienten mit vorhandenem Laborbefund (n=154)

Serum-Parameter	n=	in %	davon im Normbereich	in %	davon erhöht	in %	davon erniedrigt	in %
Natrium	146	95%	130	89%	8	5%	8	5%
Kalium	145	94%	129	89%	5	3%	11	8%
Kreatinin	142	92%	113	80%	17	12%	12	8%
Harnstoff-N	126	82%	84	67%	40	32%	2	2%
Alkalische Phosphatase	123	80%	40	33%	83	67%	0	0%
Bilirubin, ges.	131	85%	63	48%	68	52%	0	0%
Gamma-GT	130	84%	25	19%	105	81%	0	0%
GPT(ALAT)	142	92%	50	35%	92	65%	0	0%
GOT(ASAT)	77	50%	31	40%	46	60%	0	0%
PchE	83	54%	55	66%	2	2%	26	31%
Alpha-Amylase	48	31%	41	85%	6	13%	1	2%
Lipase	130	84%	100	77%	30	23%	0	0%
Kreatinkinase	76	49%	73	96%	3	4%	0	0%
LDH	50	32%	41	82%	9	18%	0	0%
Cholesterin	26	17%	15	58%	11	42%	0	0%
Triglyceride	22	14%	19	86%	3	14%	0	0%
Harnsäure	31	20%	23	74%	7	23%	1	3%
Kalzium	57	37%	52	91%	0	0%	5	9%
Eiweiß, ges.	113	73%	100	88%	3	3%	10	9%
Eisen	24	16%	17	71%	1	4%	6	25%
Phosphat, anorganisch	30	19%	27	90%	2	7%	1	3%
Glucose	34	22%	20	59%	14	41%	0	0%
CRP	27	17%	6	22%	21	78%	0	0%
Magnesium	17	11%	16	94%	0	0%	1	6%
Osmolalität	1	1%	1	100%	0	0%	0	0%
Troponin T	1	1%	1	100%	0	0%	0	0%

Gerinnungsstörungen waren bei den untersuchten Patienten insgesamt selten. Sie können der Tab. 8 entnommen werden.

Tabelle 8: Aufnahmelabor (Gerinnung) der Patienten mit vorhandenem Laborbefund (n=154)

Gerinnungs-Parameter	n=	in %	davon im Normbereich	in %	davon erhöht	in %	davon erniedrigt	in %
Quick	138	90%	129	93%	0	0%	9	7%
APTT	125	81%	103	82%	13	10%	9	7%
Fibrinogen	66	43%	33	50%	31	47%	2	3%
Antithrombin III	3	2%	2	67%	0	0%	1	33%
D Dimer	1	1%	0	0%	1	100%	0	0%

Bei der Untersuchung der Hämatologie zeigt sich bei rund der Hälfte der Patienten eine Anämie. Die Erythrozyten, das Hämoglobin und der Hämatokrit wurden bei jeweils 101 Patienten (66%) bestimmt. Die genannten Werte waren bei 51%, 53% und 49% erniedrigt. Nur ein kleiner Bruchteil war erhöht (0%,1% und 4%).

Bei 28% der Patienten mit Leukozyten im Aufnahmebefund (insgesamt 101 (66%)) bestand eine Leukozytose. Nur 2% hatten einen erniedrigten Wert. Der Großteil der der Befunde war innerhalb der Norm (70%).

Die anderen Werte können Tab. 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Aufnahmelabor (Hämatologie) der Patienten mit vorhandenem Laborbefund (n=154)

Hämatologie-Parameter	n=	in %	davon im Normbereich	in %	davon erhöht	in %	davon erniedrigt	in %
Leukozyten	101	66%	71	70%	28	28%	2	2%
Erythrozyten	101	66%	49	49%	0	0%	52	51%
Hämoglobin	101	66%	46	46%	1	1%	54	53%
Hämatokrit	101	66%	48	48%	4	4%	49	49%
MCH	101	66%	84	83%	16	16%	1	1%
MCV	101	66%	75	74%	23	23%	3	3%
MCHC	101	66%	98	97%	0	0%	3	3%
Thrombozyten	101	66%	85	84%	6	6%	10	10%
Neutrophile	9	6%	4	44%	5	5%	0	0%
Lymphozyten	9	6%	2	22%	0	0%	7	7%
Monozyten	9	6%	5	56%	2	2%	2	2%
Eosinophile	9	6%	0	0%	1	1%	8	8%
Basophile	7	5%	7	100%	0	0%	0	0%
Target Cells	1	1%	1	100%	0	0%	0	0%

Tumormarker

Es wurde jeweils der erste vorhandene Wert in die Statistik aufgenommen, sowohl die auswärtig bestimmten, wie auch die im Klinikum rechts der Isar bestimmten Tumormarker.

Tabelle 10: Tumormarkerbestimmung aller Patienten, auswärtige und hiesige Labore (n=161)

<i>Tumormarker</i>	<i>n=</i>	<i>in %</i>	<i>davon im Normbereich</i>	<i>in %</i>	<i>davon erhöht</i>	<i>in %</i>
CA 19-9	83	52%	22	27%	61	73%
CEA	70	43%	27	39%	43	61%
AFP	18	11%	12	67%	6	33%
CA 125	6	4%	1	17%	5	83%
CA 72-4	3	2%	1	33%	2	67%
CA 195	3	2%	2	67%	1	33%

Angeführt wird die Häufigkeit der vorhandenen Werte von CA 19-9. Es war bei 52% der Patienten in den Akten vermerkt. Von diesen 83 Patienten hatten 61 (73%) einen erhöhten Wert. Am zweithäufigsten wurde das CEA bei 70 (43%) der Patienten bestimmt. Davon waren 61% der Werte erhöht, 39% befanden sich im Normbereich. 12 von 18 Patienten (67%) hatten ein erhöhtes AFP.

Die übrigen Tumormarker wurden nur bei einer kleinen Patientenzahl bestimmt und können der Tab. 10 entnommen werden.

3.4.3. Technische Untersuchungen im Klinikum rechts der Isar

Die am häufigsten im Hause herangezogene technische Untersuchung war der Ultraschall des Abdomens. Es wurden insgesamt 135 (84%) der 161 Patienten untersucht. Davon hatten 63% schon auswärts eine Ultraschalluntersuchung. Ungefähr die Hälfte der Patienten (82; 51%) erhielt eine Computertomographie, davon waren 60% Wiederholungsuntersuchungen.

Hinter dem Ultraschall als am zweithäufigsten angewandte Methode lag die ERCP. Sie wurde bei insgesamt 117 Patienten (73%) durchgeführt, eine PTCD bei 27 (17%). 63 (54%) der Patienten mit ERCP hatten sich schon auswärts einer solchen Untersuchung unterzogen. Im Gegensatz dazu war nur eine der PTCD eine Wiederholung (4%).

Die Kernspintomographie (MRT) als andere Bildgebende Methode lag eindeutig hinter der Computertomographie und wurde nur bei 21 Patienten (13%) als diagnostisches Verfahren herangezogen. Davon waren 2 Wiederholungsuntersuchungen. Ergänzend zur MRT wurde bei 7% der Patienten auch eine MRCP gemacht. Ein geringer Anteil von nur 3 Patienten (2%)

erhielt eine MR-Angiographie. Eine untergeordnete Rolle spielten auch die Skelettszintigraphie und die Positronen-Emissionstomographie (PET). Sie wurden nur an 10 (6%) bzw. 4 (2%) der Patienten eingesetzt. Diese beiden Methoden wurden auswärts nicht angewandt, es gab keine Wiederholungsuntersuchungen.

Die ÖGD wurde bei 22% der Patienten zur Abklärung der Symptomatik eingesetzt. 7 der 36 durchgeführten Untersuchungen waren Wiederholungen. Die Koloskopie als 2. endoskopische Methode wurde bei 9 (6%) Patienten herangezogen, davon keine als Wiederholung.

Die Gesamtzahl der Untersuchungen, die Aufschlüsselung in Wiederholungsuntersuchungen und nur im Rechts der Isar durchgeführte Untersuchungen, sowie die Menge der Patienten die nur auswärts und nicht mehr in der Universitätsklinik eine bestimmte technische Untersuchung erhielten sind in nachfolgender Tab. 11 dargestellt:

Tabelle 11: Diagnostik im Klinikum rechts der Isar und Diagnostik gesamt aller Patienten (n=161)

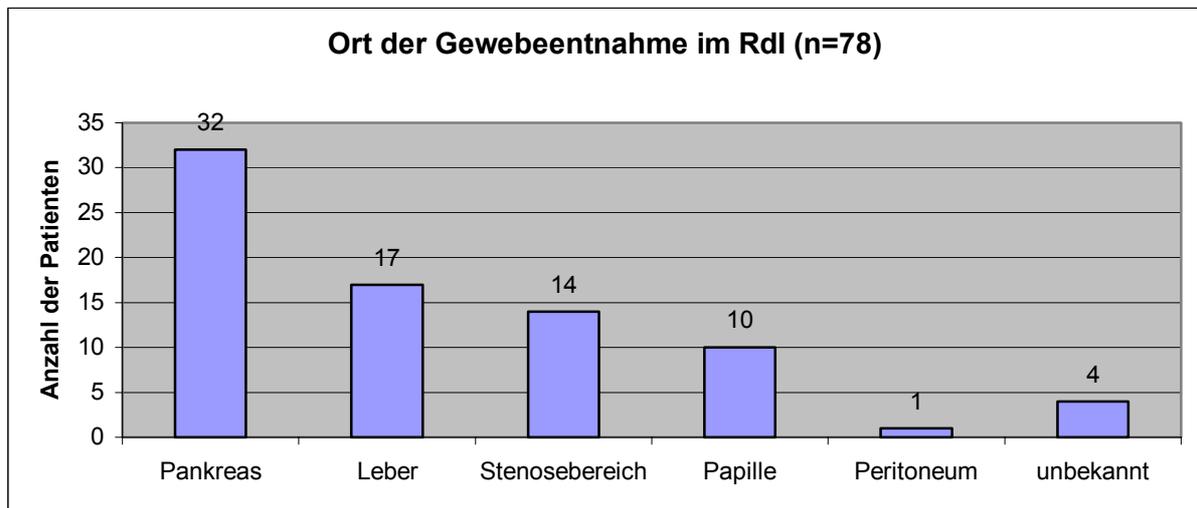
<i>Untersuchung</i>	<i>Nur im Rdl</i>	<i>in %</i>	<i>Davon Wiederholungen</i>	<i>in % der Untersuchungen</i>	<i>Nur auswärts, ohne Wiederholung im Rdl</i>	<i>in %</i>	<i>Gesamt (auswärts und Rdl)</i>	<i>in %</i>
Ultraschall	135	84%	85	63%	17	11%	152	94%
CT	82	51%	49	60%	60	37%	142	88%
ERCP	117	73%	63	54%	17	11%	134	83%
Endosonographie	52	32%	2	4%	3	2%	55	34%
ÖGD	36	22%	7	19%	48	30%	84	52%
Angiographie	30	19%	0	0%	1	1%	31	19%
PTCD	27	17%	1	4%	5	3%	32	20%
MRT	21	13%	2	10%	7	4%	28	17%
MDP	12	7%	0	0%	0	0%	12	7%
MRCP	11	7%	0	0%	1	1%	12	7%
Skelettszintigraphie	10	6%	0	0%	1	1%	11	7%
Koloskopie	9	6%	0	0%	8	5%	17	11%
Laparoskopie	8	5%	0	0%	4	2%	12	7%
Sellink	7	4%	0	0%	4	2%	11	7%
PET	4	2%	0	0%	0	0%	4	2%
MR-Angiographie	3	2%	0	0%	0	0%	3	2%
Kolonkontrast	2	1%	0	0%	0	0%	2	1%

3.4.4. Gewebeentnahme im Klinikum rechts der Isar

Neben den 24 auswärtigen Versuchen einer Gewebebegewinnung wurde im Klinikum rechts der Isar bei 78 Patienten (48%) der Versuch einer Gewebediagnostik unternommen. Dabei wurde 32mal der Pankreas selbst punktiert. Der Stenosebereich im Gallengang wurde bei 17 Patienten, die Papille selbst wurde bei 10 Patienten biopsiert. So wurde bei einem Großteil der Biopsien (56 der 78 Biopsien) der Tumor selbst direkt punktiert.

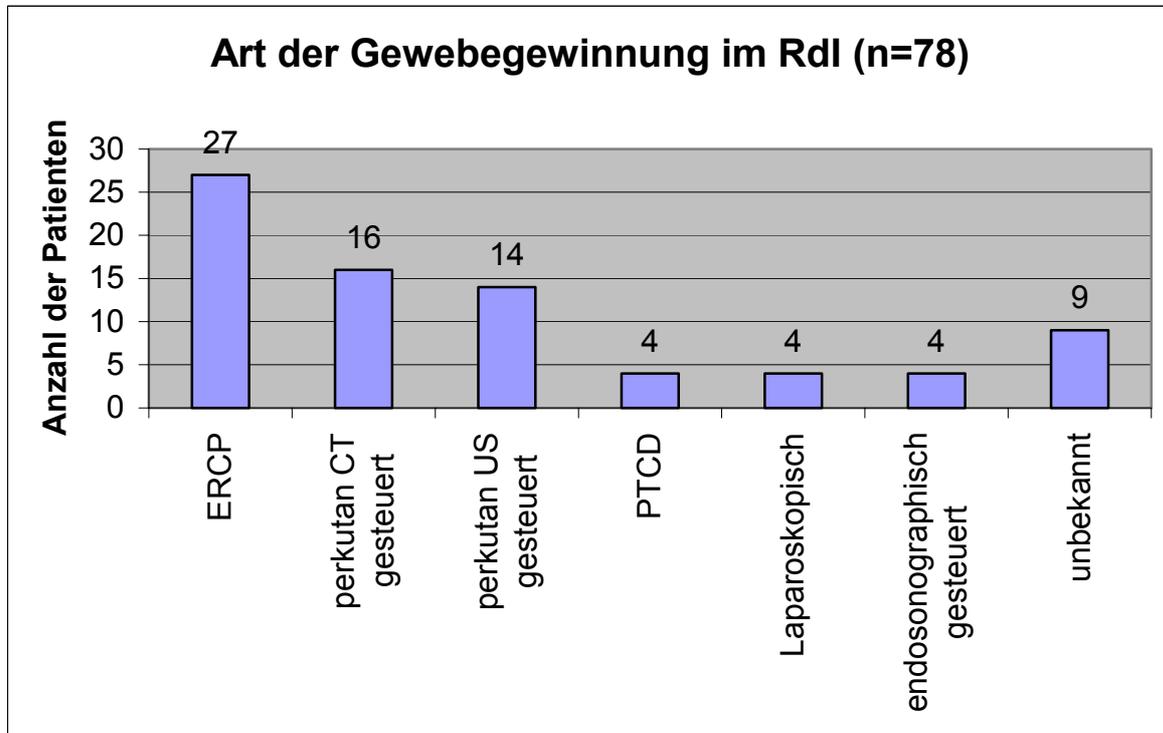
In 17 Fällen erfolgte die Gewebediagnostik indirekt über eine Punktion der Leber. Bei einem Patient wurde aus dem Peritoneum gewonnenes Gewebe histologisch untersucht. Bei 4 Patienten konnte der Ort der Gewebebegewinnung nicht mehr nachvollzogen werden. Ein Überblick gibt Abb. 8.

Abbildung 8: Lokalisation der im Rdl entnommenen Gewebeprouen (n=78)



Als nächstes folgte die Untersuchung der Methoden der Histologiegewinnung. Einen Überblick gibt Abb. 9:

Abbildung 9: Methode der im Klinikum r. d. I. gewonnen Gewebeproben (n=78)



Am Häufigsten wurde die ERCP zur Gewebegewinnung eingesetzt, insgesamt bei 27 der 78 Biopsien. Gefolgt wird sie von den perkutan durchgeführten Punktionen. Bei 16 Patienten erfolgte die Gewebegewinnung perkutan CT gesteuert, bei 14 Patienten wurde die Probe perkutan mit Hilfe des Ultraschalls entnommen. Die PTC und die relativ junge Methode der endosonographisch gesteuerten Punktion wurden jeweils nur 4mal eingesetzt. Ebenso 4 Proben wurden laparoskopisch gewonnen. Bei 9 Patienten gab es keine Informationen über die Art und Weise der Gewebegewinnung.

Von diesen 78 gewonnenen Gewebeproben lieferten 26 (33%) keinen Anhalt für das Vorliegen eines malignen Geschehens. In 51 Fällen (66%) lieferte die Gewinnung die Bestätigung eines bösartigen Tumors. Einer der 78 Fälle ist nicht nachvollziehbar.

