

Aus der Chirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Reissfelder)

Chronische Pankreatitis mit synchronem Pankreaskarzinom: Eine retrospektive unizentrische Analyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
an der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von
Patrick Hablawetz

aus
Leipzig

2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Felix Rückert

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Thematik	2
1.2 Anatomie	2
1.3 Desmoplastische Stromareaktion	4
1.4 Die chronische Pankreatitis.....	5
1.4.1 Epidemiologie.....	6
1.4.2 Ätiologie	6
1.4.3 Symptome der chronischen Pankreatitis.....	7
1.4.4 Diagnostik	7
1.4.5 Komplikationen.....	8
1.4.6 Therapie	8
1.4.7 Prognose.....	9
1.5 Das Pankreaskarzinom	10
1.5.1 Epidemiologie.....	10
1.5.2 Ätiologie	10
1.5.3 Pathophysiologie.....	11
1.5.4 Klinik.....	12
1.5.5 Diagnostik	12
1.5.6 Therapie	13
1.5.7 Prognose.....	13
1.6 Fragestellung und Zielsetzung	14
2 MATERIAL UND METHODEN.....	15
2.1 Datenerfassung.....	15
2.2 Erfasste Parameter	16
2.3 Definitionen der Parameter	18
2.3.1 Basisdaten	18

2.3.2	TNM-Klassifikation	19
2.3.3	Histopathologisches Grading	20
2.3.4	Resektionsstatus	21
2.3.5	Perioperative Parameter	21
2.3.6	Pankreasspezifische Morbiditäten	22
2.3.7	Mortalität	23
2.3.8	Studiendesign	24
2.4	Randomisierung	24
2.5	Datenanalyse und statistische Auswertung	24
2.5.1	Subgruppenanalyse: PDAC versus cPDAC im Langzeitverlauf.....	25
3	ERGEBNISSE.....	26
3.1	Patientenkollektiv	26
3.2	Basisdaten Patienten	26
3.3	Genese der chronischen Pankreatitis	28
3.4	TNM-Klassifikation, Grading und Resektionsstadium des PDACs	28
3.5	Operative Verfahren.....	31
3.6	Perioperative Ergebnisse	31
3.7	Pankreasspezifische Morbidität und Mortalität.....	33
3.8	Langzeitüberleben.....	35
4	DISKUSSION.....	36
4.1	Methodik.....	36
4.2	Patientenkohorte	37
4.2.1	Patientenkollektiv	37
4.2.2	Alter, Geschlecht und BMI	37
4.2.3	Vorerkrankungen.....	38
4.2.4	Krankheitsbegünstigende Faktoren	38
4.3	Genese der chronischen Pankreatitis	39
4.4	TNM-Klassifikation, Grading und Resektionsstadium des PDACs	39
4.5	Operative Verfahren.....	40
4.6	Perioperative Parameter	41
4.7	Pankreasspezifische Morbidität und Mortalität.....	42
4.8	Langzeitüberleben.....	43

5 ZUSAMMENFASSUNG	44
6 LITERATURVERZEICHNIS	46
7 EIGENANTEIL AN DATENERHEBUNG UND -AUSWERTUNG UND EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN	51
TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	52
LEBENS LAUF	53
DANKSAGUNG	54
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	55

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
BMI	Body-Maß-Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CP	Chronische Pankreatitis
cPDAC	Pankreatische duktales Adenokarzinom mit synchroner CP
CT	Computertomographie
DGE	Magenentleerungsstörung
DPPHR	duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie
ITS	Intensivstation
IQR	Interquartalratio
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
KHK	koronare Herzerkrankung
LWK	Lendenwirbelkörper
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomografie
N.	Nervus
OP	Operation
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasien
PCS	Pankreatische Sternzelle
PDAC	Pankreatisches duktales Adenokarzinom
POPF	Postoperative Pankreasfistel
PPH	Postoperative Pankreasnachblutung
PPPD	pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion
SPSS	Statistical Package for the Social Science
Tab.	Tabelle
V.	Vena
VE	Vorerkrankung
Vv.	Venae

1 EINLEITUNG

1.1 Thematik

Die chronische Pankreatitis (CP) ist eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse bei der durch rezidivierende Schübe das Organ dauerhaft geschädigt wird und es zu fibrotischen Umbauten kommt. [1] Patienten mit einer chronischen Pankreatitis haben ein bis zu 18-fach erhöhtes Risiko ein Pankreaskarzinom (PDAC) zu entwickeln. [2, 3] Eine Koinzidenz einer CP und eines synchronem PDACs ist demnach ein häufiges Problem. Dabei ist die Abgrenzung zwischen der CP und dem PDAC aufgrund der Ähnlichkeit in der Bildgebung und Klinik schwierig. Beide Krankheitsbilder sind durch eine starke inflammatorische und desmoplastische Reaktion geprägt, die in ihrer feingeweblichen Zusammensetzung ähnlich ist. Der Einfluss des Narbengewebes bei der CP auf die Pathophysiologie eines synchron entstehenden PDACs ist noch weitestgehend ungeklärt. Diskutiert werden sowohl positive, als auch negative Folgen für den Patienten. Einerseits wird durch das proinflammatorische Mikroenvironment eine Förderung der Tumorprogression postuliert. Die Ähnlichkeit des PDACs zur CP bewirkt in einigen Fällen auch eine Fehlinterpretation der Bildgebung und damit eine späte Diagnose des PDAC. Andererseits bewirkt die desmoplastische Reaktion eine Einkapselung des PDACs und stellt mit einer hypovaskulären Gewebearchitektur eine mögliche Barriere für eine weitere Infiltration und Metastasierung dar. [4, 5] Aus diesem Grund stellt sich die Frage, ob Patienten mit einer CP und einem synchronen PDAC ein verlängertes Langzeitüberleben haben, als Patienten mit einem PDAC ohne synchroner CP.

Hierbei ist es Ziel dieser Studie zum einen die Unterschiede zwischen den einzelnen Patientenkohorten zu erarbeiten und dabei zum anderen die auftretenden perioperativen Komplikationen und das Kurz- und Langzeitüberleben der Patienten zu vergleichen.

1.2 Anatomie

Das Pankreas ist ein etwa 15 cm langes, 60-80 g schweres Organ, welches sekundär retroperitoneal der hinteren Bauchwand anliegt. Es besteht aus dem Kopf (Caput pancreatis), dem Körper (Corpus pancreatis) und dem Schwanz (Cauda pancreatis) und liegt s-förmig gekrümmt im Oberbauch. Der Pankreaskopf befindet

sich in der C-förmigen Duodenalkrümmung, während der Körper auf Höhe von LWK I-II die Wirbelsäule kreuzt und mit dem Pankreasschwanz schließlich bis zum Hilus der Milz reicht. Der Ductus pancreaticus ist der 2-3 mm dicke Hauptausführungsgang des Pankreas und durchzieht die Drüse in ihrer ganzen Länge. Er mündet zusammen mit dem Ductus choledochus auf der Papilla duodeni major in die Pars descendens des Duodenum. In 40% der Fälle kann auch ein Nebenausführungsgang, der Ductus pancreaticus accessorius, vorhanden sein, welcher auf der Papilla duodenum minor in das Duodenum mündet.

Topographie: Die Bauchspeicheldrüse ist dorsal der Bursa omentalis lokalisiert und reicht vom Duodenum bis zum Milzhilus. Die Vorderseite des Pankreas ist von Peritoneum überzogen, während die Hinterseite sekundär retroperitoneal an der Bauchwand liegt. Der Caput pancreatis liegt auf Höhe LWK I-III. Dorsal des Caput verlaufen der Ductus choledochus und die V. portae welche sich aus der Vereinigung von V. mesenteria superior und der in die V. splenica mündende V. mesenteria inferior ergibt. Zusätzlich verläuft auch die A. mesenteria superior hinter dem Pankreaskopf. Der Corpus pancreatis kreuzt auf Höhe LWK I-II die Wirbelsäule und liegt ventral der Pars abdominalis aortae, der V. cava inferior und der linken Nebenniere. Am oberen Pankreasrand verläuft die A. splenica Richtung Milz. Die Cauda pancreatis kann eine variable Lage aufweisen. Sie überlagert das Hilum der linken Niere und zieht bis zum Hilum der Milz.