3.4.5. Diagnosesicherung im Klinikum rechts der Isar

Zur besseren Veranschaulichung wurden die untersuchten Patienten in 4 Gruppen eingeteilt. In die erste Gruppe der „gesicherten Diagnose“ fielen 87 der 161 Patienten (54%). Bei diesen wurde zweifelsfrei die Diagnose eines malignen Primärtumors gestellt. In die nächste Gruppe fielen 51 der Patienten (32%). Bei diesen bestand der hochgradige Verdacht auf einen malignen Prozess, auf eine weitergehende Diagnostik oder Malignomsicherung wurde jedoch aufgrund fehlender Konsequenzen und aufgrund fehlenden Einflusses auf das weitere Procedere verzichtet. In 12 Fällen (7%) war trotz aller Anstrengungen keine Sicherung der Diagnose möglich. Es bestand jedoch weiterhin der hochgradige Verdacht auf ein Karzinom. Bei 11 der Patienten (7%) konnte der Verdacht auf eine maligne Erkrankung weitgehend ausgeräumt werden. Es wird deutlich, dass ein erheblicher Teil der Patienten, nämlich 74 der 161 Patienten (46%), ohne gesicherte Diagnose behandelt wird.

Der Vergleich der hier erzielten Diagnosesicherung (Abb. 10) mit den auswärtig erzielten Ergebnissen (vgl. Kap. 3.3.3. und die unten noch einmal aufgeführte Abb. 7) zeigt einen Fortschritt bezüglich der Diagnosesicherung in der Universitätsklinik. Waren vor Einweisung 13% der Diagnosen gesichert, stieg die Quote im Klinikum rechts der Isar auf 54%. Gleichzeitig sank die Quote der hochwahrscheinlichen Diagnosen von 46% im ambulanten Sektor auf 39% im RdI (inkl. der im Klinikum rechts der Isar aufgrund fehlender Konsequenz nicht weiterverfolgten hochwahrscheinlichen Diagnosen). Kamen noch 19% der zu uns überwiesenen Patienten mit unklarem Befund erfolgte im RdI zumindest die Festlegung auf eine hochwahrscheinliche Verdachtsdiagnose (39%) oder es erfolgte ein weitestgehender Ausschluss eines Malignoms (7%). Man beachte die 17 nicht von auswärts kommenden Patienten die sich selbstständig vorstellten und die in die oben genannten Zahlen der Diagnosesicherung im RdI mit eingegangen sind.

Abbildung 10: Auswärtige Diagnosesicherung aller auswärts untersuchten Patienten (n=144)

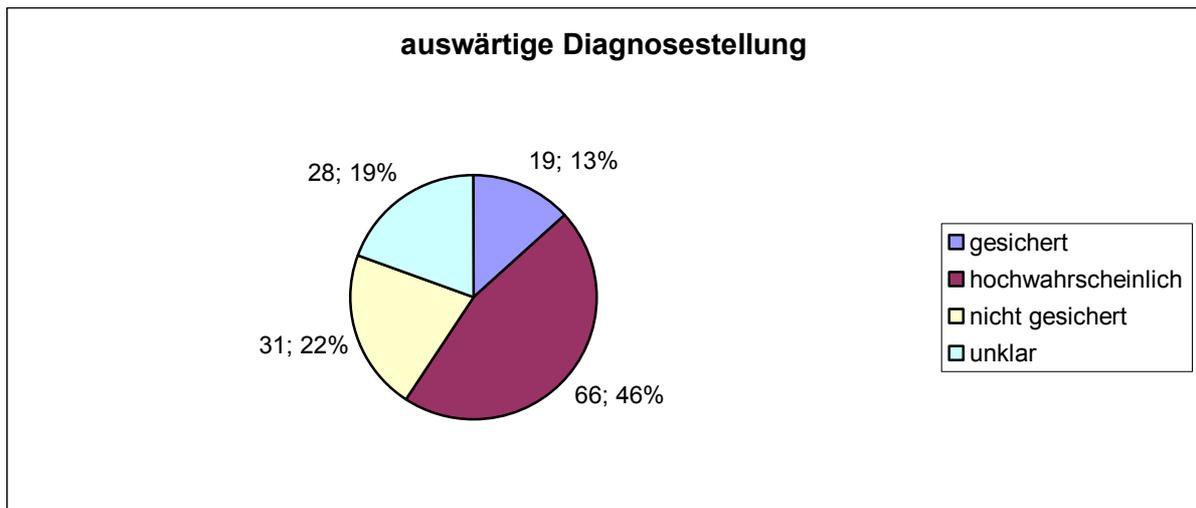
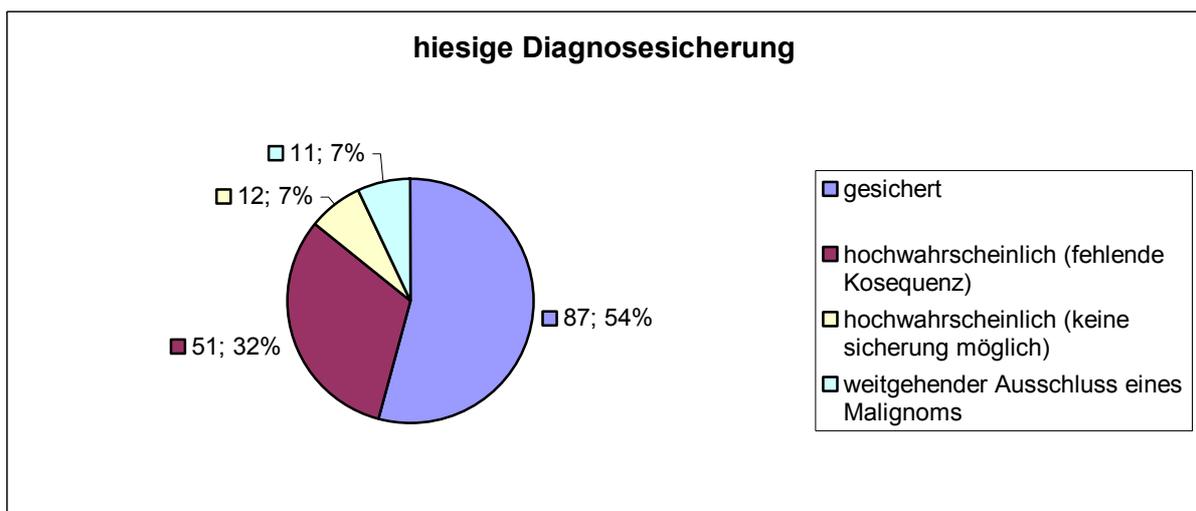


Abbildung 11: endgültige Diagnosesicherung aller Patienten (n=161)



3.5. Aussagekraft der einzelnen Untersuchungen

In diesem Abschnitt soll gesondert auf den Nutzen und die Aussagekraft der einzelnen technischen Untersuchungen eingegangen werden. Die auswärtigen und hiesigen werden getrennt aufgeführt.

3.5.1. Aussagekraft der auswärtigen Untersuchungen

Am Aussagekräftigsten waren die beiden Schnittbilddiagnostischen Methoden CT und MRT. 68% bzw. 60% der gemachten Untersuchungen ergaben eindeutige Hinweise auf einen Tumor. Nur eine geringe Anzahl (7% bzw. 0%) zeigte einen Normalbefund. Unspezifische Ergebnisse mit einer Unregelmäßigkeit ohne Hinweis auf Tumor gab es in ungefähr einem Fünftel der Fälle (19% bzw. 20%).

Dieser Gruppe folgt im diagnostischen Nutzen die ERCP. Von den 43 auswärtigen Befunden gab es in 54% der Fälle einen eindeutigen Hinweis auf eine Raumforderung. 26% ergaben eine unspezifische Pathologie, nur 5% waren normal. Ein großer Anteil, und häufiger Grund für die nachfolgende Überweisung in das Universitätsklinikum waren die 15% der ERCPs die nicht verwertbar waren oder abgebrochen werden mussten.

Der Ultraschall gab nur in einem Drittel der Fälle einen Hinweis auf einen Tumor (33%). Ein etwa gleicher Anteil (34%) lieferte zwar ein pathologisches Ergebnis, aber ohne Hinweis auf die eigentliche Erkrankung. Ein hoher Anteil von 20% der auswärtig durchgeführten Ultraschalluntersuchungen lieferte einen normalen Befund.

Die endoskopischen Verfahren ÖGD und Koloskopie lieferten keinen hohen Beitrag zur Interpretation der dargebotenen Symptome. 57% der ÖGD und 89% der Koloskopien zeigten einen Normalbefund. Hinweise auf ein Karzinom gaben 14% der ÖGD. Die Koloskopie lieferte weder Hinweise auf einen Tumor noch auf Metastasen.

Tab. 12 gibt einen Überblick über alle auswärts durchgeführten Untersuchungen und deren Aussagekraft.

Tabelle 12: Ergebnisse der auswärtigen Diagnostik aller auswärtig gesehenen Patienten (n=144)

Gesamtanzahl der Untersuchungen	Ultraschall 102		CT 110		MRT 10		ERCP 80		ÖGD 56		Koloskopie 18	
	Anzahl	In %	Anzahl	In %	Anzahl	Anzahl	In %	In %	Anzahl	In %	Anzahl	In %
Eindeutiger Hinweis auf Tumor	34	33%	75	68%	6	60%	43	54%	8	14%	0	0%
Nur Metastasen	10	10%	4	4%	1	10%	0	0%	0	0%	0	0%
Pathologischer Befund aber kein Tumor	35	34%	21	19%	2	20%	21	26%	14	25%	1	6%
Normalbefund	20	20%	8	7%	0	0%	4	5%	32	57%	16	89%
Untersuchung nicht verwertbar	0	0%	0	0%	0	0%	12	15%	0	0%	0	0%
Befund nicht vorhanden	3	3%	2	2%	1	10%	0	0%	2	4%	1	6%

3.5.2. Aussagekraft der hiesigen Untersuchungen

Auch bei der im Hause durchgeführten Diagnostik war die CT die Methode mit dem klarsten Ergebnis. 82% der Untersuchungen zeigten eindeutige Hinweise auf einen Tumor. Noch einmal 2% zeigten einen positiven Metastasenbefund. Zusammen mit 10% der Untersuchungen die eine Pathologie ohne Hinweis auf Tumor zeigten waren 94% aller hier gemachten CT pathologisch. Nur 6% zeigten einen Normalbefund.

Fast ebenso Aussagekräftig ist die auswärtig nur selten vollzogene Endosonographie. 41 der 51 gemachten Untersuchungen (80%) waren pathologisch und lenkten den Verdacht auf einen Tumor. 12% zeigten einen krankhaften Befund ohne Hinweis auf Raumforderungen. Hier waren nur 4 (8%) Normalbefunde.

Die MRT, mit 21 Untersuchungen nur selten verwendetes Hilfsmittel, zeigt in 62% der Fälle ein auf ein Karzinom eindeutig hinweisenden Befund. Weitere 33% zeigten eine nicht auf einen Tumor hindeutende Veränderung. Insgesamt waren 95% pathologische Befunde, es gab keinen Normalbefund.

47% der 118 durchgeführten ERCP hatten ein auf eine Raumforderung hinweisendes Ergebnis. Es gab keinen Normalbefund, 3 Untersuchungen waren nicht verwertbar. Ein hoher Anteil von 40% der im Hause durchgeführten ERCP diente therapeutischen Zwecken. Ebenso die PTCd, mit einer Quote von 81% der 27 Untersuchungen mit therapeutischem Zweck.

Die auswärts nur bei einem Patienten angewandte Angiographie hatte bei 53% der 30 im Hause untersuchten Patienten ein positives, auf einen Tumor hindeutendes Resultat. 27% waren Normalbefunde.

Der abdominelle Ultraschall, mit 135 Untersuchungen das am häufigsten gebrauchte Diagnosewerkzeug, bestärkte in 41% der Fälle den Verdacht auf eine tumoröse Veränderung. 32% zeigten einen pathologischen Befund aber ohne Hinweise auf eine Raumforderung. 10 der Untersuchungen zeigten ein nicht pathologisches Ergebnis.

In Tab. 13 sind die beschriebenen und noch weiteren im Hause angewendeten Diagnostikmethoden dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse der im Klinikum rechts der Isar durchgeführten Diagnostik aller Patienten (n=161) Teil 1

<i>Gesamtanzahl der Untersuchungen</i>	<i>Ultraschall 135</i>		<i>CT 82</i>		<i>MRT 21</i>		<i>ERCP 118</i>		<i>ÖGD 36</i>		<i>Endosonographie 51</i>		<i>Angiographie 30</i>	
	Anzahl	in %	Anzahl	in %	Anzahl	in %	Anzahl	in %	Anzahl	in %	Anzahl	in %	Anzahl	in %
Eindeutiger Hinweis auf Tumor	68	41%	67	82%	13	62%	56	47%	11	31%	41	80%	16	53%
Nur Metastasen	9	7%	2	2%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Pathologischer Befund aber kein Tumor	43	32%	8	10%	7	33%	11	9%	7	19%	6	12%	6	20%
Normalbefund	10	7%	5	6%	0	0%	0	0%	12	33%	4	8%	8	27%
Untersuchung nicht verwertbar	0	0%	0	0%	0	0%	3	3%	0	0%	0	0%	0	0%
Befund nicht vorhanden	2	1%	0	0%	1	5%	1	1%	2	6%	0	0%	0	0%
Verlauf und Staging	3	2%	0	0%	0	0%	0	0%	3	8%	0	0%	0	0%
Therapeutisch	0	0%	0	0%	0	0%	47	40%	1	3%	0	0%	0	0%

<i>Gesamtanzahl der Untersuchungen</i>	<i>MDP 17</i>		<i>PTCD 27</i>		<i>Laparoskopie 8</i>	
	Anzahl	in %	Anzahl	in %	Anzahl	in %
Eindeutiger Hinweis auf Tumor	7	58%	2	7%	3	28%
Nur Metastasen	0	0%	0	0%	3	38%
Pathologischer Befund aber kein Tumor	1	8%	2	7%	1	13%
Normalbefund	1	8%	0	0%	0	0%
Untersuchung nicht verwertbar	1	8%	0	0%	0	0%
Befund nicht vorhanden	0	0%	1	4%	0	0%
Verlauf und Staging	2	17%	0	0%	0	0%
Therapeutisch	0	0%	22	81%	1	13%

3.5.3. Nutzen der Wiederholungsuntersuchungen

Tab. 11 in Kapitel 3.4.3. hat gezeigt, dass etliche der auswärtigen Untersuchungen nach der Überweisung hier im Hause wiederholt wurden. Bei näherem Hinsehen wird aber deutlich, dass ein Großteil dieser Untersuchungen ohne zusätzlichen Nutzen war.

Von den insgesamt 49 wiederholten CT Untersuchungen konnte man bei 35 (71%) keinen diagnostischen Fortschritt verzeichnen. Lediglich bei 13 Patienten (27%) brachte die Wiederholung einen zusätzlichen Informationsgewinn.

Ähnliches zeigen die bei 85 Patienten wiederholten Ultraschalluntersuchungen. 62% der 85 doppelten Untersuchungen waren ohne zusätzlichen Nutzen. Etwas mehr als bei der CT war hier bei einem Drittel der Fälle ein Informationszuwachs nachweisbar.

Beide der doppelt kernspintomographisch untersuchten Patienten profitierten von der Wiederholung.

Etwa die Hälfte der Wiederholungsuntersuchungen mit Hilfe der ERCP war therapeutisch. 37% änderten nichts an den auswärtig gestellten Befunden hinsichtlich der Tumordiagnostik, lediglich 16% brachten einen Fortschritt.

Tabelle 14: Informationsgewinn durch die im RDI gelaufenen Wiederholungsuntersuchungen

Wiederholungen gesamt	<i>Ultraschall</i> 85		<i>CT</i> 49		<i>MRT</i> 2		<i>ERCP</i> 63		<i>ÖGD</i> 7	
	Anzahl	In %	Anzahl	In %	Anzahl	In %	Anzahl	In %	Anzahl	In %
Zusätzlichem Nutzen	28	33%	13	27%	2	100%	10	16%	0	0%
Ohne zusätzlichen Nutzen	53	62%	35	71%	0	0%	23	37%	5	71%
Therapeutisch	0	0%	0	0%	0	0%	30	48%	0	0%
Unbekannt	4	5%	1	2%	0	0%	0	0%	2	29%

3.6. Diagnosen und Verdachtsdiagnosen

3.6.1. Lokalisation

Nachfolgend wird auf die Lokalisation der gesicherten Tumoren eingegangen (s. auch Tab. 15).

78% der sicher diagnostizierten Tumoren waren Tumoren der Bauchspeicheldrüse. Insgesamt waren 62% im Pankreaskopf, 9% im Pankreascorpus und 7% im Pankreasschwanz lokalisiert. 9% der insgesamt 87 sicher diagnostizierten Fälle waren Klatskin Tumore, 2% waren Karzinome der distalen Gallengänge. Sechs Patienten hatten ein Papillenkarzinom. Gesicherte Diagnosen ohne Hinweis auf Malignität wurden insgesamt dreimal gestellt. Dabei handelte es sich um einen Fall mit einer chronischen, rezidivierenden Pankreatitis, ein tubuläres Schleimhautadenom des Pankreas und ein mikrozystisches Adenom des Pankreaskopfes.

Die Einteilung bei den nicht gesicherten Diagnosen gibt ein leicht verändertes Bild. Im Pankreas lokalisiert waren 54% (Kopf: 46%; Corpus: 7%; Schwanz: 1%) der hochwahrscheinlichen Diagnosen, bei drei der insgesamt 74 Patienten mit nicht gesicherter Diagnose bestand der Verdacht auf ein Papillenkarzinom. Einen wesentlich höheren Anteil als in dem Patientenkollektiv mit den histologisch gesicherten Diagnosen haben hier die Klatskintumoren. Bei 22% der Patienten mit nicht gesicherter Diagnose bestand der dringende Verdacht auf einen Klatskin Tumor.

Bei 13 der Patienten ging man von einer nicht sicher bösartigen Erkrankung aus. Dabei lautete bei 7 der Patienten die endgültige Diagnose Stenose/ Tumor unklarer Dignität, zweimal chronisch rezidivierende Pankreatitis und viermal ein unklarer Befund mit dem weitgehenden Ausschluss einer Raumforderung.

3.6.2. Histologie

Einen Überblick über die Ergebnisse der feingeweblichen Untersuchungen der Patienten mit gesicherter Diagnose gibt Tab. 15. Die Mehrheit der diagnostizierten Karzinome waren Adenokarzinome, bei einem Großteil der Akten war der genaue histologische Befundbericht nicht vorhanden, so dass diese in einer Gruppe Adenokarzinome zusammengefasst wurden. Insgesamt bestätigten fast 90% der Untersuchungen diese Histologie.

Tabelle 15: Histologischer Befund der gesicherten Befunde (n=87)

<i>Histologie</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
Adenokarzinom	42	48%
tubuläres Adenokarzinom	17	20%
schleimbildendes Adenokarzinom	8	9%
duktales Adenokarzinom	4	5%
tubulopapilläres Adenokarzinom	3	3%
Siegelringkarzinom	2	2%
papilläres Adenokarzinom	2	2%
anaplastisches Karzinom	2	2%
tubuläres Adenom	1	1%
mikrozystisches Adenom	1	1%
unbekannt	5	6%
GESAMT	87	99%

3.6.3. Fernmetastasen

Insgesamt traten bei 56% der 161 untersuchten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen auf. Bei 52 Patienten (32%) erfolgte eine Metastasierung in die Leber, 16 Patienten (10%) hatten eine Peritonealkarzinose, bei 10 (6%) wurden pulmonale Filiae diagnostiziert. Kutane Absiedelungen fanden sich bei 5 Patienten (3%).

3.7. Therapie

3.7.1. Therapiestrategien

Nach der sicheren Diagnosestellung oder dem Stellen einer Arbeitsdiagnose wurde je nach Stadium der Erkrankung ein verschiedenes Therapieregime verfolgt. Eine Chance auf Heilung hatten initial nur 30 Patienten (18%). Bei ihnen war der Befund zum Zeitpunkt der Diagnose noch im Rahmen einer kurativen Behandlung.

Bei mindestens zwei Dritteln dieser primär kurativ behandelten Patienten schlug dieser Versuch fehl. Sie wurden anschließend mit einem palliativen Therapiekonzept weiterbehandelt. Die restlichen zehn wurden R0 rezidiert und als „geheilt“ aus der hiesigen Behandlung entlassen, der weitere Verlauf war nicht nachvollziehbar.

Der Großteil der Patienten (68%) hatte bei Diagnose des Malignoms keine Aussicht auf Heilung. Bei ihnen wurde von Beginn an ein palliatives Therapiekonzept verfolgt. Die Gründe für dieses Vorgehen werden später aufgeführt.

10 der 161 Patienten (6%) erhielten überhaupt keine Behandlung. In diese Gruppe fielen aber auch die Patienten, welche eine Behandlung ablehnten oder eigenmächtig die Klinik verließen. Bei weiteren 10 Patienten wurde ein unklarer Prozess behandelt.

Nicht nachvollziehbar war das therapeutische Vorgehen bei zwei Patienten.

Tabelle 16: Therapiestrategien für alle Patienten (n=161)

<i>Therapiestrategie</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>In %</i>
Kurativ	10	6%
Primär palliativ	109	68%
Sekundär palliativ	20	12%
Versorgung bei unklarem Befund	10	6%
Nicht bekannt	2	1%
Keine Therapie	10	6%
GESAMT	161	99%

3.7.2. Kurativer Therapieansatz

Insgesamt 30 Patienten wurden mit kurativer Absicht operiert, die bevorzugte Operationsmethode war hier die Operation nach Whipple. 43% der 30 operierten Patienten wurden so behandelt. Die von Traverso modifizierte Version der Whipple'schen Operation wurde 4mal (13%) durchgeführt. Nur einmal wurde die zur Behandlung der Pankreasschwanzkarzinome bevorzugte Pankreaslinksresektion durchgeführt. Ebenfalls nur einmal erfolgte eine Revision des Ductus Choledochus mit anschließender Choledochojejunostomie.

Die Leberteileresektionen mit Hepaticusgabelresektion wurden dreimal eingesetzt.

Fast ein Drittel der Operationen mit einer geplanten vollständigen Tumorresektion mussten kurz nach Beginn abgebrochen werden. Bei acht der Operationen (27%) fanden sich bei der präoperativen Laparoskopie oder nach der Laparotomie neue Befunde, die eine Kontraindikation für die geplante Operation darstellten. Entweder wurde die Operation ganz abgebrochen oder kurzfristig in eine der später aufgeführten Operationen mit palliativem Therapieansatz umgewandelt.

Tabelle 17: OP-Technik der ursprünglich als resektabel eingestuften Tumoren (n=30)

<i>Operation</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>In %</i>
OP nach Whipple	13	43%
Abgebrochene Operationen (Diagnostische Laparatomie/ Laparoskopie)	8	27%
OP nach Whipple modifiziert nach Traverso	4	13%
Hepaticusgabelresektion/ Leberteilresektion	3	10%
Pankreaslinksresektion mit Splenektomie	1	3%
Choledochusrevision mit Choledochojejunostomie	1	3%
GESAMT	30	99%

Es wurden 9 Tumoren R0 rezidiert, einer mit mikroskopisch nicht Tumorfreien Ränder (R1) rezidiert. Es gab keine R2 Resektion. Bei 3 Patienten konnte keine Aussage gemacht werden (Rx). Nicht erwähnt wurde das Stadium bei 8 Patienten.

3.7.3. Palliativer Therapieansatz

80% (129 von 161) der untersuchten Patienten kamen im Verlauf ihrer Krankheit in eine Situation in der keine Aussicht mehr auf Heilung bestand. Davon bestand bei 109 der Patienten schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an keine Möglichkeit mehr, 20 Patienten kamen erst nach einem fehlgeschlagenen kurativen Ansatz sekundär in eine solche Lage. Im nachfolgenden sollen die Ursachen für eine solche Entscheidung näher untersucht werden.

Zu 70% waren Fernmetastasen der Grund für die palliative Vorgehensweise. Bei 16 Patienten (12%) stellte ein zu ausgedehnter Befund eine Kontraindikation für eine Tumorentfernung im gesunden dar. Dreizehn der Patienten kamen aufgrund ihres hohen Alters oder schlechten Allgemeinzustandes nicht mehr in Frage für einen solchen großen Eingriff. Rezidive als Ursache traten in 3% der Fälle auf. In sechs Fällen war der Grund nicht mehr nachvollziehbar.

Die Tab. 18 und 19 zeigen noch einmal die Häufigkeiten und eine genauere Aufschlüsselung des Grunds für ein palliatives Vorgehen bei den hier behandelten Patienten.

Tabelle 18: Gründe für das palliative Vorgehen aller palliativ behandelten Patienten (n=129)

<i>Grund der Palliation</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
Metastasen	90	70
Zu ausgedehnter Befund	16	12
Alter / schlechter AZ	13	10
Rezidiv	4	3
unbekannt	6	5
GESAMT	129	100%

Tabelle 19: genauere Aufschlüsselung der in Tab. 18 dargestellten Gründe

<i>Grund der Palliation</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
Lebermetastasen	52	32%
Gefäßinfiltration	30	19%
Peritonealkarzinose	16	10%
Duodenalinfiltration	16	10%
Lungenmetastasen	10	6%
Lymphknotenmetastasen	7	4%
Kutane Metastasen	5	3%
Mediastinum	1	1%
Lokalrezidiv	1	1%

Palliative Operationen

Ein nur relativ geringer Teil der 161 Patienten, nämlich 22 Patienten (13%) unterzogen sich einem solchen chirurgischen Eingriff. Dabei stand die Gastroenterostomie an erster Stelle. Sie wurde 15mal durchgeführt. Gefolgt von der Anlage einer biliodigestiven Anastomose bei 4 Patienten. Eine Restpankreatektomie wurde bei 3 Patienten durchgeführt.

Ein weit größerer Anteil der Patienten wurde mit einem Stent versorgt, der einen suffizienten Abfluss der Verdauungssekrete durch eine vom Tumor verursachte Stenose ermöglichen sollte.

Tabelle 20: palliative Operationen aller Patienten (n=161)

<i>Palliative Operation</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
Gastroenterostomie	15	9%
Biliodigestive Anastomose	4	2%
Restpankreatektomie	3	2%
GESAMT	22	13%

Stentimplantation

Insgesamt 63% aller Patienten wurden mit einem solchem biliären Stent versorgt. Am häufigsten wurden Plastikstents verwendet. Insgesamt wurden 50 Patienten (31%) mit Plastikstents versorgt, davon waren 35 gerade Plastikendoprothesen und 15 Doppel-Pigtail Kunststoffdrainagen. 29 Patienten (19%) wurden mit einem selbstexpandierenden Metallstent versorgt (Wallstent).

Yamakawa Drainagen, welche eine permanente Galleableitung nach innen und zusätzlich einen stetigen Zugang zum Gallenwegsystem nach außen ermöglichen, wurden bei 20 Patienten (13%) eingesetzt.

Tabelle 21: palliative Stenteinlagen; Anzahl und Stenttyp aller Patienten (n=161)

<i>Typ der Endoprothese</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
Yamakawa	20	13%
Metallstent (Wallstent)	29	19%
Plastik	35	22%
Doppelpigtail	15	9%
GESAMT	101	63%

Chemotherapie

31% aller Patienten erhielten eine palliative Chemotherapie. Führend und bei 10% aller Patienten eingesetzt worden ist die Kombinationstherapie mehrerer Zytostatika nach dem CLFT Schema. Dahinter folgen in gleichen Gruppen die beiden als Monotherapie eingesetzten Substanzen 5-Fluorouracil/Leukovorin und der Pyrimidin-Antimetabolit Gemcitabin. Sie wurden bei jeweils 10 Patienten (6%) eingesetzt. Therapieversuche mit Cholecystokinin- Antagonisten wurden bei 5 Patienten unternommen. In Einzelfällen wurden das Taxoid Docetaxel, Isotretionin (Roaccutan ®) oder Gammalinolensäure eingesetzt. Einen Überblick gibt Tab. 22:

Tabelle 22: palliative Chemotherapie, Anzahl und Wirkstoffe aller Patienten (n=161)

<i>Chemotherapeutikum/ Chemotherapieschema</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
CLFT	16	10%
Leukovorin / 5-FU	10	6%
Gemcitabin	10	6%
CCK-Antagonisten	5	3%
Docetaxel	2	1%
Isotretionin (Roaccutan®)	1	1%
Gammalinolensäure	1	1%
unbekannt	5	3%
GESAMT	50	31%

3.8. Weiterer Verlauf

Der weitere Krankheitsverlauf nach dem Aufenthalt der Patienten im Klinikum rechts der Isar ist nur schwer nachzuvollziehen. Die untersuchten Akten enthalten in den meisten Fällen keine Angaben über diesen und endeten abrupt. Die nachfolgenden Ergebnisse haben somit keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Insgesamt war der Tod von 28 Patienten (17%) dokumentiert.

Anhand der Aktenlage wurden 27 (17%) entlassen zur Fortführung der Therapie in anderen Häusern. Ein Großteil der Patienten wurde zum elektiven Stentwechsel einbestellt, eine weitere Dokumentation war nicht vorhanden. Ähnlich verhielt es sich bei den 19 Patienten die in unserer onkologischen Tagesklinik weiterbehandelt wurden. Insgesamt 9% der Patienten wurde eine Wiedervorstellung angeraten, die aber nicht in Anspruch genommen wurde. Sieben Patienten verweigerten eine weitere Diagnostik und/ oder Therapie und verließen die Klinik gegen ärztlichen Rat.

Tabelle 23: Weiterer Verlauf aller Patienten (n=161)

<i>Weiterer Verlauf</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>in %</i>
Entlassung in auswärtige Behandlung	27	17%
Stentwechsel	56	35%
OP geplant	1	1%
Wiedervorstellung	15	9%
Weiterbehandlung Tagesklinik	19	12%
unbekannt	8	5%
Eigenmächtiges Verlassen der Klinik / Verweigerung weiterer Therapie oder Diagnostik	7	4%
gestorben	28	17%
GESAMT	161	100%

4. Diskussion

A. Einleitende Diskussion

A.1. Erscheinungsbild des Pankreaskarzinoms

A.1.1. Epidemiologie

In der europäischen Union werden pro Jahr etwa 30 000 neue Fälle eines bösartigen Tumors der Bauchspeicheldrüse diagnostiziert [54]. Das Pankreaskarzinom gilt als die sechsthäufigste Todesursache aller Krebserkrankungen und hat unter den 60 häufigsten Malignomen die schlechteste Prognose mit der niedrigsten 5-Jahres-Überlebensquote [59].

Die Inzidenz liegt bei rund 10 neuen Fällen pro 100.000 Einwohner im Jahr. Das Pankreaskarzinom gilt als eine Krankheit des alten Menschen, kann aber in allen Lebensabschnitten auftreten. Das Erkrankungsrisiko steigt proportional mit dem Lebensalter. Ungefähr 80% aller Fälle finden sich in einer Spanne vom 60. bis zum 80. Lebensjahr. Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen [20].

Patienten an denen eine chirurgische Resektion des Tumors vorgenommen wurde habe eine 5-Jahresüberlebensquote von etwa 10%. Diese hat eine direkte Beziehung zu der Größe des resezierten Tumors. Sie liegt bei etwa 20-30% von Tumoren von oder weniger als 2cm Durchmesser und nahezu bei Null bei Tumoren von über 3cm Durchmesser [11].

A.1.2. Risikofaktoren

Entzündliche Erkrankungen des Pankreas, wie die chronische und hereditäre Pankreatitis, gelten als signifikante Risikofaktoren.

Rauchen erhöht ebenfalls das Risiko an einem bösartigen Tumor der Bauchspeicheldrüse zu erkranken. Dieser Zusammenhang ist aber wesentlich kleiner als bei anderen mit dem Rauchen assoziierten Tumoren, wie z.B. dem Bronchialkarzinom.

Außerdem besteht ein positiver Zusammenhang mit dem übermäßigen Verzehr von Fett- und Kohlenhydratreicher Nahrung und dem Auftreten dieser Tumoren. Dem Konsum von Ballaststoffen und frischem Obst und Gemüse wird ein protektiver Effekt zugesprochen. Epidemiologische Studien über den Einfluss von Alkohol deuten nicht auf diesen als Risikofaktor hin. Der Konsum von Kaffee hat, wenn überhaupt, nur einen kleinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko [20].

A.1.3. Symptomatik

Die Symptomatik des Pankreaskarzinoms gilt als uncharakteristisch und nur schwer deutbar. Besonders in den frühen Tumorstadien können jegliche Symptome fehlen. Abdominelle Schmerzen und Ikterus gelten als Kardinalsymptome und kennzeichnen schon fortgeschrittenere Tumorstadien. Der schmerzlose Ikterus ist ein häufig beobachtetes Erstsymptom.

Als Frühsymptome, die auf eine eventuelle Diagnose hinführen könnten gelten Gewichtsabnahme, eine Abneigung gegenüber dem Rauchen oder gewohnten Nahrungsbestandteilen wie Fleisch, Kaffee und Wein, sowie die akute und chronische Pankreatitis. Auch das plötzliche Auftreten eines Diabetes mellitus wird in diesem Zusammenhang beobachtet. In ungefähr 15% der Fälle existieren schon 6 Monate vor dem Auftreten von Schmerzen oder Ikterus eines oder mehrere der oben genannten unspezifischen Symptome, die als Frühsymptome eines Pankreaskarzinoms interpretierbar wären [21].

Durch die frühe Obstruktion des Ductus Choledochus und Ductus Wirsungianus und der damit zu erklärenden früher auftretenden Symptomatik werden periampulläre Karzinome meist frühzeitig diagnostiziert und haben eine dementsprechende bessere Prognose als Pankreaskopf, bzw. -schwanztumoren.

A.1.4. Histopathologie

Die wichtigsten exokrinen Pankreastumoren und ihre relative Häufigkeit sind in Tab. 24 wiedergegeben. Aus ihr geht hervor, dass das duktales Adenokarzinom und seine Varianten mit einer Häufigkeit von 92% stark überwiegen und die anderen Typen eher selten sind.

Tabelle 24: Wichtige exokrine Pankreastumoren aus [30]

<i>Tumortyp</i>	<i>Häufigkeit (%)</i>
Muzinös- zystischer Tumor (muzinöses Zystadenokarzinom)	1
Intraduktaler papillär-muzinöser Tumor	2
Duktales Adenokarzinom mit Varianten	92
Azinuszellkarzinom	1
Benigne Tumoren	1
Andere Tumoren	3

Die Tumoren der Ampulla Vateri sind meist Adenokarzinome gleicher Histologie wie die der Pankreaskarzinome. Bei den Karzinomen der extrahepatischen Gallengänge handelt es sich

vornehmlich um schleimproduzierende Adenokarzinome mit reichlich entwickeltem fibrösem Struma [30].