Gefäßversorgung und Innervation: Der Pankreaskopf wird durch die Aa. supraduodenales superiores versorgt, welche aus der A. hepatica communis entspringen. Des Weiteren wird es zum einen von der A. pancreaticoduodenalis superior aus der A. gastroduodenalis und zum anderen von den Aa. pancreaticoduodenales inferior aus der A. mesenteria superior versorgt. Die A. pancreatica dorsalis aus der A. splenica versorgt den Corpus pancreatis, wohingegen die A. pancreatica magna, welches ebenfalls aus der A. splenica entstammt, die Versorgung des Pankreasschwanzes sichert. Der venöse Abfluss erfolgt über die Vv. pancreaticae in die V. splenica und die V. mesenteria superior und schließlich weiter in die V. portae.

Die Innervation des Pankreas erfolgt sympathisch vom Plexus coeliacus ausgehend durch die linken Nn. splanchnici major und minor und parasymphatisch über den rechten N. vagus. [6]

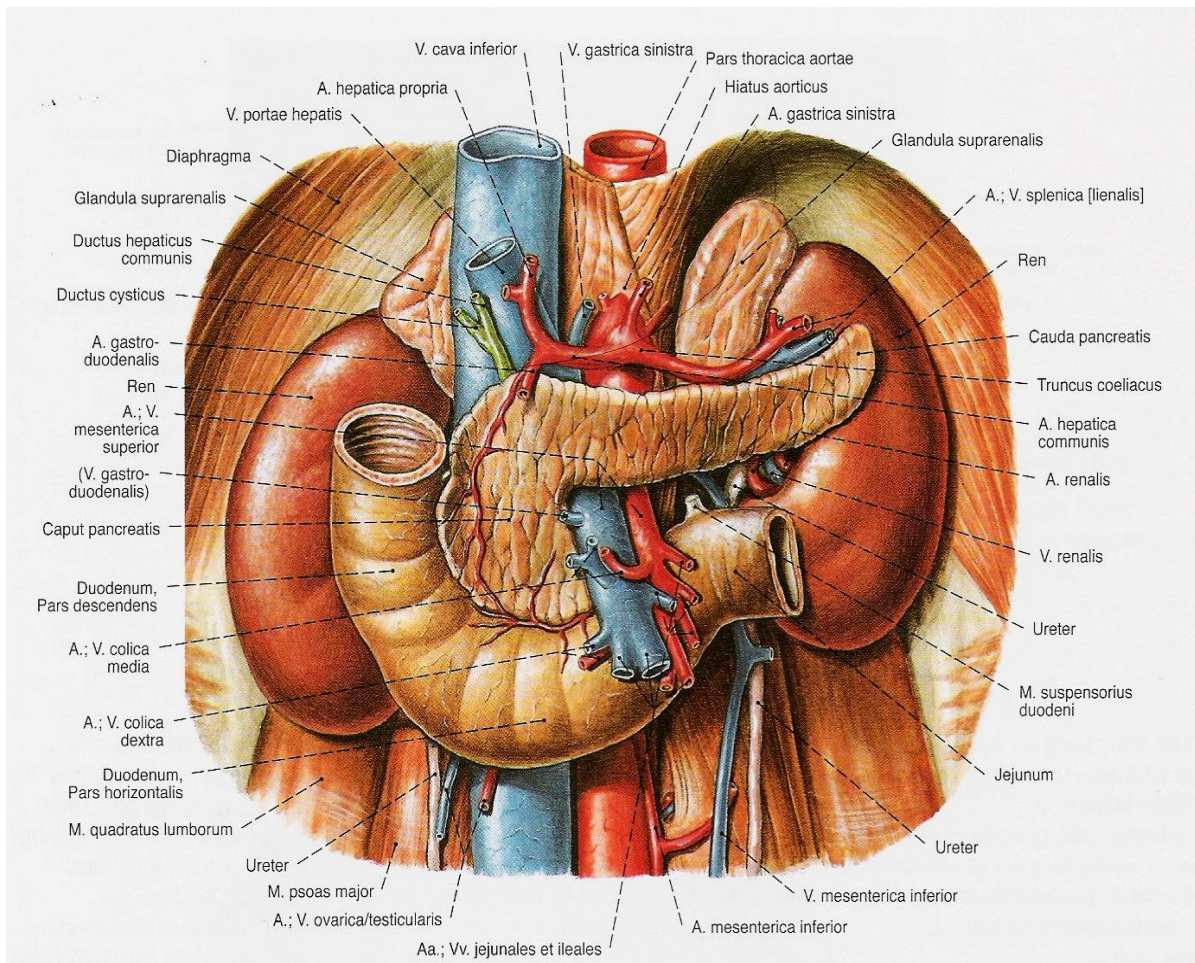


Abb. 1: Retroperitoneale Organe und Gefäße des Oberbauches [Sobotta: Atlas der Anatomie des Menschen, 23. Auflage © 2010 Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München]

1.3 Desmoplastische Stromareaktion

Die desmoplastische Stromareaktion beschreibt eine überschießende Proliferation stromaler Zellen des Pankreas. Getriggert wird diese durch eine Schädigung des Pankreas und lässt sich demnach sowohl bei der CP, als auch beim PDAC beobachten. Histologisch lässt sich ein kollagenreiches Bindegewebe mit infiltrierenden Entzündungszellen beobachten. [5]

Verantwortlich für die desmoplastische Reaktion sind pankreatische Sternzellen (PSCs). Diese befinden sich in den periazinären Räumen des Pankreas und sind zuständig für die Produktion von Bestandteilen der Extrazellulärmatrix, wie Typ I und III Kollagen, Fibronectin und Laminin. [4] Unter normalen Bedingungen befinden sich PSCs in einem Ruhezustand und beinhalten Vitamin A haltige Fetttropfchen. Aktiviert transformieren sie zu einem Myofibroblasten ähnlichen Phänotyp. Diese Aktivierung

wird getriggert durch Tumorzellen, Entzündungszellen, geschädigte azinäre und duktale Zellen aber auch durch extrinsische Faktoren wie TGF- β 1, PDGF, IL-1, IL-6, TNF- α und Angiotensin II. Durch autokrine Sekretion aktivierter PSCs wird die Aktivierung weiter unterstützt und resultiert in einer vermehrten Proliferation, Migration und exzessiver Extrazellulärmatrix-Produktion. [7] Neben den Bestandteilen der extrazellulären Matrix sezernieren aktivierte PSCs auch Metalloproteinasen und deren Inhibitoren, die einen Remodellierungsprozessen der Extrazellulärmatrix bewirken. [5] Durch diese überschießenden Reaktionen kommt es sowohl bei CP als auch PDAC zu einer starken Fibrogenese, die eine histologische und bildgebende Differenzierung zwischen diesen Entitäten erschwert. Auf Grund dieser Ähnlichkeiten zwischen CP und PDAC werden viele Patienten mit einem PDAC in frühen Stadien fälschlicherweise mit der Fehldiagnose einer CP behandelt. [4] Vor allem beim PDAC verursacht die überschießende Fibrose ein hypoxisches Mikroenvironment was zu vermehrten Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika führt. [7, 8] Jedoch wird derzeit noch diskutiert, ob die desmoplastische Stromareaktion als Abwehrreaktion des Körpers eine weitere Metastasierung des Primärtumors blockiert, oder ob es den Tumor vor Abwehrreaktionen des Körpers bewahrt. [4, 5]