A.1.5. Stadieneinteilung; TNM Klassifikation

Pankreaskarzinom

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- Tis Carcinoma in situ
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Tumor begrenzt auf Pankreas
- T1a Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung
- T1b Tumor mehr als 2cm in größter Ausdehnung
- T2 Tumor breitet sich direkt in Duodenum, Ductus Choledochus und/oder peripankreatisches Gewebe aus
- T3 Tumor breitet sich direkt in Magen, Milz, Kolon und/oder benachbarte große Gefäße aus
- Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Befall von regionären Lymphknoten
- N1a Metastase in einem einzigen regionären Lymphknoten
- N1b Metastase in mehreren regionären Lymphknoten
- Mx Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Stadieneinteilung (chirurgische TNM-Klassifikation)

Stadium 0

Stadium I	T1,2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Karzinom der Ampulla Vateri

- T Primärtumor
- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

- Tis Carcinoma in Situ
- T1 Tumor begrenzt auf die Ampulla Vateri oder Sphincter Oddi
- T2 Tumor infiltriert die Duodenalwand
- T3 Tumor infiltriert 2cm oder weniger in das Pankreas
- T4 Tumor infiltriert mehr als 2cm in das Pankreas oder in benachbarte Organe
- N Lymphknoten (siehe oben)
- M Fernmetastasen (siehe oben)

Stadieneinteilung (chirurgische TNM-Klassifikation)

Stadium 0	TiS	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2,3	N0	M0
Stadium III	T1-3	N1	M0
Stadium IV	T4	jedes N	M0
	Jedes T	jedes N	M1

Karzinome der extrahepatischen Gallengänge

- T Primärtumor
- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 kein Anhalt für Primärtumor
- TiS Carcinoma in Situ
- T1 Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe oder fibromuskuläre Schicht
- T1a Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
- T1b Tumor infiltriert fibromuskuläre Schicht
- T2 Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe
- T3 Tumor infiltriert Nachbarstrukturen: Leber, Pankreas, Duodenum, Gallenblase, Kolon, Magen
- Nx regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen an Lymphknoten im Ductus Cysticus, um den Choledochus und/oder am Leberhilus (Lymphknoten des Lig. Hepatoduodenale)
- N2 Metastasen in Lymphknoten um den Pankreaskopf, in periduodenalen, periportal, zöliakalen und/oder oberen mesenterialen Lymphknoten
- M Fernmetastasen (siehe oben)

Stadieneinteilung (chirurgische TNM-Klassifikation)

Stadium 0	TiS	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1,2	N1,2	M0
Stadium IVa	T3	jedes N	M0
Stadium IVb	jedes T	jedes N	M1

aus [22]

A.1.6. Lokalisation

Die Gruppe der exokrinen Pankreaskarzinome wird entsprechend ihrer Lokalisation in verschiedene Gruppen eingeteilt: (a) Pankreaskopfkarzinom (bis zum linken Rand der Vena mesenterica superior, Tumoren des Proc. Uncinatus eingeschlossen). (b) Pankreaskorpustumoren (vom linken Rand der Vena mesenterica superior bis zum linken Rand der Aorta) und (c) Tumoren des Pankreasschwanzes (links der Aorta).

Die häufigste Primärmanifestation der oben genannten Tumoren liegt mit ungefähr 70- 75% im Pankreaskopf, mit ungefähr 20% im Pankreaskörper und mit ca. 5% im Pankreasschwanz [1].

Von diesen Lokalisationen müssen Karzinome der Papille abgegrenzt werden. Über lange Zeit war der Begriff der periampullären Karzinome gebräuchlich, welche neben dem Karzinom der Papilla Vateri auch die des terminalen Ductus choledochus (jetzt den extrahepatischen Gallengangskarzinomen zugerechnet), des distalen Ductus Wirsangius (jetzt Pankreaskopfkarzinom) und des an die Papille angrenzenden Duodenums (jetzt Duodenalkarzinom) zusammenfasste. Inzwischen wurden für die genannten Tumoren unterschiedliche TNM-Klassifikationen eingeführt, so dass auch diese als differenziert zu werten sind.

A.2. Diagnostik und Staging

Trotz der in den letzten Jahrzehnten neu entwickelten Diagnosemöglichkeiten hat sich die schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms nicht wesentlich geändert. Dies ist durch die Tatsache zu erklären, dass die meisten Patienten erst dann behandelt werden, wenn die Krankheit bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat. Diese „Verzögerung“ könnte man auf drei Gründe zurückführen:

- 1.) Verzögerung durch den Patient. Durch unspezifische und nicht sehr störende Symptome, die oft vom Patient und erstversorgendem Arzt ignoriert werden, kommt es erst zu einer späten Spezialistenkonsultation.
- 2.) Verzögerung durch den Arzt. Die präsentierten Symptome gleichen oft anderen, häufiger vorkommenden Krankheiten wie dem peptischem Ulkus, Gallensteinleiden, Hiatushernien, Diverticulosis coli und auch stressbedingten Störungen des Gastrintestinaltraktes. Durch solche „falsch gewonnene Sicherheit“ kommt es oft zu unnötigen Verzögerungen im Ablauf.
- 3.) Durch unterschiedliche Gründe im Klinikalltag, wie zum Beispiel Geräteauslastungen und Verfügbarkeit werden wichtige Untersuchungen lange hinausgezögert [12, 40].

Um diesen Dingen vorzubeugen und zu einer schnellen und effektiven Diagnose zu kommen, sollte schon im Vorfeld auf zwei Dinge geachtet werden: Erstens die genaue Selektion verdächtiger Patienten und zweitens die anschließende zielgerichtete Anwendung von technischen Untersuchungsmöglichkeiten.

Im Folgenden sollen die bedeutendsten diagnostischen Möglichkeiten vorgestellt werden.

A.2.1. Tumormarker

Tumormarker spielen in der Diagnosestellung, Prognosestellung und dem Monitoring von Patienten mit Pankreaskarzinomen eine entscheidende Rolle. Von klinischer Bedeutung sind CEA, CA 19-9, AFP, CA 125 und CA 50. Der Einsatz von ihnen kann auf Grund geringer Sensitivität und Spezifität im Rahmen für Screening Untersuchungen für das Pankreaskarzinom aber nicht empfohlen werden [57].

Der momentan gebräuchliche Marker mit der höchsten Sensitivität und Spezifität ist das CA 19-9. Bei Werten von über 1000 U/ml und fehlender Cholestase ist die Spezifität nahezu 100%. Im Gegensatz zu anderen Tumormarkern (AFP, CEA) die bei außerordentlich hohen Werten ein sicheres Zeichen für Malignität sind, können hohe CA 19-9 Werte jedoch auch von benignen obstruktiven Gallengangserkrankungen oder chronischer Pankreatitis verursacht sein. Werte von über 1000 U/ml sind aber hoch suspekt auf maligne Erkrankungen [46].

Nachteilig für die Markerdiagnostik wirkt sich auch aus, dass mindestens 15% der Bevölkerung kein CA 19-9 synthetisieren können [9].

Durch Kombination von CA 19-9 mit CEA kann die Sensitivität nicht wesentlich erhöht werden. Nach Böttger [4] haben die Marker eine Sensitivität von 76,8% (CA 19-9) und 39,4% (CEA), in Kombination 83,4%.

Die Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 19-9 wird in der interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie als im Einzelfall nützliche Untersuchung in der präoperativen Diagnostik genannt [13].

A.2.2. Ultraschall (US)

Der transabdominelle Ultraschall als eine für den Patienten wenig belastende und oft wiederholbare Untersuchung eignet sich als erstes Screeningverfahren. Er zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität von 70-90% bei der Diagnose von größeren Tumoren aus, bei kleineren Tumoren deutlich geringere Trefferquoten [4, 40].

Vorteil ist die rasche Verfügbarkeit und die geringen Kosten, nachteilig wirken sich die oft schlechten Untersuchungsbedingungen wie Gasüberlagerungen, Adipositas oder voroperierte Patienten aus. Schwierig gestaltet sich auch oft die Differenzierung von Tumoren und chronischen entzündlichen Veränderungen.

Die Anwendung des Ultraschalls in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms wird durch die Tatsache limitiert, dass diese Methode nur in der Hand des Geübten vergleichbare Aussagen wie CT und/oder MRT liefert.

A.2.3. Computertomographie (CT)

Die Computertomographie mit Dünnschnitttechnik (5mm), Gefäßrekonstruktion und ausreichender oraler und i.v. Kontrastmittelgabe wird als das Mittel der Wahl zur Diagnostik, der präoperativen Beurteilung, der Resektabilität und des Staging angesehen. Durch die Einführung sog. Mehrschicht-Spiral-CT ist es jetzt auch möglich das Pankreas multiplan und ohne Verlust an Bildqualität darzustellen. Es besteht eine hohe Sensitivität für Aussagen zur lokalen Tumorausbreitung, Befall der peripankreatischen Lymphknoten, Gefäßinfiltration und Aszitesbildung. Das gilt auch für Lebermetastasen mit einer Größe von mehr als 1cm. Da jedoch ca. 1/3 aller Lebermetastasen nicht diese Größe erreichen, ist die Aussagekraft des CT hier eingeschränkt. Auch der Nachweis von peritonealen oder omentalen Metastasen ist schwierig, Aszites kann indirekt auf solche Läsionen hinweisen.

Da die auf den Bildern gefundenen anatomischen Veränderungen unspezifisch sind, ist eine exakte Diagnosestellung durch den Radiologen nur möglich, wenn dieser über die Klinik des Patienten ausreichend informiert ist.

Die Sensitivität für den Nachweis von Lebermetastasen oder peritonealer Karzinose wird nur mit 35,7% angegeben. Über Aussagen zur Resektabilität von Pankreaskarzinomen besteht ein positiver prädiktiver Wert von 62-89%, ein negativer prädiktiver Wert von 70-91,9%. Die falsch positive Rate wird mit weniger als 10% angegeben [4, 9, 40].

A.2.4. Magnetische Resonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzcholangio-Pankreatikographie (MRCP)

Bisher konnte für die MRT gegenüber der CT keine entscheidenden Vorteile in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms nachgewiesen werden. Eine Studie von Warshaw et al. [64] zeigt, dass MRT Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied oder zusätzlichen Nutzen gegenüber der CT bringen.

Durch die Möglichkeit einer beliebigen Wahl der Schichtführung (transversal, sagittal, coronal) ist es mit Hilfe der MRT aber möglich, den Tumor in Beziehung zu fixen anatomischen Strukturen anschaulich zu machen.

Eine MRT Untersuchung eignet sich am besten für die Patienten, welchen aufgrund einer Allergie oder schlechten Nierenfunktion kein Kontrastmittel für eine CT Untersuchung gegeben werden kann. Bei unklaren Befunden im CT eignet sich das MRT als Zusatzuntersuchung und kann definitiv Tumormassen zeigen wo z.B. im CT nur ein aufgetriebener Pankreaskopf zu sehen ist.

Die MRCP ist eine relativ neue bildgebende Methode die die MRT ergänzt und genutzt wird um den Pankreas- und Gallengang beurteilen zu können. Sie hat den Vorteil nicht invasiv zu sein. Die Kriterien zur Diagnose des Pankreaskarzinoms gleichen denen der ERCP: Obstruktion oder Ummauerung des Pankreasganges oder, ist der Tumor im Pankreaskopf lokalisiert, die gleichzeitige Obstruktion des Gallengangs („double duct sign“) [14]. Die MRCP zeigt eine hohe Sensitivität (93-100%) bei der Diagnose von Gallen- und Pankreasgangobstruktionen in der Hand von erfahrenen Radiologen [47].

Erwähnenswert sind auch die geringere Verfügbarkeit und die höheren Kosten gegenüber dem CT, die gegen das MRI als erste Screeningmethode sprechen.

A.2.5. Angiographie

Zöliakographie und Mesenterikographie waren bis vor kurzem noch zur Klärung der individuellen Gefäßanatomie und bei Verdacht auf eine Gefäßinfiltration vor einer operativen Behandlung indiziert. Inzwischen wird die Angiographie als ein invasives Verfahren mit einem, wenn auch geringen Risiko für den Patienten zusehends von nichtinvasiven Verfahren wie der hochauflösenden Computertomographie oder dem MRCP verdrängt, da sie keine entscheidenden Vorteile bietet [5].

Die Angiographie sollte nach Moossa et al. [40] nur noch selektiv für spezielle Indikationen genutzt werden. Unter anderen zählt er zu diesen: (a) Es bestehen Zweifel bezüglich der Resektabilität und es können keine eindeutigen Aussagen aufgrund der Bildgebung gemacht werden. (b) Es handelt sich um einen Patienten mit größeren vorhergegangenen Operationen im oberen Abdomen. (c) Ein unerfahrener Chirurg soll die Resektion durchführen. (d) Es müssen größere Gefäße resiziert werden. (e) Es wurde eine neoadjuvante Bestrahlung zum Downstaging durchgeführt. (f) Der Patient ist zögerlich, was palliative Operationen betrifft. (g) Es handelt sich um einen sehr adipösen Patienten.

Die Sensitivität der Angiographie ist hoch (bei ca. 78%), die Vorhersage für Nichtresektabilität liegt bei 82%. Für die Infiltration der Pfortader liegen obige Werte bei 56%, bzw. 83% [4].

A.2.6. Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Der endoskopische Ultraschall zeigt sich den vorgeschriebenen Untersuchungen wie CT, Ultraschall, ERCP oder Angiographie in der diagnostischen Aussagekraft überlegen [48]. In Studien von Rösch et al. [51, 52, 53] war die Sensitivität und Spezifität des EUS (99% und 100%) der von transabdominellen Ultraschall (67% und 40%) und CT (77% und 53%) überlegen. Besonders zur Beurteilung auch kleiner Raumforderungen von weniger als 3cm Größe im Pankreaskorpus und –kaudabereich sowie für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen und die Infiltration der V. porta, V. lienalis und des Gallengangs hat sich in den letzten Jahren der EUS als das Verfahren der Wahl herausgestellt. Zusätzlich können Infiltrationen des Duodenums, Metastasen der Leber, Aszites und periduodenale Lymphknoten zur Darstellung gebracht werden [48]. Der EUS trägt so zu einer präziseren und vor allem schnelleren Diagnose bei und vermindert den Einsatz von mehr invasiven Diagnosetechniken wie der ERCP oder der Angiographie. Auf den Nutzen des EUS bei der Gewebegewinnung wird später eingegangen.

Auch der EUS ist durch die Abhängigkeit von Erfahrungswerten durch den Untersucher limitiert.

A.2.7. Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)

Die ERCP hat eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik maligner Pankreastumoren. Die ERCP wird empfohlen bei Patienten mit unklaren Oberbauchbeschwerden oder Ikterus und bei durch Sonographie oder CT nicht eindeutig definierbaren Befunden. Dies ist wichtig weil die ERCP mit einem weit höheren Risiko verbunden ist als die anderen Bildgebenden Verfahren. Das Morbiditätsrisiko liegt auch unter besten Umständen noch bei 2-3%, meistens in Form einer Pankreatitis oder Cholangitis [4, 40].

Vorteile der ERCP gegenüber den anderen Bildgebenden Verfahren, die meist nur den Effekt des Tumor auf umliegende Strukturen zeigen, sind: (a) Duodenum und Ampulle können direkt dargestellt werden. (b) Anatomische Besonderheiten, Stenosen und Obstruktionen können radiologisch dargestellt werden. (c) Die ERCP bietet die Möglichkeit, Gangsekret oder einen Bürstenabstrich aus dem Stenosebereich bzw. (bei einer papillennahen Raumforderung) eine Biopsie zur zytologischen bzw. histologischen Sicherung zu entnehmen.

A.2.8. Laparaskopie

Pankreaskarzinome metastasieren häufig und bevorzugt in Leber und Peritoneum. Mit Hilfe der Laparaskopie ist es möglich auch kleinste Absiedelungen im Millimeter Bereich direkt darzustellen, die mit der CT nicht sichtbar gemacht werden können. Gleichzeitig ist auch hier die Möglichkeit zur Gewebeentnahme gegeben.

Der Stellenwert der Laparaskopie in der Diagnose von Pankreaskarzinomen ist nicht genau abschätzbar. Nützlich ist sie vor allem bei Verdacht auf Metastasen als Folge einer vorangegangenen Bildgebung und vor geplanten Laparatomien zum Ausschluss eventuell doch vorliegender Kontraindikationen einer geplanten kurativen Operation. In positiven Fällen kann dann die Operation abgebrochen werden und eine nichtchirurgische, palliative, den Patienten schonendere Versorgung angestrebt werden. Conlon [7] beschreibt Quoten von 15-20% in denen unerwartete, noch nicht diagnostizierte Metastasen durch die Initial vor der Laparatomie durchgeführte Laparaskopie entdeckt werden.

Weitere, die Laparoskopie ergänzende Verfahren wie der laparoskopische Ultraschall zum Sichtbarmachen okkultter Lebermetastasen oder Gefäßinfiltrationen bedürfen noch einer genaueren Prüfung [47].

A.2.9. Pankreasfunktionstests

Pankreasfunktionstests (Bestimmung von Chymotrypsin oder Elastase im Stuhl, Stuhlgewichts- und Fettbestimmung, Pankreolauryltest, Sekretin- Pankreozyminetest) spielen heute keine Rolle mehr in der Diagnose maligner Raumforderungen des Pankreas, da eine genaue Differenzierung der Ursache der exokrinen Pankreasfunktionsstörung mit diesen Verfahren nicht möglich ist. Da sowohl exokrine als auch endokrine Funktionseinschränkungen einfach substituiert werden können, spielt auch eine präoperative Einschätzung der vorhandenen Restfunktion keine Rolle. Postoperativ können sie zur Kontrolle einer Substitutionstherapie herangezogen werden [57].

A.2.10. Gewebegewinnung durch Feinnadelaspiration (FNA)

Die perkutane FNA erlaubt eine Gewebegewinnung und eine genaue Aussage über die Malignität in 67-90% aller Patienten mit Pankreaskarzinomen. Böttger et al. [4] zeigt eine Sensitivität von 91% für Karzinome der Ampulle und von nur 61,5% für Pankreaskarzinome. Er sieht daher keinen Nutzen der präoperativen Gewebegewinnung durch FNA.

Eine präoperative Biopsie ist nur dann sinnvoll, wenn eine neoadjuvante Chemotherapie oder Bestrahlung durchgeführt werden soll. Auch in fortgeschritteneren Stadien ohne kurativen Ansatz ist eine histologische Sicherung zur Durchführung einer Chemotherapie oder Bestrahlung unbedingt notwendig. In mehr als 10% aller ikterischen Patienten stellt sich ein zuvor als hochwahrscheinlich maligne eingestuftes Tumor als benigne Raumforderung dar [9].

Nachteile der FNA sind einerseits das Risiko eines falsch negativen Befundes und andererseits das Setzen von Implantationsmetastasen durch die Punktion des Tumors.

Eine weitere Methode neben der US-gesteuerten und CT-gesteuerten FNA ist die relativ neue Methode der EUS-gesteuerten FNA. Da man mit dieser Technik das Peritoneum nicht durchstoßen muss, wird das Risiko von Setzen von Implantationsmetastasen als geringer eingestuft als bei den anderen Methoden. Genaue Werte im Rahmen von Langzeitstudien fehlen noch [48].

A.2.11. Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Exokrines Pankreaskarzinom

Notwendige Untersuchungen:

Anamnese und klinische Untersuchung

Sonographie Abdomen

Spiral CT des Abdomens

Röntgen Thorax in 2 Ebenen

Im Einzelfall nützliche Untersuchungen:

Tumormarker (CA 19-9, CEA)

MRT mit ultraschnellen Sequenzen (falls verfügbar kann dieses Verfahren die anderen Bildgebenden Verfahren ersetzen)

MDP / Gastroduodenoskopie bei Verdacht auf Infiltration des Magens oder Duodenums

ERCP bei unklarer Diagnose zur passageren Stenteinlage

EUS zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung

Laparoskopie zur Klärung einer Peritonealkarzinose, Lebermetastasierung und Durchführung einer Peritoneallavage für zytologische Untersuchung

[13]

Extrahepatisches Gallengangskarzinom einschließlich Klatskin Tumoren

Notwendige Untersuchungen:

Anamnese und klinische Untersuchung

Sonographie Abdomen

Röntgen Thorax in 2 Ebenen

ERC, ggf. PTCD

Im Einzelfall nützliche Untersuchungen:

Spiral CT des Abdomens

MRCP

EUS, besonders bei distaler Tumorlokalisation

[13]

A.3. Therapie

Das Pankreaskarzinom ist gekennzeichnet durch aggressives Wachstumsverhalten und eine extrem schlechte Prognose. Da gängige konservative onkologische Therapiestrategien den an sie gestellten Anforderungen nicht standhalten und leider keine Möglichkeit auf Heilung bieten, stellt die chirurgische Behandlung die einzige Therapieform mit einer kurativen Chance dar. Die chirurgische Strategie bei der Resektion des Pankreaskarzinoms besteht aus zwei Phasen: Erstens die Sicherung der Resektabilität und zweitens, nachdem diese festgestellt wurde, die radikale Entfernung des Tumors und eine entsprechende Rekonstruktion. Das Ziel der Chirurgie ist die Tumorentfernung im Gesunden einschließlich des regionalen Lymphabflussgebietes (R0 Resektion), verbunden mit einer möglichst niedrigen perioperativen Mortalität und Morbidität, und einer geringen Hospitalisationszeit. In den letzten Jahren ist die perioperative Morbidität und Mortalität stark zurückgegangen. Die Mortalität wird in relativ neuen Studien bei 3,4% bis 13,3 angegeben [17]. Als Gründe für diesen Fortschritt werden einerseits die bessere Selektion von Patienten, eine standardisiertere und sorgfältigere chirurgische Technik, ein stark verbessertes postoperative Management und größere Erfahrung mit dem Eingriff genannt [61].

Die Frage nach dem: „Wer soll operieren“ ist nicht einfach zu beantworten. Es gilt, dass erfahrene Zentren bessere Ergebnisse hervorbringen als solche, die nur selten die unten beschriebenen Eingriffe vornehmen. Die perioperative Mortalität und Morbidität werden als kleiner beschrieben, wenn 20 oder mehr Resektionen pro Jahr durchgeführt werden [9].

A.3.1. Chirurgische Techniken

Die klassische Operation nach Whipple

Die erste erfolgreiche Resektion eines periampullären Karzinoms wurde im Jahre 1909 von dem deutschen Chirurg Walter Kausch durchgeführt. Die Operation erfolgte damals in zwei Schritten. Aufgrund der hohen perioperativen Sterblichkeit geriet das Verfahren in Vergessenheit und die Behandlung von Pankreas- und Ampullenkarzinomen beschränkte sich weiterhin auf nicht rezidierende Techniken wie biliäre Bypässe und/oder Gastroenterostomien zur Wiederherstellung der Nahrungspassage.

Im Jahre 1935 vollzogen Allen O. Whipple und Mitarbeiter wieder Resektionen von ampullären Karzinomen mit einem den von Kausch angewandten ähnlichen Verfahren. Sie perfektionierten diese Technik im Laufe der Jahre in eine einschrittige Operation um und standardisierten sie. Diese Operationstechnik, eine Pankreatikoduodenektomie, oder

Operation nach Whipple, ähnelt der heute immer noch verwandten Technik und besteht aus einer Entfernung des Pankreaskopfes, der Gallenblase und dem distalen Gallengang, den peripankreatischen und Lymphknoten des Lig. hepatoduodenale, einer Resektion des Duodenums und einem kleinen Stück des proximalen Jejunums, sowie einer halben oder 2/3 Magenresektion und der Entfernung der rechten Hälfte des Omentum majus. Als rekonstruktive Maßnahmen werden eine Pankreatikojejunostomie (oder Pankreatikogastrostomie) eine Hepatikojejunostomie und eine Gastrojejunostomie durchgeführt [12, 43].

Nach anfänglich noch wesentlich höheren Raten ist die Mortalitätsrate in erfahrenen Zentren der Pankreaschirurgie heutzutage auf inzwischen unter 5% gesunken. Trotz allem Fortschritt spiegeln sich diese Zahlen nicht in den Langzeitüberlebenskurven der operierten Patienten wieder. Die meisten Einrichtungen verzeichnen keinen deutlichen Fortschritt und nennen weiterhin Zahlen mit einer durchschnittlichen postoperativen Überlebenszeit von 12-18 Monaten. Die Prognose für Patienten deren Karzinome in einem frühen Stadium rezidiert wurden (Stadium I der UICC- Klassifikation), ist dabei signifikant besser [2, 8, 35].

Die pyloruserhaltende Operation nach Whipple modifiziert nach Traverso

Diese Methode der Magenerhaltenden Operation nach Whipple wurde von dem englischen Chirurgen Kenneth Watson in den 40er Jahren eingeführt. Er argumentierte, dass diese Methode den Patienten nützlich sein würde, weil sie einerseits dem Auftreten von postoperativen jejunalen Ulzera, wie auch den ungünstigen Nebeneffekten einer Gastroenterostomie entgegenwirke. Perfektioniert wurde diese Technik fast 40 Jahre später im Jahre 1978 von Traverso und Longmire die ähnlich argumentierten. Seit dieser Zeit wird die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie von vielen Chirurgen zur Behandlung der chronischen Pankreatitis, des Pankreaskarzinoms und zum Teil für periampulläre Tumoren eingesetzt.

Untersucht man vergleichbare Tumorstadien, zeigt die Pyloruserhaltende Methode nach Traverso keinen signifikanten Unterschied zu denen mit der klassischen Whipple Operation erzielten Ergebnisse im Langzeitüberleben, außer in einer kleinen Studie mit kleinem Patientenkollektiv die einen Vorteil in der klassischen Operation nach Whipple sieht für Patienten im Stadium III des Tumorleidens [41, 58].

Die Hauptkritik an der neueren Methode ist die Frage nach der ausreichenden Radikalität der Operation.

Pankreaslinksresektion

Die Pankreaslinksresektion ist die Methode der Wahl bei Tumoren des Pankreaskörpers und –schwanzes. Diese Operation beinhaltet die Entfernung des Pankreaskörpers und- Schwanzes in Kombination mit den peripankreatischen Lymphknoten und einer Entfernung der Milz. Keine andere Technik zeigt für oben genannte Tumoren bessere Ergebnisse bzgl. Überlebens- oder Symptomfreier Zeit als diese Methode. Aufgrund ihrer erst späten klinischen Manifestation werden Tumoren des Pankreaskörpers und –schwanzes aber oft als unresektabel eingestuft. Karzinome des Pankreaskopfes und –schwanzes haben eine Resektionsrate von nur etwa 12% [42]. Das mittlere Überleben nach einer solchen Operation beträgt in einer aktuellen Studie 13 Monate, in anderen wird von einer 3-Jahres bzw. 5-Jahresüberlebenszeit von 19% und 17% berichtet wird [26, 37].

Totale Pankreatektomie

Diese Methode verbindet die oben beschriebene Standard Operation nach Whipple mit einer Pankreaslinksresektion inklusive Milzresektion. Entfernt werden auch die Lymphknoten um die linke A. gastrica, die A. splenica und des Truncus coeliacus. Es folgt eine End zu Seit Hepaticojejunostomie und eine Gastroenterostomie als rekonstruktive Maßnahme.

Bei Einführung dieser Methode ging man davon aus, dass mit einer kompletten Entfernung des Organs einem eventuellen multizentrischen Vorkommen des Tumors vorgebeugt werden kann, und die perioperativen Komplikationen der Pankreasanastomosen wegfallen würden, außerdem wäre eine vollständigere Entfernung der Lymphknoten möglich.

Doch wurde schnell offensichtlich, dass diese Methode etliche Nachteile in sich barg. Bei genau so hohen Mortalitätsraten wie bei der klassischen Whipple Operation zeigte sich keine Verlängerung des Langzeitüberlebens. Ein entscheidender Nachteil dieser Methode liegt bei den nur sehr schwer in Griff zu bekommenden Verdauungs- und Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes mellitus).

Anhand dieser Fakten sollte eine totale Pankreatektomie nur noch in besonderen Umständen durchgeführt werden und kann nicht als Standardverfahren empfohlen werden [43].

Erweiterte Operation nach Whipple

Ungefähr 80% aller Patienten haben positive Lymphknoten oder Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose. Diese aufgeführten Gründe gelten als Kontraindikationen für die oben genannten Operationen. Japanische Chirurgen haben nun in dem Gedanken, dass Lymphknoten prinzipiell resektabel wären, eine neue Methode basierend auf der klassischen

Whipple Operation entwickelt. Diese beruht auf einer noch radikaleren Entfernung von Lymphknoten. Es werden zusätzlich zu den regionalen Lymphknoten noch die Lymphstationen um die Aorta und V. cava inferior, der V. mesenterica superior und inferior, und um die V. porta resiziert. Außerdem wird das lymphatische Gewebe in und um das Lig. hepatoduodenale, der A. mesenterica superior, A. lienalis und des Truncus coeliacus komplett entfernt.

Mit Hilfe dieser Methode kann die Resektionsrate prinzipiell kurativer Befunde auf 50% angehoben werden [24]. Auch die Mortalitätsrate konnte dank modernster Techniken gesenkt werden und liegt nun etwa bei der der klassischen Operation nach Whipple. Leider konnte aber auch diese Methode keine signifikante Anhebung des Langzeitüberlebens verdeutlichen. Studien aus Japan berichten von einer 5-Jahreüberlebensquote von 28-56% für kleine Tumoren und Frühstadien. Jedoch werden nur wenige Tumore in diesem Stadium erkannt und operiert. Insgesamt betrachtet ist die Überlebenszeit vergleichbar mit der in Europa und in den Vereinigten Staaten erzielten Ergebnisse unter Anwendung der klassischen Operation nach Whipple. Auch konnten keine prospektiven, randomisierten Studien einen signifikanten Unterschied zwischen der klassischen Methode und der radikalen Lymphadenektomie zeigen [43].

A.3.2. Adjuvante Therapiekonzepte

Zur Verbesserung der immer noch sehr schlechten Prognose der Erkrankung haben verschiedene Gruppen verschiedene Mittel und Techniken gewählt diese zu verbessern. Einige versprachen sich durch die oben genannten noch radikalere Operationstechniken Erfolg, andere setzten auf bewährte Therapiemaßnahmen der Onkologie, wie die adjuvante Behandlung mit Chemotherapeutika oder Bestrahlung.

Über den Nutzen und den Effekt postoperativer Bestrahlung und/oder Chemotherapie gibt es einige Studien die zeigen, dass die durchschnittliche Überlebenszeit durch postoperative adjuvante Behandlung verlängert werden kann, wie folgende Tab. 25 zeigt:

Tabelle 25: Vergleich von Pankreasresektion gegen Pankreasresektion und adjuvante Behandlung [32]

Studie	Studiendesign	Nur Operation		Operation und adjuvante Therapie	
		Anzahl der Patienten	Mittleres Überleben	Anzahl der Patienten	Mittleres Überleben
GITSG [15, 27]	Prospektiv, randomisiert	22	10,9 Monate	21	21,0 Monate
University of Pennsylvania [66]	Retrospektiv	33	21,0 Monate	20	29,0 Monate
John-Hopkins University [67]	Prospektiv, nicht randomisiert	53	13,5 Monate	120	19,5 Monate
EORTC [29]	Prospektiv, randomisiert	54	12,6 Monate	60	17,1 Monate

Es muss beim derzeitigen Erfahrungsstand jedoch auch hervorgehoben werden, dass bei einer Vielzahl von Patienten aufgrund des Alters oder des schlechten Allgemeinzustandes im Anschluss an die Operation keine Chemotherapie mehr durchgeführt werden kann. Eine adjuvante Chemotherapie geht häufig mit einer drastischen Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten einher und ist oft mit keinem sicheren Nutzen verbunden, so dass immer nur nach genauer Prüfung die Indikation zu Chemotherapie gestellt werden soll.

Die neoadjuvanten Therapiekonzepte wurden in der Hoffnung eingeführt, die Resektionsrate anzuheben und das durchschnittliche Überleben zu verlängern. Erste Ergebnisse verschiedener Pilotstudien über den Nutzen von neoadjuvanten Therapiekonzepten zeigten vielversprechende Ergebnisse. Die Resektionsrate konnte angehoben werden und die durchschnittliche 5-Jahres Überlebensrate betrug bis 40% [23, 25, 56].

Bis zu 25% aller neoadjuvant behandelten Patienten entwickeln Komplikationen extrapancreatischen Ursprungs während der weiteren Therapie. Die durchschnittliche Überlebenszeit unter neoadjuvanter Therapie beträgt 7 Monate [61].

Die präoperative Chemotherapie könnte eine viel versprechende Maßnahme sein, der adjuvanten vielleicht sogar überlegen, jedoch bedarf dies noch weiteren Belegen durch prospektive, randomisierte Studien. Die Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft vertreten eine präoperative (neoadjuvante) oder postoperative (adjuvante) Therapie nur im Rahmen von klinischen Studien [13].

A.3.3. Palliative Therapie

Wenn eine kurative, chirurgische Therapie aufgrund eines zu weit fortgeschrittenen Befundes nicht mehr möglich ist, oder diese bereits versagt hat, ist ein weiteres Vorgehen notwendig um die primär oder sekundär durch den Tumor hervorgerufenen Symptome zu behandeln und dem betroffenen Patienten ein möglichst beschwerdefreies Weiterleben zu ermöglichen. Bei diesen palliativ zu behandelnden Symptomen handelt es sich bei Pankreas- und Papillenkarzinomen meistens um Ikterus, Schmerzen, Gewichtsverlust, Pankreasinsuffizienz, Völlegefühl und Depressionen. Eine multidisziplinäre Behandlung dieser Symptome ist empfehlenswert, basierend auf guter Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen, Viszeralchirurgen, Onkologen, Ernährungsberatern und Psychologen/Psychiatern [49].