1.4 Die chronische Pankreatitis

Die CP ist eine andauernde, benigne Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Hierzu existiert eine S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, welche zur besseren Diagnostik und Therapie der CP beitragen soll. [9] Bedingt durch die Entzündung kann es zu Nekrosen und im weiteren Verlauf fibrosierenden und kalzifizierenden Umbauten im Pankreas kommen. Der dadurch entstehende Verlust des Pankreasparenchyms führt zu einer exokrinen und in späteren Stadien auch endokrinen Insuffizienz. Die irreversiblen Veränderungen in der Drüse führen meist bis zu einem Terminalstadium, welches sich als Pankreasfibrose, Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus äußert. [9-12] Zur besseren Differenzierung zwischen einer CP und eines PDAC wurde eine zuvor etablierte Definition für die CP in dieser Dissertation verwendet. [13]

Dabei müssen zwei der folgenden Kriterien eintreffen:

1. Computertomografisch sichtbare pankreatische Verkalkungen
2. Nachgewiesener langjähriger Alkoholabusus
3. Eine seit 12 Monaten andauernde chronische Pankreatitis
4. Eine präoperativ bereits histologisch gesicherte chronische Pankreatitis.

1.4.1 Epidemiologie

Die CP wird in Deutschland mit einer Prävalenz von 23 pro 100.000 Einwohnern angegeben. [14] Die weltweite Inzidenz beträgt 1,6-23/100.000 und ist auf Grund einer besseren Diagnostik und einem vermehrten Konsum von Alkohol als ansteigend zu betrachten [10]. Das Hauptmanifestationsalter liegt um die 58 Jahre, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. [15, 16]

1.4.2 Ätiologie

Die häufigste Ursache für eine CP ist mit ca. 50-80% ein regelmäßiger Alkoholkonsum [6, 10, 17, 18] Hierbei scheint vor allem ein täglicher und hoher Konsum die Entstehung einer CP zu begünstigen. [19] Die idiopathische CP ist mit 10-30% die zweitgrößte Gruppe der chronischen Pankreatitiden. Es kann ein Early-onset- von einem Late-onset-Typ unterschieden werden. Wobei vor allem der Early-onset-Typ mit starken und früh einsetzenden Schmerzen einhergeht, wohingegen der Late-onset-Typ ein mildereres Erscheinungsbild aufweist. Jedoch muss erwähnt werden, dass der Early-onset-Typ im Vergleich zum Late-onset-Typ und auch im Vergleich zu einer durch Alkohol entstandenen CP langsamer zu Kalzifikationen und einer endo- sowie exokrinen Insuffizienz des Pankreas führt. [10, 20, 21] Dabei werden unter einer „idiopathischen“ Ursache Pankreatitiden mit fehlenden exogenen Risikofaktoren sowie einer leeren Familienanamnese zusammengefasst. Neben einem Alkoholabusus wird mittlerweile auch ein Nikotinabusus als Risikofaktor für die Entwicklung einer CP angesehen. In der Fachliteratur gab es hierzu geteilte Meinungen, jedoch zeigen Studien einen gesicherten Einfluss in der Krankheitsentstehung. [22] Weitere Ursachen der Entstehung einer CP sind hereditäre Einflüsse. Vor allem die durch autosomal-dominante Mutationen veränderten Gene katonisches Trypsinogen (PRSS1), die Carboxypeptidase A1 (CPA1), das CF-Transmembranenprotein (CFTR) und SPINK1, ein Serinprotease

Inhibitor Kazal-Typ 1, scheinen die Entstehung der CP zu triggern. Die, durch diese Mutationen hervorgerufenen, Veränderungen im endoplasmatischen Retikulum scheinen die Ursache der Veränderungen im Pankreas zu sein. [23] Zu den selteneren Ursachen einer chronischen Pankreatitis zählen Gallenwegserkrankungen, autoimmune Einflüsse und ein Hyperparathyreoidismus. [1, 24]

1.4.3 Symptome der chronischen Pankreatitis

Leitsymptome der chronischen Pankreatitis sind rezidivierende Bauchschmerzen, Maldigestion mit Steatorrhö und im Spätstadium Diabetes mellitus. [1]

1.4.4 Diagnostik

Die chronische Pankreatitis wird auf Grundlage einer Kombination aus klinischer, morphologischer und funktioneller Parameter gestellt. Die meist wenig aussagende körperliche Untersuchung wird hierbei von bildgebenden Verfahren und Funktionstests ergänzt. Vor allem die bildgebenden Verfahren (Sonographie, Endosonographie, CT, MRT und MRCP) nehmen einen besonders großen Stellenwert in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität ein (s. Tab 1). [9, 10, 25]

Tab. 1: Zusammenfassung von Sensitivitäten und Spezifitäten der morphologischen Methoden

Morphologische Methoden	Sensitivität	Spezifität
Sonographie	60-81%	70-97%
Endosonographie	80-100%	80-100%
CT	75-90%	85%
MRCP	88%	98%

Zusätzlich zu der körperlichen Untersuchung und den bildgebenden Verfahren kann eine Erhöhung der Pankreasenzyme Lipase, Elastase 1 und Amylase in laborchemischen Untersuchungen zur Diagnostik beitragen. Hierbei ist zu erwähnen,

dass normale Pankreasenzyme eine chronischen Pankreatitis nicht ausschließen. [14]

1.4.5 Komplikationen

Im Verlauf der chronischen Pankreatitis kann es häufig zum Auftreten von Komplikationen kommen. Diese können von mechanischer Art oder auch als Folge von Entzündungsreaktionen auftreten. Mechanische Komplikationen äußern sich in Form von Stenosen. Diese Stenosen treten sowohl in den Pankreasgängen als auch in den Gallengängen auf. Auch Duodenalstenosen konnten beschrieben werden. [26] Als Ursache der entstehenden Stenosen können zum einen fibrotische Umbauten im Rahmen der Entzündungsreaktion und zum anderen eine Pankreaskopfvergrößerung oder Pseudozysten, welche eine äußerliche Kompression bedingen, genannt werden. [27]

Im Rahmen der Entzündungsreaktion kann es des Weiteren zur Entstehung, wie oben schon genannt, von Pankreaspseudozysten kommen. Pankreaspseudozysten besitzen im Gegensatz zu echten Pankreaszysten eine Wand aus Kollagen und Granulationsgewebe und nicht aus Epithel. Im Laufe einer CP treten Pankreaspseudozysten in 20-40% der Fälle auf. Vor allem bei einer durch Alkohol induzierten CP kommt es zu einer vermehrten Entwicklung von Pankreaspseudozysten. In der Detektion spielen vor allem der transabdominelle Ultraschall und die CT entscheidende Rollen. Die Folgen von entstandenen Pankreaspseudozysten reichen von Kompression von Gefäßen und der damit einhergehenden Gefahr der Thrombosebildung, über Kompression von Magen oder Duodenum, des DHC bis hin zur Infektion und Einblutung oder diffuse gastrointestinale Blutungen der Pseudozysten. [28]

Darüber hinaus besteht, wie auch schon mehrfach genannt, ein bis zu 18-fach erhöhtes Risiko, dass Patienten mit einer CP ein PDAC entwickeln. [2, 3]

1.4.6 Therapie

Die Behandlung der chronischen Pankreatitis setzt sich aus konservativen, endoskopisch-interventionellen und chirurgischen Verfahren zusammen. Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit der behandelnden Ärzte wird dadurch obligatorisch. Die Trias aus den Symptomen Schmerz, exokrine und endokrine

Insuffizienz steht im Mittelpunkt der Behandlungsstrategien. [1, 10] Die konservative Therapie ist eine symptomatische Therapie und schließt eine Enzymsubstitution und Schmerzreduktion ein.