Die Behandlung einer Obstruktion des Gallenganges stellt einen Großteil dieser palliativen Maßnahmen dar, da ungefähr 70% aller Patienten irgendwann an einem obstruktiven Ikterus leiden werden [61]. Die am häufigsten durchgeführte palliative Operation ist ein biliärer Bypass, der am effektivsten als Anastomose zwischen Gallenblase und Jejunum (Cholecystojejunostomie), oder zwischen dem Ductus Choledochus und dem Jejunum (Choledochojejunostomie) angelegt werden kann. In 90% der Fälle lässt sich so eine Normalisierung des angestauten Bilirubins erzielen. In 10% lässt sich das Bilirubin aufgrund einer verminderten Leberfunktion, wahrscheinlich durch einen zu langen Stau oder durch eine Metastasierung der Leber verursacht, nicht gänzlich normalisieren [55].

Neben oben genannten chirurgischen Verfahren gibt es die Möglichkeit der endoskopischen Stent Implantation: Bei dieser Technik werden entweder auf endoskopisch retrogradem Weg (ERCP), oder über einen perkutan transhepatischen Weg (PTC) Stents aus Plastik oder Metall implantiert, die einen suffizienten Abfluss der Galle und des Pankreassekrets wieder herstellen sollen. Als Rendezvous Technik wird eine Kombination beider Verfahren möglich. Empfehlungen für die eine oder die andere Methode zu geben ist schwierig. Die endoprothetische Stentversorgung wird für Patienten mit einer nur noch niedrigen Lebenserwartung, hoher Komorbidität und nicht vorhandener Duodenalobstruktion empfohlen. Van den Bosch et. Al. [60] geben als Wendepunkt die sechs Monatsmarke an. Wird die Lebenserwartung auf über 6 Monate geschätzt, empfiehlt er den chirurgischen Bypass. Als Gründe werden eine im Vergleich zur chirurgischen Versorgung niedrigere Frühmortalität, -mortalität und eine geringere Krankenhausliegezeit der Stentpatienten genannt. Die Erfolgsraten beider Verfahren sind ähnlich. Entscheidender Nachteil der endoskopischen Methode ist die zum Teil erhebliche Rezidivrate von Cholestase oder

Cholangitis der Stentpatienten im Vergleich zu den operierten Patienten. Das chirurgische Vorgehen wird für junge Patienten in gutem Zustand empfohlen, bei denen die Bildgebung initial keine Kontraindikationen für eine kurative Operation aufzeigt und bei denen bei eventueller Unresektabilität ein chirurgischer Bypass angelegt werden kann.

Dabei wird die endoskopisch retrograde Methode der perkutan transhepatischen Methode vorgezogen, weil diese schneller, gleich effektiv und wahrscheinlich sicherer ist [10, 60].

Laut Wagner [62] sind Metallstents den Plastikstents in der Behandlung von obstruktiven biliären Erkrankungen überlegen. Es zeigten sich höhere Erfolgsraten, höhere Durchgängigkeitsraten und auch eine Kostenersparnis aufgrund der seltener notwendigen Stentwechsel.

Ein weiteres Problem stellt die Unterbrechung der Nahrungspassage durch eine vom Tumor verursachte Obstruktion des Duodenums dar. Zu Beginn der Erkrankung noch relativ selten beobachtet, entwickeln 15-20% aller Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine solche Symptomatik bevor sie sterben. Da schwer vorherzusehen ist welche Patienten ein solches Problem entwickeln, sollten alle Patienten die aufgrund eines primär resektabel erscheinenden Befundes laparotomiert worden sind und sich der Tumor aber als doch nicht resektabel erwies, eine solche prophylaktische Gastrojejunostomie erhalten. Dieses Vorgehen ist nicht mit einer erhöhten Morbidität oder Mortalität behaftet [32, 55].

Mehr und mehr etablieren sich auch die minimal invasiven, laparoskopischen Techniken zur Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen. Studien belegen den funktionellen Nutzen und die Sicherheit laparoskopisch angelegter Gastrojejunostomien. Im Vordergrund stehen dabei ein verminderter Blutverlust und ein verkürzter Krankenhausaufenthalt bei den endoskopischen Verfahren [3, 18]. Gerade der verkürzte Klinikaufenthalt ist ein wichtiges Argument bei den im Großteil der Fälle doch mit einer sehr schlechten Prognose behafteten Fällen.

Eine andere, viel versprechende Möglichkeit der Behandlung einer malignen Magenausgangsstenose oder Obstruktion des Duodenums sind die endoskopisch platzierten, sich selbst expandierenden Metallprothesen. Über diese sichere und erfolgreiche scheinende Methode sind aber noch nicht genügend Daten gesammelt um schon von einer routinemäßigen Methode sprechen zu können.

Die palliativ durchgeführte Duodenopankreatektomie (R1-Resektion mit mikroskopischen Residuen) ist umstritten. Eine große Studie vergleicht 64 solche Duodenopankreatektomierte mit nicht Tumorfreen Resektionsrändern mit 62 Patienten mit lokal fortgeschrittenem

Karzinomen, bei denen ein Doppelbypass angelegt wurde. Die Ein-Jahres Überlebensquote war 62,5% in der Resektionsgruppe verglichen mit 39% in der Bypass Gruppe. Die perioperative Morbidität und Mortalität war in beiden Gruppen vergleichbar. Nur der durchschnittliche Klinikaufenthalt war in der Resektionsgruppe höher [34]. Aufgrund dieser Werte ist diese Lebensqualität und Überlebensdauer positiv beeinflussende Methode noch genauer zu prüfen, um sie vielleicht in späterer Zeit, wenn die Pankreaschirurgie noch sicherer geworden ist, gezielt einzusetzen.

Ein wichtiger Punkt in der palliativen Behandlung der Papillen- und Pankreaskarzinomen ist eine suffiziente Schmerzbehandlung. Schmerzmanagement wird zu einem wichtigen Punkt bei 90% aller Patienten mit unresektablen Pankreaskarzinomen [61]. Initial sollten leichte Schmerzen konservativ mit oralen Analgetika nach dem Stufenplan der WHO therapiert werden. Die Frage nach alternativen Methoden zur konservativen, oralen analgetischen Medikation stellt sich, wenn die Tumorschmerzen mit diesen nicht adäquat behandelt werden können oder Nebenwirkungen einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität nehmen. Als effektiv hat sich zur Schmerzausschaltung im Oberbauch die Blockade des Ganglion coeliacum entweder durch Lokalanästhetika oder durch so genannte Neurolytika erwiesen. Diese kann entweder intraoperativ von ventral oder perkutan von dorsolateral vorgenommen werden. Lillemoë [33] zeigt, dass eine chemische Splanchniektomie mit Alkohol signifikant den Schmerz bei Pankreaskarzinompatienten reduziert oder sogar unterdrückt.

Im Vergleich mit dem traditionellen NSAID- Morphin Konzept ergibt sich zwar keine direkte positive Wirkung auf die Lebensqualität, aber durch weniger Nebenwirkungen (z.B. Obstipation, Schwindel, Erbrechen) und den länger anhaltenden analgetischen Effekt durch die Plexusblockade einen indirekt positiven Effekt auf diese [28].

Aufgrund seiner schlechten Prognose ist das Karzinom der Bauchspeicheldrüse bei Patienten besonders gefürchtet, und so verwundert es auch nicht, dass Angststörungen und Depressionen bei Betroffenen dieses Malignoms häufiger vorkommen als bei anderen. Das Erkennen und behandeln von depressiven Störungen durch medikamentöse oder psychologische Maßnahmen stellt einen wichtigen Punkt in der Behandlung solcher Patienten dar, da ein enger Zusammenhang zwischen Schmerz, Empfinden von Lebensqualität, Funktionalität und den genannten Depressionen besteht [12, 45].

Verschiedene Studien aus den Jahren 1980 bis 1996 haben ergeben, dass eine palliative Chemotherapie in fortgeschritteneren Stadien des Pankreaskarzinoms allein unterstützenden palliativen Maßnahmen überlegen ist. Das mittlere Überleben der Patienten betrug durchschnittlich 6-11 Monate in den chemotherapierten Gruppen zu durchschnittlich 2,25-3,75 Monaten in den nur supportiv behandelten Gruppen [19, 36, 44].

Entscheidende Punkte der Bewertung einer Chemotherapie und/oder Strahlentherapie sind die objektive Ansprechrate, das krankheitsfreie Überleben, das gesamte Überleben und die Lebensqualität unter der Therapie. Bis jetzt wurden erst zwei Substanzen entdeckt, die diesen Punkten nachkommen und denen man ein Überleben von mehr als 5 Monaten zuspricht. Es handelt sich dabei um 5-Fluorouracil und Gemcitabin.

Ein direkter Vergleich der beiden Substanzen zeigt einen kleinen Vorteil auf Seite des Gemcitabins. Burris et. al [6] veröffentlichten die Ergebnisse einer Phase III randomisierten Studie mit einer durchschnittlichen Überlebensquote von 5,65 Monaten in der Gemcitabin Gruppe zu 4,41 Monaten in der 5-FU Gruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied. Die 1-Jahres Überlebensquote betrug 18% in der Gemcitabingruppe und 2% in der 5-FU Gruppe. Enttäuschend waren in beiden Gruppen die Ansprechraten, sie betrug in der 5-FU Gruppe 0%, in der Gemcitabingruppe 5,65%.

Neben Monotherapien verspricht man sich mit Kombinationstherapien größeren Erfolg, die zurzeit in verstärktem Maße getestet werden. Die AGA (American Gastrological Association) beschreibt jedoch in ihrem Literaturreview aus dem Jahre 1999 ein ernüchterndes Ergebnis: Es mag zwar mit Hilfe der Chemotherapie kleine Überlebensvorteile in der Behandlung des Pankreaskarzinoms geben, ein Rückblick auf alle verfügbaren Daten zeigt aber dass keine Kombinationstherapie einer Monotherapie überlegen ist und jeder Erfolg im mittleren Überleben nur als klein zu bezeichnen ist [12].

Eine andere, vielleicht in Zukunft einsetzbare Methode ist die lokale Chemotherapie. Bei der lokalen Chemotherapie wird das Zytostatikum durch selektive intraarterielle Gabe direkt und mit theoretisch weniger Nebenwirkungen direkt dem Tumor zugeführt. Bis jetzt hat sich aber noch kein regionales Therapieschema der systemischen, intravenösen Gabe von Zytostatika als überlegen erwiesen. Der Gebrauch von regional gegebenen Chemotherapeutika sollte im Hinblick auf den Nutzen der sich schon etablierten Radiochemotherapeutischen Methoden zur Zeit nur für Forschungszwecke eingesetzt werden [31].

Verschiedene Untersuchungen machten deutlich, dass die kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Bestrahlung überlegen ist. Studien vergleichen Bestrahlung gegen Bestrahlung kombiniert mit 5-FU und zeigen einen signifikanten Unterschied im durchschnittlichen

Überleben, 10,4 und 10 Monate in den Radiochemotherapiegruppen zu 6,3 und 5,5 Monaten in den alleinigen Bestrahlungsgruppen [38, 39]. Eine Studie der Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) [16] verglich die alleinige Gabe der Chemotherapeutika 5-FU, Streptozocin und Mitomycin und die Kombination derer mit extrakorporaler Bestrahlung. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 4 Monate in der Chemotherapiegruppe und 10,5 Monate in der Radiochemotherapiegruppe. Die Ein-Jahresüberlebenszeit betrug in den Gruppen 19% zu 41%, ein statistisch signifikanter Unterschied

Eine andere Möglichkeit der Strahlentherapie ist die intraoperative Strahlentherapie. Der theoretische Vorteil dieser Methode ist eine mögliche Dosissteigerung ohne Steigerung der Nebenwirkungen. Die Rolle dieser Methode war Inhalt einer retrospektiven Studie von Roldan et al. [50]. Sie zeigte keinen zusätzlichen Einfluss einer intraoperativen Strahlentherapie gegenüber der alleinigen Anwendung der bewährten Radiochemotherapie auf das Langzeitüberleben.

B. Spezielle Diskussion der Ergebnisse

Die gewonnenen Ergebnisse stellen eine Auswertung retrospektiv erhobener Daten von 161 Patientinnen und Patienten dar, die in den Jahren 1990 bis 2000 in der II. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München mit malignen Tumoren des Pankreas, der distalen Gallenwege oder der Papille untersucht und behandelt wurden.

Da diese Daten von vielen verschiedenen Ärzten aufgenommen, und die Aufnahmebögen hinsichtlich Anamnese und Aufnahmebefund teilweise nur sehr oberflächlich und ungenau geführt wurden, sind hier sicherlich Abstriche in Bezug auf die Aussagekraft des Folgenden zu machen.

Die zeitlichen Abläufe während des stationären Aufenthalts im Klinikum rechts der Isar waren aufgrund schlecht angelegter und unvollständiger Akten zum Teil nicht mehr nachvollziehbar, hier könnten in Hinblick auf andere nachfolgende retrospektive Arbeiten, sicherlich mit einfachsten Mitteln erhebliche Fortschritte gemacht werden.

B.1. Epidemiologie und Symptomatik

Das Pankreaskarzinom gilt überwiegend als eine Krankheit des älteren Menschen. Dies wird von dem hier untersuchten Patientenkollektiv klar bestätigt. Das durchschnittliche Alter lag bei 66 Jahren. 66% aller erfassten Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 60 Jahre. Dieser Wert liegt etwas unter dem in Kapitel A.1.1. (S.42) zitierten Wert, der einen Anteil von 80% aller Erkrankungen zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr angibt. Auch die Bevorzugung des männlichen Geschlechts war mit einem Wert von 1,3:1 nicht so deutlich wie der dort genannte von 2:1.

Die am häufigsten präsentierten Symptome waren Schmerzen (64%), Ikterus (58%), Gewichtsverlust (60%), Magenentleerungsstörungen (27%) und Appetitlosigkeit (24%). Dies bestätigt die so genannten unspezifischen Kardinalsymptome Schmerzen und Ikterus, die erst in relativ fortgeschrittenen Stadien auftreten [63]. Diese beiden Symptome, oder die Kombination aus beiden bewegte insgesamt 140 der 161 Patienten (87%) zum ersten Arztbesuch.

Die als Frühzeichen beschriebenen Symptome wie Gewichtsverlust, Völlegefühl/Übelkeit, Erbrechen und die verschiedenen in Abb. 5 aufgelisteten Einzelfälle machen die restlichen

13% aus. Viele Patienten verschoben die Arztkonsultation aufgrund der uncharakteristischen Symptome, die häufig auch durch banale, einfach zu behandelnde Ursachen ausgelöst werden können. Die durchschnittliche Dauer von der Erstsymptomatik bis zum ersten Arztbesuch lag bei den hier untersuchten Patienten bei 4,4 Monaten. Nur 63 Patienten der 141 mit bekanntem Verlauf besuchten innerhalb der ersten vier Wochen nach Auftreten von Symptomen einen Arzt.

So wird das unter Punkt 1 in Kapitel A.2.2. (S.48) genannte Problem der „Verzögerung der Diagnosestellung durch den Patienten“ leider immer noch eindrücklich bekräftigt. Ob hier durch z.B. eine bessere Aufklärung in der Bevölkerung Fortschritte erzielt werden können erscheint fraglich.

B.2. Diagnostik

95 der 144 von auswärts zuverwiesenen Patienten (59%) waren aufgrund ihrer Beschwerden schon stationär in einer anderen Klinik und wurden dort behandelt. Der durchschnittliche Aufenthalt dort betrug pro Patient ca. 11 Tage. 49 Patienten (30%) kamen direkt aus dem ambulanten Bereich in unsere Universitätsklinik.

Insgesamt wurde auswärts ein hoher diagnostischer Aufwand betrieben um so doch in nur 13% der 144 Fälle eine sichere Diagnose stellen zu können. Ein erheblicher Anteil von 22% kam ohne Hinweis auf ein Malignom, 19% sogar trotz umfänglicher Vordiagnostik mit einem völlig unklaren Befund.

Hier wird der in Kapitel A.2.2. (S.48) genannte Punkt 2, die „Verzögerung der Diagnosestellung durch den Arzt“ bestätigt. Anstatt einer sofortigen Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum erfolgt oft noch ein Zwischenschritt über andere Kliniken. Der hiermit verbundene hohe finanzielle und vor allem zeitliche Aufwand steht nicht in Relation zum Nutzen bezüglich Diagnostik, Staging und einer frühzeitigen Therapieentscheidung, betrachtet man dies unter den Aspekten der Aussagekraft der auswärtigen Untersuchungen (s. Kapitel 3.5.1, S.30), der auswärtigen Diagnosesicherung (s. Kap. 3.3.3., S.19), der anschließenden Einweisungsgründe (s. Kapitel 3.4.1., S.20) und der daraufhin durchgeführten Wiederholungsuntersuchungen (s. Kapitel 3.4.3., S.24 und Tab. 11).

Hier müssen auch der Zeit- und Informationsverlust, die durch den Standortwechsel und die immer neu aufzunehmende Krankengeschichte entstehen, genannt werden.