Das Versagen der konservativen Therapie und das Auftreten von Komplikationen macht den Einsatz einer endoskopisch-interventionellen Therapie in 30-60% aller Fälle notwendig. Bei einem Drittel der Patienten reicht eine medikamentöse kombiniert mit einer interventionellen Therapie aus. [9, 25, 29]

Die oben genannten Komplikationen sind:

- Schmerzen
- mechanische Komplikationen (z.B. Thrombose, Duodenal- oder DHC-Stenosen)
- Pseudozysten
- Abszesse
- symptomatische Pankreasgangstenosen und -steine
- Kachexie [30]

Im Verlauf einer chronischen Pankreatitis müssen zwischen 40 und 75% aller Patienten, trotz korrekt durchgeführter konservativen und endoskopisch-interventionellen Therapie, schließlich doch operiert werden. [31] Die Operationsziele sind die Beseitigung des therapierefraktären Schmerzsyndroms, eine Behandlung der krankheitsbedingten Komplikationen, sowie der Erhalt von exokriner und endokriner Pankreasfunktion. [9, 10] Der genaue Zeitpunkt des Einsatzes von chirurgischen Verfahren wird noch diskutiert, jedoch scheint sich eine frühe operative Behandlung vor allem bei Pankreasinsuffizienzen und zur Kontrolle des Schmerzsyndroms zu lohnen. [9, 29, 32, 33] In der Pankreaschirurgie kann ein drainierendes von einem resezierenden Verfahren unterschieden werden, wobei bei entzündlichen Pseudotumoren des Pankreaskopfes die Pankreaskopfresektion das operative Standardverfahren darstellt. In dieser Studie kamen die Kausch-Whipple-Verfahren (pyloruserhaltend oder klassisch), die Pankreatektomie, die Pankreaslinksresektion und die duodenerhaltenden Pankreaskopfresektion (OP nach Berger) zum Einsatz. [1, 34, 35]

1.4.7 Prognose

Trotz maximaler Therapie kann es bei dem Krankheitsbild der chronischen Pankreatitis zu keiner Heilung kommen. Patienten mit chronischer Pankreatitis

haben, 20 Jahre nach der Diagnosestellung, eine um 38,4% erhöhte Mortalität im Vergleich zu der Normalbevölkerung. Wie oben beschrieben besteht ein bis zu 18-fach erhöhtes Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, bei zusätzlichem Rauchen sogar bis zu 25-fach. Ein Alkohol- und Nikotinkonsum verschlechtern die Prognose zusätzlich. [9, 14, 36]

1.5 Das Pankreaskarzinom

1.5.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom entsteht, mit wenigen Ausnahmen, aus dem exokrinen Teil des Pankreas. Es ist hauptsächlich im Pankreaskopf lokalisiert (s. Tab 2). Das duktales Adenokarzinom stellt mit ca. 95% die häufigste Entität dar. Es hat eine jährliche Inzidenz von 8/100.000 Einwohner. Bei Männern liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 70 Jahren, bei Frauen bei 76 Jahren. Insgesamt ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen als das weibliche. [14, 37, 37, 38]

Tab. 2: Lokalisation des Pankreaskarzinoms [39]

Lokalisation	Häufigkeit in %
Pankreaskopf	75%
Pankreaskörper	15%
Pankreasschwanz	10%

1.5.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist noch nicht vollständig geklärt. Die Risikofaktoren reichen von einem Nikotin- und Alkoholabusus bis hin zu hereditären Defekten, Ernährungsgewohnheiten und Adipositas. Auch eine chronische Pankreatitis stellt, wie oben beschrieben, einen Risikofaktor dar. [40]

Ein Nikotinabusus ist der wohl am besten untersuchte Risikofaktor des PDAC. Die Studie von Bosetti et al. von 2012 gibt mit einer Odds ratio (OR) von 1,2 für ehemalige Raucher und eine OR von 2,2 für bestehende Raucher ein deutlich häufigeres Auftreten von einem PDAC an. Hier steigern vor allem die Nummer der

gerauchten Zigaretten und die Dauer des Nikotinkonsumes das Risiko an einem PDAC zu erkranken. Interessanterweise normalisiert sich dieses Risiko ca. 20 Jahre nach dem Stopp des Nikotinkonsums auf das Niveau eines Nichtraucherers. [41]

Auch der Konsum von Alkohol stellt einen Risikofaktor für das Pankreaskarzinom dar. Vor allem eine hohe Menge an konsumierten Alkohol und eine lange Zeitdauer erhöhen das Risiko zu erkranken. Dies wurde in der Studie von Gupta et al. von 2010 jedoch nur für Männer und nicht für Frauen bestätigt. [42]

Ein PDAC zeigt sich des Weiteren deutlich häufiger bei Patienten, welche an einem Diabetes mellitus erkrankt sind. Hierbei spielt sowohl der Typ II aber auch der Typ I Diabetes eine entscheidende Rolle. In einer Studie von 2010 wird ein Anstieg des Risikos auf bis zu 82% beschrieben. [43] In derselben Studie wurden auch Übergewicht und Fettleibigkeit als Risikofaktoren eines PDAC ausgemacht. Vor allem bei einem BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$ konnte ein deutlicher Risikoanstieg nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu konnte regelmäßige körperliche Aktivität das Risiko an einem PDAC zu erkranken über 50% senken

Aufgrund der vielen Störfaktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus und Übergewicht ist es schwierig zu sagen inwieweit eine CP das Risiko an einem PDAC zu erkranken steigert. Die Angaben variieren hier bei einem relativen Risiko von 2,3 bis 18,5. [3] Auch scheint mit zunehmender Zeitdauer einer CP das Risiko zur Entwicklung eines PDAC zu steigen. [43] Bei einer hereditären Pankreatitis erhöht sich das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms bis zu 85-fach. Bis zum 70. Lebensjahr können bis zu 40% dieser Patientengruppe ein Pankreaskarzinom entwickeln. [44, 45]

Das Pankreaskarzinom hat einen typischen genetischen Fingerabdruck. Hierzu zählen Mutationen in im K-ras Onkogen, p53, SMAD4 und die Tumorsuppressorgene p53 und p16. [38, 44, 46]

1.5.3 Pathophysiologie

Verschiedene Präkanzerosen des PDAC können unterschieden werden. Hierzu zählen die pankreatische intraepithelialen Neoplasien (PanIN), die muzinösen zystischen Neoplasien (MCN) und die intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN). [47] Mit 82% werden die pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIN) als häufigste Präkanzerosen des PDAC beschrieben. Es werden vier

Subgruppen unterschieden. PanIN-1A stellt eine flache Läsion dar, bei PanIN-1B kann hingegen schon ein papilläres Wachsen festgestellt werden. PanIN-2 weist Mitosen und Kernatypien auf. Das als Carcinoma in situ eingestufte PanIN-3 stellt die letzte Stufe der PanIN-Präkanzerosen dar. [46, 48] Die mit 5% auftretenden selteneren Präkanzerose der muzinös-zystischen Neoplasien (MCN) sind zystische muzinproduzierende epitheliale Neoplasien. Sie bestehen sowohl aus epithelialen Dysplasien als auch aus ovarieller Stroma. [47] Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) treten mit einer Wahrscheinlichkeit von 3-5% auf. [46, 48] Sie sind den PanINs im histologischen Bild sehr ähnlich wachsen aber zu größeren zystischen Läsionen. [47]

Das PDAC macht 80%-95% aller Pankreaskarzinome aus. Es gibt verschiedene Subtypen, wie das tubuläre Adenokarzinom, das Mikroadenokarzinom und das sklerotische Adenokarzinom. An Subklassifikationen sind das muzinöse Adenokarzinom und das hepatoide Karzinom zu nennen. [47] Insgesamt zeigen sich duktale, azinäre und endokrine Differenzierung. Vor allem beim PDAC kann man schleimbildende, drüsenähnliche Zellen erkennen. [25]

1.5.4 Klinik

Die Klinik des PDAC ist der einer chronischen Pankreatitis sehr ähnlich. Unspezifische Oberbauch- und Rückenschmerzen, Gewichtsabnahme und Appetitverlust sind hierbei die häufigsten Symptome. [49, 50] Eventuell kann sich auch ein Diabetes mellitus manifestieren. Auch Thrombosen und ein Ikterus mit positivem Courvoisier können auftreten. Aufgrund der unspezifischen Symptome wird ein PDAC häufig zu spät diagnostiziert. [14]

1.5.5 Diagnostik

Neben der körperlichen Untersuchung bei der z.B. das Courvoisier-Zeichen, ein schmerzloser Ikterus, gürtelförmige abdominelle Schmerzen und eine B-Symptomatik richtungsweisend sein können, muss vor allem eine bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. Hier haben sich die Oberbauchsonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP bewährt. [46, 51, 52] Aufgrund der nicht vorhandenen Strahlenbelastung stellt die Oberbauchsonographie eine gute

Wahl als Erstdiagnostikum dar. Entscheidende Nachteile sind hierbei die Einflüsse der Untersucherexpertise und der körperlichen Konstitution des Patienten auf die Untersuchungsergebnisse. Bei einem Karzinomverdacht kann auch auf Tumormarker getestet werden. Diese sind jedoch, vor allem als Screeningparameter, nicht akkurat genug. Lediglich der Tumormarker CA 19-9, welcher z.B. bei einem obstruktiven Ikterus erhöht ist, kann mit einer Sensitivität von 70-90% und einer Spezifität von 68-91% hilfreich bei der Differenzierung zwischen PDAC und CP sein. Auch kann die Bestimmung von CA 19-9 unterstützend für die Indikationsstellung sein. [51, 52, 53]

1.5.6 Therapie

Eine Operation stellt die einzig kurative Therapie des Pankreaskarzinoms dar. Bei Tumoren im Kopfbereich wird hierbei als häufigster Eingriff eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPPD) eingesetzt. Bei einer Tumorlokalisierung in Pankreaskörper oder –schwanz wird eine Pankreaslinksresektion durchgeführt. Zusätzlich zu einer OP hat sich der Einsatz von adjuvanter Chemotherapie bewährt. Neoadjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie werden aktuell nur innerhalb von Studien durchgeführt und zählen noch nicht zum offiziellen Therapieregime. Liegen Metastasen oder eine Inoperabilität vor, ist eine palliative Therapie indiziert. Diese besteht aus einer systemischen Chemotherapie, Schmerztherapie und gegebenenfalls Stenteinlagen zur Gewährleistung eines durchgängigen Gastrointestinaltrakts. [25, 51, 54]

1.5.7 Prognose

Das Pankreaskarzinom hat mit einer 5-Jahresüberlebensrate von nur 5-10% die schlechteste Prognose aller Krebserkrankungen. In einer Studie von Siegel et al. aus dem Jahre 2018 wurde bei Pankreaskarzinomen mit 8% die schlechteste Überlebensrate aller Karzinomerkrankungen festgestellt. [55] Nur 20% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose resektabel. Trotz Resektion und Chemotherapie kann man momentan nur von einer medianen Überlebensrate von 25 Monaten ausgehen. [25, 52, 54]

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Wie bereits in vorhergehenden Abschnitten beschrieben sind sowohl die Klinik als auch die Bildgebung der CP und des PDAC sehr ähnlich. Dies erschwert die Diagnostik und Differenzierung der beiden Krankheitsbilder ungemein. Hierdurch besteht die Gefahr eines Understaging von Patienten mit einer CP und die damit verbundene Nichterkennung eines PDACs. Auch der Einfluss der entstehenden desmoplastischen Reaktion und des dabei gebildeten Microenvironments sind noch nicht ausreichend geklärt. [8]

In dieser Dissertation wird als primäres Ziel der Einfluss einer chronischen Pankreatitis auf den Langzeitverlauf von Patienten mit synchronem Pankreaskarzinom untersucht. Es wird analysiert wie sich der Langzeitverlauf bei dieser Patientenkohorte im Vergleich zu Patienten mit Pankreaskarzinom ohne synchroner chronischer Pankreatitis und zu Patienten, die lediglich eine chronische Pankreatitis ohne Malignomnachweis entwickelt haben, verhält. Klinische Vergleichsstudien und Literatur zu diesem Thema sind aktuell noch extrem limitiert. Als sekundäre Studienziele wurden Unterschiede im Bezug auf Komplikationen, Operationszeit, Krankenhausverweildauer, Liegezeit auf der Intensivstation und benötigte Transfusionen untersucht.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Datenerfassung

Die vorliegende Arbeit wurde als eine retrospektive Datenanalyse der prospektiv erhobenen Daten der Chirurgischen Klinik Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt. Alle relevanten Parameter bezüglich der Patientencharakteristika und des perioperativen Verlaufs wurden aus einer hierfür vorliegenden Datenbank entnommen. Erfasst wurden alle Patienten, welche in den Jahren von 2005-2014 einer Pankreasresektion am Universitätsklinikum Mannheim unterzogen wurden (s. Abb. 2). Dabei wurden Patienten mit fehlenden Angaben zur OP-Technik und fehlender Histologie sowie Pankreasresektionen im Rahmen anderer Eingriffe wie Multiviszeralresektionen und palliative Umgehungsoperationen ausgeschlossen.