Über die unter Punkt drei genannten „Verzögerungen der Diagnosestellung im Klinikalltag“ wie z.B. durch spezifische technische Ausstattung und Geräteauslastungen können hier keine

Aussagen gemacht werden, es ist jedoch davon auszugehen dass dies einer raschen Diagnosefindung und Therapieentscheidung eher entgegenwirkt.

Im Folgenden sollen die wichtigsten diagnostischen Methoden ihrer Aussagekraft nach beurteilt werden, und es soll überprüft werden ob sie ihren Anforderungen standhalten.

Tumormarker

Hier besteht Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft [13]. Die dort empfohlenen Tumormarker CA 19-9 und CEA wurden in 52, bzw. 43% der Fälle bestimmt, davon waren 73%, bzw. 61% erhöht. Der Wert des CA 19-9 reicht knapp an den in Kapitel 2.2.1. genannten Wert von 76,8% heran, der des CEA übertrifft die dort genannte Sensitivität von 39,4% deutlich. Die anderen Marker wurden nur in Einzelfällen abgenommen.

Ultraschall

Die transabdominelle Sonographie führt die Liste der durchgeführten Untersuchungen an. Insgesamt wurde sie bei 94% der Patienten angewandt. In 63% der Fälle wurde eine auswärts durchgeführte Sonographie im Klinikum rechts der Isar wiederholt. In 33% der Wiederholungsuntersuchungen konnte ein zusätzlicher Nutzen festgestellt werden.

Die Aussagekraft der im Klinikum rechts der Isar durchgeführten Sonographien war im Vergleich zu den auswärtigen im Hinblick auf eindeutige Hinweise auf einen Tumor (41% bzw. 33%) überlegen. Einen Normalbefund wurde in 20% der auswärtigen Untersuchungen, in 7% der hiesigen Untersuchungen festgestellt.

So eignet sich die Sonographie durchaus als erstes Screeningverfahren, die Sensitivität in Bezug auf den direkten Tumornachweis liegt zwar deutlich unter den in Kapitel A.2.2. (S.48) genannten von 70-90%, jedoch liegt der Anteil von pathologischen Befunden insgesamt, inklusive des alleinigen Metastasennachweises und Pathologien ohne Hinweis auf einen Tumor bei 80% der auswärtigen und 93% der hiesigen Untersuchungen. Als schnell durchzuführende und preiswerte Orientierung ist die Sonographie sicherlich nützlich, in den meisten Fällen ist eine weitere Diagnostik aber unerlässlich, so dass man sie besser als ergänzende Untersuchung beschreiben sollte.

CT

Nach der Sonographie steht die CT des Abdomens an zweiter Stelle der angewandten Diagnostik. Insgesamt wurde bei 88% der Patienten ein CT angefertigt. Die Ergebnisse sind denen der Sonographie, sowohl was die auswärtigen und die hiesigen Befunde angeht überlegen. 68% aller auswärtigen und 82% aller hiesigen Untersuchungen ergaben einen direkten Hinweis auf einen Tumor. Nur 7% der auswärtigen und 6% der im RfI durchgeführten Untersuchungen ergaben einen Normalbefund. 27% der an 49 Patienten wiederholten CT brachte einen entscheidenden Informationszugewinn.

Diese hier erzielten Untersuchungen liegen im Bereich der in der Literatur genannten Werte mit einem positiven prädiktiven Wert von 62-89% [4, 9, 40].

Bei diesem Verfahren ist auch eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und die Auswertung von verschiedenen Experten möglich, auch die Qualität der Untersuchung kann sehr gut nachvollzogen werden und so die Entscheidung über Wiederholungsuntersuchungen erleichtert werden.

Diese hier genannten Vorteile machen die beiden oben genannten Verfahren (US und CT) zu unerlässlichen Mitteln in der Diagnostik und Staging des Pankreaskarzinoms, insbesondere zu Beginn zur Identifizierung eines Tumors als Ursachen für die Symptome.

MRT

Die MRT wurde im Vergleich zur CT zurückhaltender eingesetzt. Insgesamt erhielten 28 Patienten (17%) ein MRT des Abdomens. Anhand ihrer Aussagekraft beurteilt liegt die MRT hinter der CT. 60% der auswärtigen und 62% der hiesigen Befunde enthielten eindeutige Hinweise auf einen Tumor. Keine der Untersuchungen zeigte einen Normalbefund.

Ein zusätzlicher Nutzen der MRT im Vergleich zur CT in der Diagnostik der hier untersuchten Karzinome konnte, wie auch schon vorbeschrieben [64] hier nicht gezeigt werden.

Bei den raschen Fortschritten auf dem Gebiet der Kernspintomographie mit neuen Sequenzen und anderen Vorteilen, wie die Möglichkeit der multiplanen Darstellung, ist diese Aussage regelmäßig zu prüfen und wahrscheinlich mit einem „Aufholen“ der MRT auf die CT zu rechnen. Entgegen stehen dem die geringere Verfügbarkeit und die immer noch höheren Kosten der MRT. Dieses Verfahren kann alternativ zu der oben genannten Computertomographie in der Initialen Beurteilung eingesetzt werden [9, 13].

ERCP

Einen erheblichen Anteil an der hier durchgeführten Diagnostik hat die ERCP. Hier muss zwischen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen unterschieden werden. Insgesamt wurden 83% aller Patienten einer ERCP unterzogen. 56% wurden auswärts untersucht, davon waren 15% der Untersuchungen nicht verwertbar bzw. erfolglos.

Im RdI erhielten insgesamt 73% eine ERCP, davon 40% mit therapeutischer Indikation. Neben diesen ergaben 47% einen eindeutigen Hinweis auf einen Tumor. Es gab keinen Normalbefund.

In dem Vergleich der Zahlen mit der deutlichen Fehlschlagquote auswärts schlägt sich teilweise der höhere Erfahrungswert der Untersucher und die Wichtigkeit der technischen Ausstattung nieder, die in einer mit solchen Fällen regelmäßig betrauten Universitätsklinik höher ist als in vielen untergeordneten Häusern. Dieses Argument trifft sicherlich bei vielen Untersuchungen zu, sollte aber bei der ERCP betont werden, da hier der Patient, entgegen z.B. der Sonographie, ein Risiko eingeht.

Aufgrund dieses allgemeinen Morbiditätsrisikos von 2-3% [40] -über das der hiesigen Untersuchungen kann leider keine Aussage gemacht werden- wird die ERCP häufig nicht als Screeningmethode empfohlen. Nicht jeder Patient mit einem Tumor im Pankreaskopf braucht eine ERCP. Sie ist indiziert bei Patienten mit unauffälliger Sonographie und unauffälligem CT und dem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom [4]. Außerdem eignet sie sich bei schon fortgeschrittenen Befunden ohne Aussichten auf eine chirurgische Intervention, da hier durch Papillotomie und Stenteinlage eine gute palliative Behandlungsmöglichkeit eines obstruktiven Ikterus besteht [40].

Es gibt jedoch auch Autoren die diese Methode als beste Methode zum Nachweis einer eventuell noch klinisch nicht sichtbaren Cholestase sehen und sie grundsätzlich bei jedem Patienten empfehlen. In solchen Fällen wird dann eine sofortige passagere Stenteinlage empfohlen [9, 40].

Hier muss noch einmal auf die nicht invasive MRCP mit ebenfalls hoher Sensitivität hingewiesen werden, deren Bedeutung in Kapitel A.2.4. (S.49) näher erläutert wurde. Diese Möglichkeit wurde hier nur zurückhaltend genutzt, sie wurde nur bei 7% aller Patienten eingesetzt.

Angiographie

Diese Methode wurde nur bei 19% aller Patienten angewandt. Sie brachte in 53% einen eindeutigen Hinweis auf einen Tumor, in 20% einen pathologischen Befund ohne deutlichen

Tumorverdacht und in 20% der Fälle einen Normalbefund. Die alternative nicht invasive Methode der MR-Angiographie wurde nur bei 3 Patienten (2%) angewandt. Hier kann also lediglich von einem Rückgang aber nicht von einer wie in A.2.5. (S.50) Verdrängung die Rede sein, da das alternative Verfahren MR- Angiographie noch zurückhaltender eingesetzt wurde.

Endoskopischer Ultraschall

Hierbei handelt es sich um eine Methode, die außerhalb großer Zentrumskliniken nur selten zur Verfügung steht. Es wurden auswärts nur 5 Patienten (3%) mit Hilfe dieser Methode untersucht. Nach Aufnahme in RdI erhielten dann 34% einen EUS. Ihre Aussagekraft bezüglich des direkten Hinweises auf einen Tumor liegt mit 80% nur knapp hinter der CT. 12% ergaben eine Pathologie ohne Tumorhinweis, 8% waren Normalbefunde. So zeigt sich hier zwar nicht eine so deutliche Überlegenheit des EUS gegenüber der anderen oben genannten Methoden wie in Kapitel A.2.6. (S.50) beschrieben, tendenziell lässt sich der EUS aber durchaus messen mit der CT, dem abdominellen US und der ERCP.

Gewebebegewinnung durch Feinnadelaspiration (FNA)

Insgesamt wurden 102 Versuche einer Gewebebegewinnung unternommen. 24 davon auswärts, 78 davon im RdI. Von den 78 hiesigen Gewebeentnahmen wurde in 35% die ERCP, in 21% die CT-, in 18% der Fälle die sonographisch gesteuerte FNA eingesetzt. Bestätigt wurde die Verdachtsdiagnose eines malignen Tumors in 66% der Fälle, in einem Drittel bestand kein Anhalt für ein malignes Geschehen.

So wurden immer noch an dreißig Patienten die Methode der umstrittenen US- und CT gesteuerten FNA eingesetzt (s. Kapitel A.2.10., S.52).

Die Erfolgsquote mit einem positiven Tumornachweis in zwei Dritteln der Fälle liegt im Rahmen der in der Literatur genannten Zahlen (Kapitel A.2.10, S.52). Die dort zum Teil favorisierte durch EUS gesteuerte Methode wurde hier nur in 4 Fällen (5% aller Proben) eingesetzt.

Andere endoskopische Verfahren (ÖGD, Koloskopie)

Ingesamt erhielten 52% der eine ÖGD und 11% eine Koloskopie. Die Aussagekraft dieser Untersuchungen bezüglich der hier behandelten Tumoren ist eher mäßig, 57% aller ÖGD und 89% aller Koloskopien zeigten einen Normalbefund. Nur 14% der ÖGD und keine der Koloskopien brachte einen eindeutigen Hinweis auf einen Tumor.

Diese Zahlen zeigen, dass die beiden genannten endoskopischen Verfahren durchaus ihren Stellenwert in der Diagnostik unspezifischer abdomineller Beschwerden haben, ihre Aussagekraft bezüglich der hier behandelten Karzinome aber eingeschränkt ist, und weitere Diagnostik unerlässlich ist.

B.3. Therapie

Über die hier durchgeführten Therapieverfahren und insbesondere deren Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf, können nur ungenaue Angaben gemacht werden, da viele Patienten nach dem hier durchgeführten Staging und einer Therapieplanung wieder in eine Heimatnähere Klinik oder zurück in den ambulanten Sektor entlassen wurden und von dort höchstens sporadisch Rückmeldungen kamen. Aufgrund dessen wird auch auf eine Diskussion der hier durchgeführten palliativen Maßnahmen verzichtet. Einen Überblick gibt das Kapitel 3.7.3. (S.37). Es soll lediglich auf die Versuche mit kurativer Absicht eingegangen werden:

Initial wurde der Tumor bei 30 Patienten (18%) als resektionsfähig eingestuft. Dieser Wert deckt sich mit den Werten aus anderen Kliniken mit Resektionsraten von 17,2% (1983-1989 n=684 Patienten) [17], 17,3% (1975-1980, n=225 Patienten) [12], es werden aber auch deutlich niedrigere Werte angegeben von 3,5% (1977-1986, n=3020) [40] oder deutlich höhere von 25%-37,8% (1981-1996, n=500) [65] veröffentlicht.

Hier muss aber einschränkend erwähnt werden, dass die in die vorliegende Studie aufgenommenen Patienten ausschließlich von den internistischen Stationen des Hauses stammen, eventuell direkt in die Chirurgische Klinik des Hauses überwiesene Patienten fallen somit aus der Statistik.

Die hier führende Operationstechnik war die nach Whipple (43%) gefolgt von der modifizierten Whipple Operation nach Traverso (13%). 27% der Operationen mussten aufgrund nicht vorherzusehender Kontraindikationen abgebrochen werden.

Von diesen 30 Patienten wurde bei 20 das zu Beginn gesetzte Ziel der Heilung in eine Palliative Therapiestrategie abgeändert. Bei Ihnen wurde entweder die Operation aufgrund eines zu ausgeprägten Befundes oder Metastasen abgebrochen, oder sie wurde nach durchgeführter Operation mit Rezidiven und/oder Metastasen erneut eingewiesen.

5. Zusammenfassung

Pankreas- und Gallenwegskarzinome sind häufig aufgrund fehlender pathognomonischer Symptome und Befunde ein erhebliches diagnostisches Problem. Mit der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv das diagnostische Procedere im ambulanten und stationären Bereich von 161 Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines Pankreaskarzinoms, eines Gallenwegskarzinoms (einschließlich Klatskintumoren) oder eines Karzinoms der Papilla Vateri untersucht, die in den Jahren 1990 bis 2000 in der II. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München aufgenommen und behandelt wurden.

Aufgrund der Ergebnisse sollen Möglichkeiten angezeigt werden, die das Zusammenspiel zwischen ersten Anlaufstellen der Patienten (Hausarzt) und der Universitätsklinik optimieren, einschließlich Empfehlungen zu einem möglichst effizienten Verfahren mit schneller Diagnose, Therapieentscheidung und gleichzeitig minimalem Kostenaufwand zu machen.

Patienten: Es handelte sich vornehmlich um ältere Patienten, 106 der Patienten (66%) waren älter als 60 Jahre, das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten betrug 1,3:1.

Symptomatik: Die häufigsten Symptome und ihre Häufigkeit waren Schmerzen bei 64%, Ikterus bei 58%, Gewichtsverlust bei 60%, Völlegefühl und Erbrechen bei 27% und Appetitlosigkeit bei 24% der 161 Patienten.

Einweisungsgrund war in 37% zum Staging und zur Therapieplanung. 21% kamen zur Palliation, 16% zur Abklärung einer Raumforderung, 14% zur Abklärung von Symptomen und einer wegen außerhalb nicht beherrschbarer Komplikationen. Nur 11% wurden nicht von auswärts zugewiesen, sondern kamen aus Eigeninitiative in eine Ambulanz des Klinikums.

Die *Diagnostik im vorstationären Bereich* wird gleichermaßen von der Bestimmung von Laborparameter und der abdominalen Computertomographie angeführt. 76% erhielten eine solche Abklärung. 71% erhielten eine sonographische Abklärung, 39% eine ERCP und 39% erhielten eine ÖGD. Bei 17% wurde eine Gewebeprobe entnommen. Eine auswärtige Sicherung der Diagnose gelang nur bei 13% der von auswärts kommenden Patienten. 46% kamen mit dem dringenden Verdacht auf einen malignen Tumor. 41% kamen mit dem Verdacht auf eine Raumforderung oder einer gänzlich unbekannter Diagnose.

Wiederholungsuntersuchungen: Vergleicht man diese Werte mit der jeweiligen Aussagekraft der Untersuchung und überprüft die im Hause wiederholt durchgeführten Untersuchungen, wird deutlich, dass ein Großteil der auswärts durchgeführten Verfahren ohne zusätzlichen diagnostischen Nutzen wiederholt wurde. 62% der bei 85 Patienten wiederholten

Sonographien brachten keine zusätzliche Aussage zum auswärtigen Vorbefund, 33% erbrachten zusätzlichen Nutzen. Ein ähnliches Bild lieferte die Computertomographie, die in 71% der 49 Wiederholungen ohne Informationszugewinn war.

So konnte retrospektiv gezeigt werden dass etliche Diagnostik ohne zusätzlichen Informationsgewinn wiederholt wurde. Prospektiv muss geklärt werden, ob die Aussagekraft dieser auswärts durchgeführten Verfahren ausreicht.

Es zeigt sich auch, dass in der Klinik durchgeführte Untersuchungsmethoden, die auswärts aufgrund fehlender Erfahrung oder Ausstattung nur selten durchgeführt wurden eine erhebliche Aussagekraft hinsichtlich der Diagnosestellung haben. Hier steht die Endosonographie im Vordergrund, die auswärts nur fünf mal angewandt wurde und in den 51 im Klinikum rechts der Isar durchgeführten Untersuchungen in 80% eindeutige Hinweise auf einen Tumor zeigte. Sie wurde nur von der CT übertroffen, die dies sogar in 82% der Fälle schaffte. Es folgen MRT (62%), Angiographie (53%), ERCP (47%), die Sonographie lieferte in nur 41% der Fälle einen eindeutigen Hinweis auf ein Tumorgeschehen.