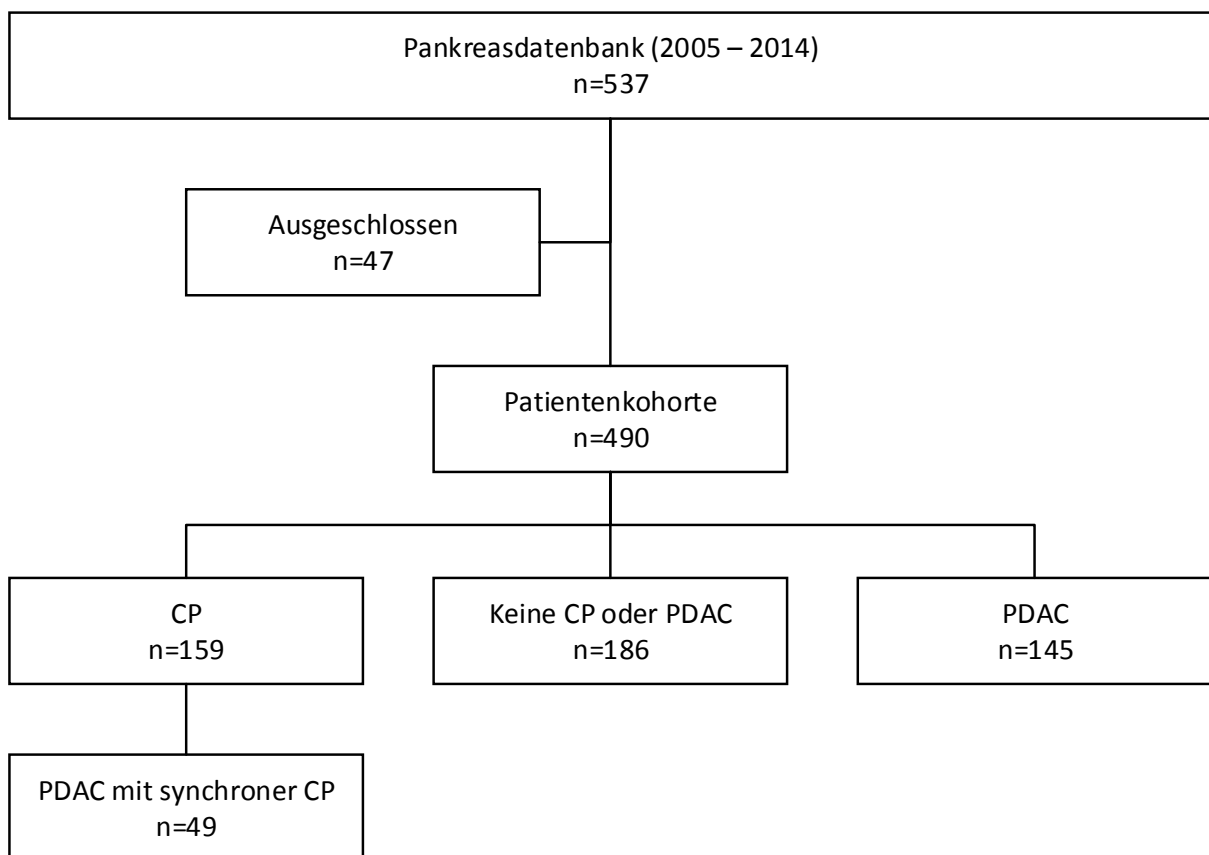


Abb. 2: Übersicht Studienaufbau

Zur Eingrenzung der jeweiligen Patientenkohorten wurde eine etablierte Definition der CP angewandt. [13]

Dabei mussten zwei der folgenden Kriterien für die Definition einer CP eintreffen:

1. Durch CT bestätigte pankreatische Verkalkung
2. Alkoholabusus
3. Eine bestehende chronische Pankreatitis für mindestens 12 Monate
4. Eine histologisch gesicherte chronische Pankreatitis präoperativ

2.2 Erfasste Parameter

Die Basisdaten berücksichtigen die Parameter Alter, Geschlecht, BMI, Nikotin- und Alkoholabusus und Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, kardiale und pulmonale Erkrankungen). Als perioperative Parameter wurden Operationsdauer, Operationsindikation, Blutverlust, Transfusionen, die Krankenhausverweildauer und die Liegezeit auf der Intensivstation (ITS) erfasst. Als pankreasspezifische Morbiditäten wurden postoperative Pankreasnachblutungen und -fisteln sowie Magenentleerungsstörungen festgelegt. Zur Einteilung der Pankreastumore wurde die TNM-Klassifikation heran gezogen. Die Mortalität wurde in eine 30-Tage-Mortalität und ein Langzeitüberleben aufgeteilt.

In Tabelle 3 sind die aus der Datenbank erfassten und für die Arbeit relevanten Parameter zusammengefasst.

Tab. 3: erfasste, relevante Parameter

Basisdaten	
Alter Geschlecht BMI Alkoholabusus Nikotinabusus	Diabetes mellitus Arterielle Hypertonie Pulmonale Erkrankungen Kardiale Erkrankungen
TNM-Klassifikation	
T-Primärtumor N-Regionäre Lymphknoten M-Fernmetastasen	
Perioperative Parameter	
Operationsdauer Operationsindikation Operationsverfahren Blutverlust Transfusionen Krankenhausverweildauer Krankenhausverweildauer auf ITS	
Pankreasspezifische Morbiditäten	
Postoperative Pankreasnachblutung (=PPH) Magenentleerungsstörung (=DGE) Postoperative Pankreasfistel (=POPF)	
Mortalität	
30-Tages-Mortalität Langzeitüberleben	

2.3 Definitionen der Parameter

2.3.1 Basisdaten

Alter:

Das Alter der Patienten wird zum Zeitpunkt der Operation angegeben.

BMI:

Der Body-Maß-Index bewertet die Relation zwischen Körpergewicht und Körpergröße eines Menschen. Eine Adipositas liegt bei einem BMI-Wert von über 30 und ein Untergewicht bei einem BMI-Wert von unter 18 vor.

Er berechnet sich wie folgt:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

Nikotin- und Alkoholabusus:

Ob ein Nikotin- und/oder Alkoholabusus vorliegt wurde bei der Anamnese erfasst.

Wird der Konsum von Nikotin zur Befriedigung einer Nikotinabhängigkeit (Nikotinsucht) missbraucht, so spricht man von einem Nikotinabusus.

Äquivalent dazu versteht man unter Alkoholabusus den Missbrauch von Alkohol zur Befriedigung einer Alkoholsucht was körperliche, psychische und soziale Schäden nach sich zieht.

Diabetes mellitus Typ II:

Der Typ-2-Diabetes entsteht durch ein vermindertes Ansprechen der Zellen auf Insulin und verminderte Funktion der Betazellen. Die Kombination dieser beiden Pathologien bedingt den Ausbruch der Erkrankung. Meist manifestiert sich ein Diabetes mellitus Typ 2 erst ab dem 40. Lebensjahr. Auslösende Faktoren sind eine genetisch bedingten Prädisposition, fettreiche Ernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel und eine Kombination dieser Risiken.

Arterielle Hypertonie:

Eine arterielle Hypertonie liegt bei einem dauerhaften systolischen Blutdruck von 140mmHg oder höher und/oder einem diastolischen Blutdruck von 90mmHg oder höher vor. [56]

Kardiale und Pulmonale Erkrankungen:

In dieser Arbeit wurde eine jegliche Operation bzw. Intervention am Herzen sowie die Einnahme einer entsprechenden Medikation als kardiale Vorerkrankung gewertet. Eine obstruktiven Schlafapnoe, Asthma und eine COPD wurden als pulmonale Erkrankungen festgelegt.

2.3.2 TNM-Klassifikation

Für die Einteilung der Karzinome wurde die TNM-Klassifikation für das Pankreaskarzinom aus der achten Auflage des Werkes „TNM Klassifikation maligner Tumore“ von Wittekind et al. [57] eingesetzt. In dieser Studie wurden Fernmetastasen nur in die Einteilung des M-Grades einbezogen, falls sie radiologisch gesichert werden konnten. Nur statistisch gesicherte Pankreaskarzinome wurden in der statistischen Auswertung beachtet.

Tab. 4: TNM-Klassifikation

T-Primärtumor
TX – Primärtumor kann nicht beurteilt werden T0 – Kein Anhalt für Primärtumor Tis – Carcinoma in situ T1 – Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung T2 – Tumor mehr als 2 cm aber weniger als 4 cm in größter Ausdehnung T3 – Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung T4 – Tumor infiltrierte Truncus coeliacus, A. mesenteria superior und/oder A. hepatica communis
N-Regionäre Lymphknoten
NX – Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden N0 – Keine regionären Lymphknotenmetastasen N1 – Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten N2 – Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknotenmetastasen
M-Fernmetastasen
M0 – Keine Fernmetastasen M1 - Fernmetastasen

2.3.3 Histopathologisches Grading

Das histopathologische Grading ist ein weiterer Punkt zur Charakterisierung des Tumorgewebes. Es beschreibt die Abweichung des Tumorgewebes vom Normalgewebe.

Tab. 5: Grading

Grading
G1 - Gewebe differenziert (weniger bösartig)
G2 - Gewebe mäßig differenziert
G3 - Gewebe schlecht differenziert
G4 - Gewebe undifferenziert (sehr bösartig)

2.3.4 Resektionsstatus

Ein R2-Resektionsstatus wurde makroskopisch durch die jeweilige Operateurin oder den Operateur festgestellt. Alle weiteren Resektionsstadien mussten am Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mannheim histologisch gesichert werden.

Tab. 6: Resektionsstatus

Resektionsstatus
RX - Residualtumor nicht bestimmbar
R0 - kein Residualtumor
R1 - mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
R2 - sichtbarer Residualtumor

2.3.5 Perioperative Parameter

Operationszeit:

Die Operationszeit erstreckt vom ersten Schnitt der Operation bis zum Nahtende.