Die Untersuchungen zeigen, dass heute immer noch ein erheblicher finanzieller und zeitlicher Aufwand betrieben wird bis zur endgültigen Diagnosestellung und Therapieplanung, mit vielen unnötigen und doppelten Untersuchungen. Trotz diesen Aufwandes hatten von den 161 untersuchten Patienten nur 30 (18%) eine Aussicht auf Heilung, für mehr als zwei Drittel, 109 Patienten (68%) kam meist aufgrund von Metastasen (70%) oder einem zu ausgedehnten Befund (12%) nur eine palliative Therapie in Frage.

Limitierender Faktor ist somit die Zeit und es empfiehlt sich schon bei dem geringsten begründeten Verdacht auf einen solchen Tumor die sofortige Einweisung in ein dafür eingerichtetes und mit diesem Krankheitsbild vertrautes Zentrum.

Nur dort ist ein reibungsloser Ablauf von Diagnose, Staging und anschließender Therapie gewährleistet, ohne eventuelle Wartezeiten, immer wieder erneutes Aufarbeiten der Krankengeschichte und unnötige Wiederholungsuntersuchungen, die keinen zusätzlichen Nutzen bringen und nur die Kosten in die Höhe treiben. Die Betonung liegt auf der schnellen Therapiezuführung und dem nachfolgenden Therapievorgehen, welches effektiv nur an Orten mit entsprechenden Fallzahlen und daraus resultierenden Erfahrungen möglich ist, ob es sich dabei um eine Operation mit kurativer Absicht oder um palliative Vorgehensweisen handelt spielt nur eine untergeordnete Rolle.

Der Einfluss von Qualitätsstandards der verschiedenen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten auf oben genanntes müsste noch im Rahmen einer prospektiven Arbeit untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Bakkevold, K. E., Arnesjo, B., Kambestad, B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand. J. Gastroenterol.* 27 (1992) 317-325
- 2) Beger, H. G., Buchler, M. W., Friess, H. [Surgical results and indications for adjuvant measures in pancreatic cancer]. *Chirurg* 65 (1994) 246-252
- 3) Bergamaschi, R., Marvik, R., Thoresen, J. E., Ystgaard, B., Johnsen, G., Myrvold, H. E. Open versus laparoscopic gastrojejunostomy for palliation in advanced pancreatic cancer. *Surg. Laparosc. Endosc.* 8 (1998) 92-96
- 4) Bottger, T. C., Boddin, J., Duber, C., Heintz, A., Kuchle, R., Junginger, T. Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma-what is necessary? *Oncology* 55 (1998) 122-129
- 5) Brennan, M. F. Pancreatic cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 15 Suppl (2000) G13-G16
- 6) Burris, H. A., III, Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R., Cripps, M. C., Portenoy, R. K., Storniolo, A. M., Tarassoff, P., Nelson, R., Dorr, F. A., Stephens, C. D., Von Hoff, D. D. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first- line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 15 (1997) 2403-2413
- 7) Conlon, K. C., Dougherty, E., Klimstra, D. S., Coit, D. G., Turnbull, A. D., Brennan, M. F. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann. Surg.* 223 (1996) 134-140
- 8) Conlon, K. C., Klimstra, D. S., Brennan, M. F. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann. Surg.* 223 (1996) 273-279
- 9) Cooperman, A. M. Pancreatic cancer: the bigger picture. *Surg. Clin. North Am.* 81 (2001) 557-574
- 10) Das, A., Sivak, M. V., Jr. Endoscopic palliation for inoperable pancreatic cancer. *Cancer Control* 7 (2000) 452-457
- 11) DiMagno, E. P. Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues. *Ann. Oncol.* 10 Suppl 4 (1999) 140-142
- 12) DiMagno, E. P., Reber, H. A., Tempero, M. A. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 117 (1999) 1464-1484

- 13) Dt.Krebsgesellschaft Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002.
- 14) Freeny, P. C. Pancreatic carcinoma: imaging update 2001. *Dig. Dis.* 19 (2001) 37-46
- 15) Gastrointestinal Tumor Study Group Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 59 (1987) 2006-2010
- 16) Gastrointestinal Tumor Study Group Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 80 (1988) 751-755
- 17) Geer, R. J., Brennan, M. F. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am. J. Surg.* 165 (1993) 68-72
- 18) Giraudo, G., Kazemier, G., Van Eijck, C. H., Bonjer, H. J. Endoscopic palliative treatment of advanced pancreatic cancer: thoracoscopic splanchnicectomy and laparoscopic gastrojejunostomy. *Ann. Oncol.* 10 Suppl 4 (1999) 278-280
- 19) Glimelius, B., Hoffman, K., Sjoden, P. O., Jacobsson, G., Sellstrom, H., Enander, L. K., Linne, T., Svensson, C. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann. Oncol.* 7 (1996) 593-600
- 20) Gold, E. B. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg. Clin. North Am.* 75 (1995) 819-843
- 21) Gullo, L., Tomassetti, P., Migliori, M., Casadei, R., Marrano, D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis? *Pancreas* 22 (2001) 210-213
- 22) Hermanek, P., Hutter, R. V. P., Sobin, L. H., Wagner, G., Wittekind, C. *TNM-Atlas*. 4. Auflage 1998 (1998)
- 23) Hoffman, J. P., Weese, J. L., Solin, L. J., Engstrom, P., Agarwal, P., Barber, L. W., Guttman, M. C., Litwin, S., Salazar, H., Eisenberg, B. L. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J. Surg.* 169 (1995) 71-77
- 24) Imaizumi, T., Hanyu, F., Harada, N., Hatori, T., Fukuda, A. Extended radical Whipple resection for cancer of the pancreatic head: operative procedure and results. *Dig. Surg.* 15 (1998) 299-307
- 25) Ishikawa, O., Ohigashi, H., Imaoka, S., Sasaki, Y., Iwanaga, T., Matayoshi, Y., Inoue, T. Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? *Arch. Surg.* 129 (1994) 1075-1080

- 26) Johnson, C. D., Schwall, G., Flechtenmacher, J., Trede, M. Resection for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Br. J. Surg.* 80 (1993) 1177-1179
- 27) Kalser, M. H., Ellenberg, S. S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch. Surg.* 120 (1985) 899-903
- 28) Kawamata, M., Ishitani, K., Ishikawa, K., Sasaki, H., Ota, K., Omote, K., Namiki, A. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. *Pain* 64 (1996) 597-602
- 29) Klinkenbijn, J. H., Jeekel, J., Sahmoud, T., van Pel, R., Couvreur, M. L., Veenhof, C. H., Arnaud, J. P., Gonzalez, D. G., de Wit, L. T., Hennipman, A., Wils, J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann. Surg.* 230 (1999) 776-782
- 30) Klöppl, G., Heitz, P. U. Pankreas aus: Pathologie. Böcker, H., Denk H., Heitz, P. U. Urban& Fischer Verlag München Jena. 2. Auflage (2001) 753-766
- 31) Kozuch, P., Petryk, M., Evans, A., Bruckner, H. W. Therapy for regionally unresectable pancreatic cancer. *Surg. Clin. North Am.* 81 (2001) 691-697
- 32) Kuvshinoff, B. W., Bryer, M. P. Treatment of resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Control* 7 (2000) 428-436
- 33) Lillemoe, K. D., Cameron, J. L., Kaufman, H. S., Yeo, C. J., Pitt, H. A., Sauter, P. K. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann. Surg.* 217 (1993) 447-455
- 34) Lillemoe, K. D., Cameron, J. L., Yeo, C. J., Sohn, T. A., Nakeeb, A., Sauter, P. K., Hruban, R. H., Abrams, R. A., Pitt, H. A. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann. Surg.* 223 (1996) 718-725
- 35) Livingston, E. H., Welton, M. L., Reber, H. A. Surgical treatment of pancreatic cancer. The United States experience. *Int. J. Pancreatol.* 9 (1991) 153-157
- 36) Mallinson, C. N., Rake, M. O., Cocking, J. B., Fox, C. A., Cwynarski, M. T., Diffey, B. L., Jackson, G. A., Hanley, J., Wass, V. J. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br. Med. J.* 281 (1980) 1589-1591
- 37) Mayumi, T., Nimura, Y., Kamiya, J., Kondo, S., Nagino, M., Kanai, M., Miyachi, M., Hamaguchi, K., Hayakawa, N. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Int. J. Pancreatol.* 22 (1997) 15-21

- 38) Moertel, C. G., Childs, D. S., Jr., Reitemeier, R. J., Colby, M. Y., Jr., Holbrook, M. A. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2 (1969) 865-867
- 39) Moertel, C. G., Frytak, S., Hahn, R. G., O'Connell, M. J., Reitemeier, R. J., Rubin, J., Schutt, A. J., Weiland, L. H., Childs, D. S., Holbrook, M. A., Lavin, P. T., Livstone, E., Spiro, H., Knowlton, A., Kalser, M., Barkin, J., Lessner, H., Mann-Kaplan, R., Ramming, K., Douglas, H. O., Jr., Thomas, P., Nave, H., Bateman, J., Lokich, J., Brooks, J., Chaffey, J., Corson, J. M., Zamcheck, N., Novak, J. W. 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* 48 (1981) 1705-1710
- 40) Moossa, A. R., Gamagami, R. A. Diagnosis and staging of pancreatic neoplasms. *Surg. Clin. North Am.* 75 (1995) 871-890
- 41) Mosca, F., Giulianotti, P. C., Balestracci, T., Di Candio, G., Pietrabissa, A., Sbrana, F., Rossi, G. Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. *Surgery* 122 (1997) 553-566
- 42) Ozaki, H., Kinoshita, T., Kosuge, T., Yamamoto, J., Shimada, K., Inoue, K., Koyama, Y., Mukai, K. An aggressive therapeutic approach to carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer* 77 (1996) 2240-2245
- 43) Ozawa, F., Friess, H., Kunzli, B., Shrikhande, S. V., Otani, T., Makuuchi, M., Buchler, M. W. Treatment of pancreatic cancer: the role of surgery. *Dig. Dis.* 19 (2001) 47-56
- 44) Palmer, K. R., Kerr, M., Knowles, G., Cull, A., Carter, D. C., Leonard, R. C. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br. J. Surg.* 81 (1994) 882-885
- 45) Passik, S. D., Breitbart, W. S. Depression in patients with pancreatic carcinoma. Diagnostic and treatment issues. *Cancer* 78 (1996) 615-626
- 46) Peterli, R., Meyer-Wyss, B., Herzog, U., Tondelli, P. [CA19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 129 (1999) 77-79
- 47) Poon, R. T., Fan, S. T. Opinions and commentary on treating pancreatic cancer. *Surg. Clin. North Am.* 81 (2001) 625-636
- 48) Powis, M. E., Chang, K. J. Endoscopic ultrasound in the clinical staging and management of pancreatic cancer: its impact on cost of treatment. *Cancer Control* 7 (2000) 413-420
- 49) Ridwelski, K., Meyer, F. Current options for palliative treatment in patients with pancreatic cancer. *Dig. Dis.* 19 (2001) 63-75

- 50) Roldan, G. E., Gunderson, L. L., Nagorney, D. M., Martin, J. K., Ilstrup, D. M., Holbrook, M. A., Kvols, L. K., McIlrath, D. C. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 61 (1988) 1110-1116
- 51) Rosch, T., Braig, C., Gain, T., Feuerbach, S., Siewert, J. R., Schusdziarra, V., Classen, M. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology* 102 (1992) 188-199
- 52) Rosch, T., Lorenz, R., Braig, C., Dancygier, H., Classen, M. [Endoscopic ultrasound in small pancreatic tumors]. *Z. Gastroenterol.* 29 (1991) 110-115
- 53) Rosch, T., Lorenz, R., Braig, C., Feuerbach, S., Siewert, J. R., Schusdziarra, V., Classen, M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest. Endosc.* 37 (1991) 347-352
- 54) Simon, B., Printz, H. Epidemiological trends in pancreatic neoplasias. *Dig. Dis.* 19 (2001) 6-14
- 55) Singh, S. M., Longmire, W. P., Jr., Reber, H. A. Surgical palliation for pancreatic cancer. The UCLA experience. *Ann. Surg.* 212 (1990) 132-139
- 56) Spitz, F. R., Abbruzzese, J. L., Lee, J. E., Pisters, P. W., Lowy, A. M., Fenoglio, C. J., Cleary, K. R., Janjan, N. A., Goswitz, M. S., Rich, T. A., Evans, D. B. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J. Clin. Oncol.* 15 (1997) 928-937
- 57) Starlinger, M., Bokemeyer, C., Geisbe, H., Gärtner, H. V., Huppert, P., Hoffmann, W., Jakober, B., Lamberts, R., Waidelich, H.-P. Pankreaskarzinom Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge; Interdisziplinäres Tumorzentrum; Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Pankreaskarzinom Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge (96 A.D.)
- 58) Takada, T., Yasuda, H., Amano, H., Yoshida, M., Ando, H. Results of a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 44 (1997) 1536-1540
- 59) Trede, M., Schwall, G. E. Pankreas aus: Chirurgie. Siewert, J. R. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. 5. Auflage (1998) 719-730
- 60) van den Bosch, R. P., van der Schelling, G. P., Klinkenbijn, J. H., Mulder, P. G., van Blankenstein, M., Jeekel, J. Guidelines for the application of surgery and endoprotheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. *Ann. Surg.* 219 (1994) 18-24
- 61) Vogt, D. P. Pancreatic cancer: a current overview. *Curr. Surg.* 57 (2000) 214-220

- 62) Wagner, H. J., Knyrim, K., Vakil, N., Klose, K. J. Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 25 (1993) 213-218
- 63) Warshaw, A. L., Fernandez-del Castillo, C. Pancreatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 326 (1992) 455-465
- 64) Warshaw, A. L., Gu, Z. Y., Wittenberg, J., Waltman, A. C. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch. Surg.* 125 (1990) 230-233
- 65) Wenger, F. A., Peter, F., Zieren, J., Steiert, A., Jacobi, C. A., Muller, J. M. Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas. *Dig. Surg.* 17 (2000) 29-35
- 66) Whittington, R., Bryer, M. P., Haller, D. G., Solin, L. J., Rosato, E. F. Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21 (1991) 1137-1143
- 67) Yeo, C. J., Abrams, R. A., Grochow, L. B., Sohn, T. A., Ord, S. E., Hruban, R. H., Zahurak, M. L., Dooley, W. C., Coleman, J., Sauter, P. K., Pitt, H. A., Lillemoe, K. D., Cameron, J. L. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single- institution experience. *Ann. Surg.* 225 (1997) 621-633

7. Anhang

7.1. Danksagung

Mein besonderer Dank geht an:

Prof. Dr. V. Schusdziarra für die Vergabe der Arbeit und die stets hilfreiche Unterstützung und umfassende Betreuung,

sowie an

Papa, Mama, Anna, Hildegund und Dr. Robert Ehret, Dr. Thomas Ehret und Familie, Dominik Lang, Sophie v. Kaltenborn, Jörg Weber und Familie, Markus Mleinek, Christian Becker, Jenso Wolf, Kurt Klammer, Conny Haass, Astrid Lang, Karin und Klaus Körner, Maja Seggermann, Alexander v. Heßling, Philipp Müller, Catharina Steuer, Christoph Schmaderer, Alexander Wex, Bettina Täschner, Haike Finzen und Frau Moldenhauer,

ohne deren Hilfe, geistige und moralische Unterstützung diese Arbeit wohl nicht zu Stande gekommen wäre.

7.2. Lebenslauf

Name: Christof Moser
Geburtstag und -ort: 25. November 1974 in Freiburg im Breisgau
Eltern: Jutta Moser, geb. Ehret und Dr. med. Klaus Moser
Geschwister: Anna Moser

Schulbildung

1980- 1984 Fritz-Baur Grundschule, Mimmehausen, Baden-Württemberg
1985- 1994 Schule Schloss Salem, Internat, Salem, Baden-Württemberg
24. Juni 1994 Abitur

Wehrdienst

07/94- 06/95 Marine, Schreib- und Tastfunker.
2. Schnellbootgeschwader, S69 Habicht

Universitätslaufbahn

09/95- 05/99 Universität Rostock
31. März 1998 Ärztliche Vorprüfung
14. April 1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

05/99- 04/02 Technische Universität München
09. April 2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
30. April 2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Studienbegleitende Tätigkeiten

08/96-09/96 Emergency Medicine als Medical Student Observer; Health Science Center, University of Florida, Jacksonville, USA
08/98- 09/98 Chirurgie Famulatur, Hegau-Klinikum Singen
08/99- 09/99 Gynäkologie Famulatur, The Trust Hospital, Accra, Ghana
03/00- 04/00 Neurologie Famulatur, Gemeinschaftspraxis E/M/S/A, Singen im Hohentwiel
08/00- 09/00 Innere Medizin Famulatur, Schwabinger Krankenhaus, München
04/01- 08/01 PJ Innere Medizin, Klinikum rechts der Isar, München
08/01- 10/01 PJ Neurochirurgie, Klinikum rechts der Isar, München
10/01- 11/01 PJ Viszeralchirurgie, Klinikum rechts der Isar, München
12/01- 03/02 PJ Neurologie, Kantonsspital Aarau, Schweiz

Berufslaufbahn

seit 11/02 Arzt im Praktikum in der Neurologischen Gemeinschaftspraxis E/M/S/A in Singen

Salem, den 13. Oktober 2003

Christof Moser