Operationsindikation:

Die Operationsindikation ist die Ursache warum sich bei den jeweiligen Patienten dazu entschlossen wurde eine Operation durch zu führen. Bei dieser Patientenkohorte waren malignitätsverdächtige Raumforderungen, therapierefraktäre Schmerzen, symptomatische Pseudozysten, mechanische Komplikationen und Blutungen die Operationsindikationen.

Blutverlust und Bluttransfusionen:

Blutverlust ist die Menge an Blut, welche im Einvernehmen von Chirurg und Anästhesist, am Ende der Operation verloren gegangen ist. Die eingesetzten Erythrozyten-Konzentrate können dem Anästhesie-Protokoll entnommen werden.

Krankenhausverweildauer und Krankenhausverweildauer auf ITS:

Unter der Krankenhausverweildauer versteht man die Zeit von der Aufnahme der Patienten bis zu ihrer Entlassung. Die Krankenhausverweildauer auf ITS beschreibt die Zeit welche die Patienten auf einer Intensivstation verbracht haben.

2.3.6 Pankreasspezifische Morbiditäten

PPH (postoperative Pankreasnachblutung):

PPHs sind eine ernstzunehmende Komplikation nach Pankreasoperationen. Sie treten nach 1-8% aller Pankreasresektionen auf und verursachen 11-38% der Gesamtmortalität. [58] Unterschieden wird zwischen intra- und extraluminalen Blutungen, einer frühen (<24h) und einer späten Blutung (>24h) und ob eine starke oder schwache Blutung vorliegt. [58, 59]

Auf Grund dessen ergibt sich eine Gradeinteilung von A bis C (s. Tabelle 7)

Tab. 7: Gradeinteilung der PPH [58]

Grad	Blutungsbeginn, Lokalisation, Stärke	Klinik
A	Früh, intra- oder extraluminal, schwach	Gut, unauffällig
B	Früh oder spät, intra- oder extraluminal, schwach oder stark	Meist gut, selten lebensbedrohlich
C	Spät, intra- oder extraluminal, stark	Lebensbedrohlich

Magenentleerungsstörung:

Eine Magenentleerungsstörung liegt laut der International Study Group of Pancreatic Surgery vor, wenn eine Magensonde nach dem dritten postoperativen Tag noch nicht entfernt werden kann. Auch spricht man von einer Magenentleerungsstörung, wenn am siebten postoperativen Tag oder darüber hinaus noch keine feste Nahrung oral aufgenommen werden kann. Rein mechanische Ursache, welche die Passage des Nahrungsbreies verhindern, werden laut Definition nicht als Magenentleerungsstörung bezeichnet. [60] Eine Magenentleerungsstörung kann in drei Grade (A-C) eingeteilt werden (s. Tabelle 8).

Tab. 8: Gradeinteilung der Magenentleerungsstörung

DGE-Grad	Magensonde	Kein oraler Kostaufbau/ post OP-Tag	Erbrechen	Prokinetika
A	> 3 Tage post OP	7	Möglich	Möglich
B	> 7 Tage post OP	14	Ja	Ja
C	>14 Tage post OP	21	Ja	Ja

POPF (postoperative Pankreasfistel):

Die von der International Study Group of Pancreatic Fistula entworfene Definition von Pankreasfisteln wird auch in der vorliegenden Arbeit zur Klassifizierung der Pankreasfisteln als chirurgische Komplikation übernommen. Definitionsgemäß handelt es sich um eine Pankreasfistel, wenn das Sekret der Peritonealdrainage am OP-Tag oder nach dem dritten postoperativen Tag eine Amylaseaktivität von über dem dreifachen des oberen Serumnormalwertes aufweist. [61] Da Pankreasfisteln immer noch in 5-30% der Fälle auftreten, sind sie als eine ernstzunehmende Komplikation zu werten. [62] Die POPF ist in drei verschiedenen Schweregrade (A-C) eingeteilt. Grad A stellt hierbei einen unkomplizierten Verlauf mit guter klinischer Verfassung dar. Grad B und C beschreiben komplizierte Verläufe. Vor allem bei Grad C ist eine weitere Behandlung mit Folgeoperation nötig. Auch sind Infektzeichen bis hin zu einer Sepsis beobachtbar. [59]

2.3.7 Mortalität

30-Tages-Mortalität:

Als 30-Tages-Mortalität wurde die Patienten-Sterblichkeit bis zum 30. postoperativen Tag festgelegt.

Langzeitüberleben:

Langzeitüberlebende waren alle Patienten, welche länger als 30 Tage postoperativ noch am Leben waren. Dies wurde im Januar 2015 telefonisch durch Befragung der

Patienten oder Angehörigen durch Mitglieder der HPG-Forschungsgruppe kontrolliert.

2.3.8 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Fall-Kontrollstudie. Untersucht wurden alle Patienten, die zwischen 2005 und 2014 eine Pankreasresektion an der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim erhielten. Als Fallgruppe wurden Patienten mit einer chronischen Pankreatitis und einem synchronen Pankreaskarzinom ausgewählt.

Diese Kohorte wurde mit PDAC ohne CP und Patienten mit lediglich einer CP verglichen.

2.4 Randomisierung

Aufgrund der retrospektiven Auswertung fehlt eine Randomisierung.

2.5 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Erhebung der Daten erfolgte prospektiv durch eine anamnestische Befragung und der Beobachtung von objektiven Verlaufsparemtern der Patienten. Die ermittelten Daten wurden zusammen mit den analogen und elektrischen Patientenakten (Visitenkurve, Intensivkurve, OP-Bericht, Arztbrief) in die chirurgische Pankreasdatenbank übertragen. Wie oben erwähnt wurde die Mortalität telefonisch erfragt und kontrolliert. Die gewonnenen Daten wurden in eine elektronische Access-Datenbank manuell eingetragen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Science). Die Häufigkeiten der numerischen Daten wurden in Abhängigkeit zu ihrer Verteilung als Mittelwerte und Standardabweichung oder Mediane und Quartile angegeben. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Die Hauptzielgrößen und damit der Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen konnte mittels Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U Test analysiert werden. Das Patientenüberleben wurde mit Hilfe eines log-rank-Tests oder mit dem generalisierten Breslow-Test ausgewertet.

Eine Signifikanz konnte bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen werden.

2.5.1 Subgruppenanalyse: PDAC versus cPDAC im Langzeitverlauf

In einer Subgruppenanalyse wurde das Langzeitüberleben zwischen den beiden Subgruppen PDAC und cPDAC untersucht. Hierzu wurde das Patientenüberleben erneut mit Hilfe eines log-rank- und generalisierten Breslow-Tests analysiert.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurde ein Kollektiv von 490 Patienten im Zeitraum von 2005–2014 an der Chirurgischen Klinik, Universitätskrankenhaus Mannheim untersucht. Hiervon wiesen 159 Patienten eine chronische Pankreatitis auf, wobei 49 davon zusätzlich einen PDAC entwickelt hatten. Bei 145 Patienten wurde ausschließlich ein PDAC diagnostiziert werden. (s. Abb. 1)

3.2 Basisdaten Patienten

Tab. 9: Patientenkohorten, Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test

	PDAC (n=145)	cPDAC (n=49)	CP (n=110)	p-Wert
Alter, y (Median, IQR)	68 (60-74)	66 (59-75)	55 (48-66)	0,001
Geschlecht				
Männlich	78 (54%)	29 (59%)	69 (63%)	0,352
Weiblich	67 (46%)	20 (41%)	41 (37%)	
BMI (Median, IQR)	25 (23-28)	25 (23-28)	24 (21-27)	0,017
Kardiale VE	43 (30%)	12 (25%)	27 (25%)	0,603
Pulmonale VE	21 (15%)	9 (18%)	21 (19%)	0,588
Art. Hypertonie	84 (58%)	29 (59%)	55 (50%)	0,322
Diabetes Typ 2	43 (30%)	19 (39%)	31 (28%)	0,411
Nikotinabusus	28 (19%)	22 (45%)	66 (60%)	0,001
Alkoholabusus	14 (10%)	19 (39%)	63 (57%)	0,001

Das Alter der Patientengruppe mit CP betrug im Median 55 Jahre, das mediane Alter der cPDAC-Gruppe war 66 Jahre und das mediane Alter der Patienten mit Entwicklung von einem ausschließlichen PDAC zeigte sich im Median bei 68 Jahren. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von 0,001.

Bezüglich der Geschlechterverteilung innerhalb der Patientengruppen erkrankten in der CP-Gruppe 69 (63%) Männer und 41 (37%) Frauen. 29 (59%) Männer und 20 (41%) Frauen entwickelten sowohl eine CP als auch ein PDAC. Die Geschlechterverteilung in der PDAC-Gruppe konnte mit 78 (54%) betroffenen Männern und 67 (46%) betroffenen Frauen gesehen werden.

Die Verteilung männlicher Patient versus weiblicher Patient wurde in allen drei Gruppen in ähnlichen Ausmaß beobachtet.

Der ermittelte mediane BMI ist sowohl bei der PDAC- als auch bei der cPDAC-Gruppe 25. In der CP-Gruppe zeigte sich ein medianer BMI von 24. Diese Werte waren mit einem p-Wert von 0,017 signifikant.

Das Vorkommen von kardialen Vorerkrankungen konnte bei 43 (30%) der Patienten in der PDAC-Kohorte gesehen werden. In den anderen beiden Kohorten zeigten jeweils 25% (12 in der cPDAC- und 27 in der CP-Gruppe) der Patienten eine kardiale Vorerkrankung. Diese Verteilungen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Auch pulmonale Vorerkrankungen und ein bestehender Diabetes mellitus Typ II waren in ihrem Auftreten und Verteilung zwischen den einzelnen Patientenkollektiven nicht signifikant unterschiedlich verteilt.

Ebenfalls ohne statistische Signifikanz zeigte sich der Parameter arterielle Hypertonie.

Die Patientengruppen mit einer CP (cPDAC-Gruppe und CP-Gruppe) zeigten mit 22 Patienten (45%) bzw. 66 Patienten (60%) ein statistisch relevantes häufigeres Vorkommen an Nikotinabusus als die PDAC-Gruppe mit 19% (p-Wert 0,001).

Beim Alkoholabusus konnte gesehen werden, dass die Patientengruppen in welchen eine CP entwickelt wurde mit 19 Patienten (39%) in der cPDAC-Gruppe und 63 Patienten (57%) in der CP-Gruppe, signifikant häufiger Alkoholabhängigkeit auftrat als in der PDAC-Gruppe mit lediglich 14 Patienten (10%).

3.3 Genese der chronischen Pankreatitis

Insgesamt wurde bei 159 Patienten eine chronische Pankreatitis diagnostiziert. 49 davon wiesen ein zusätzliches Pankreaskarzinom auf. Die einzelnen Ätiologien der CP wurden im Einleitungsteil erläutert. In dieser Studie konnte bei über der Hälfte aller CP-Patienten ein Alkoholabusus als Ursache der Krankheit nachgewiesen werden. Mit 5% und 2% wurden eine biliäre und hereditäre Genese einer CP wie zu erwarten selten beobachtet. Fast 40% aller Patienten welche eine CP entwickelten hatten eine idiopathische chronische Pankreatitis. Bei 7 Patienten (4%) konnte auf Grund von Mangel an Daten keine Genese der CP erörtert werden. Diagramm 1 zeigt die Verteilung der Genesen der CP in dieser Studie.

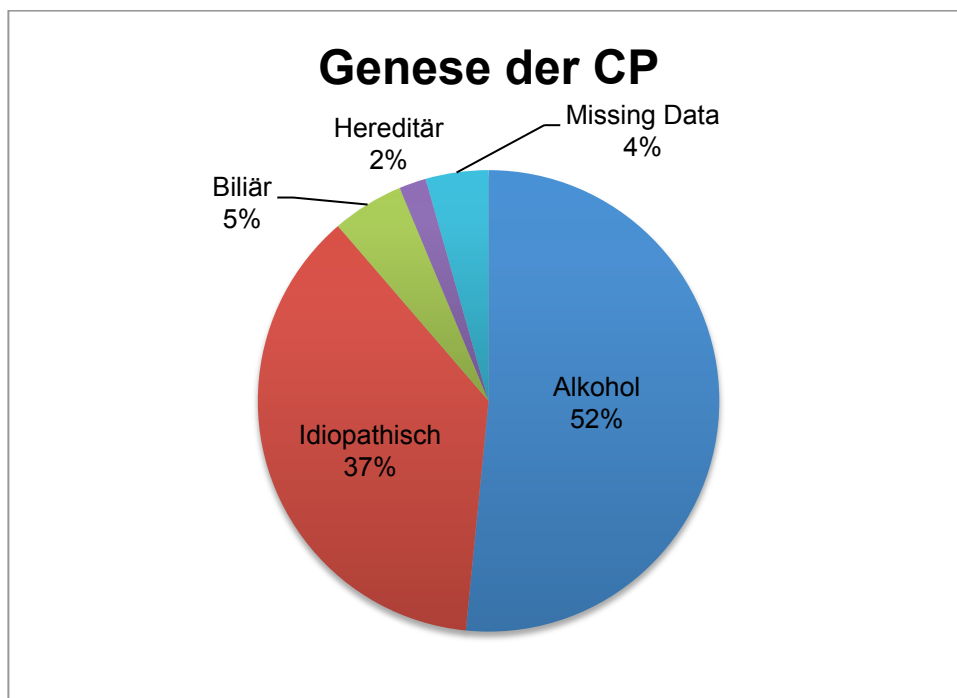


Diagramm 1: Genese der CP

3.4 TNM-Klassifikation, Grading und Resektionsstadium des PDACs

Die statistische Analyse erfolgte für die PDAC- und die cPDAC-Kohorten. Innerhalb der aus 145 Patienten bestehenden PDAC-Gruppe zeigten sich 5 Patienten in einem T1-, 10 Patienten in einem T2-, 126 in einem T3- und 2 Patienten in einem T4-Stadium. Bei weiteren zwei Patienten konnte keine Aussage über das T-Stadium getroffen werden. Bei 90 (62%) der PDAC-Patienten ließen sich Lymphknotenmetastasen feststellen. 8 Patienten (6%) wiesen Fernmetastasen auf. Bezüglich des Gradings zeigte sich bei 4 (3%) der PDAC-Patienten ein gut

differenziertes Tumorgewebe, bei 80 (55 %) eine mäßige Differenzierung und bei 57 (39 %) eine schlechte Differenzierung. Daten fehlten bei 4 Patienten (3%) dieser Kohorte. In 102 Fällen konnte resttumorfrei resektiert werden. Bei 35 Patienten blieben mikroskopisches Resttumorgewebe an den Schnitträndern zurück und bei 6 Betroffenen zeigte sich intraoperativ ein makroskopischer Rest. Bei zwei Patienten (2%) konnten keine Daten gewonnen werden. Bei einem der 49 cPDAC-Patienten konnte ein T1-Stadium festgestellt werden. Eine dem T2-Stadium entsprechende Tumorausbreitung konnte bei 5 Personen nachgewiesen werden. 39 Patienten zeigten ein T3- und 2 Patienten ein T4-Stadium. Bei zwei Patienten (4%) konnte keine Aussagen bezüglich des T-Stadiums getroffen werden. 39 (80%) der cPDAC-Patienten wiesen Lymphknotenmetastasen auf. Fernmetastasen zeigten sich bei 3 der 49 Patienten. Ein Gradingstadium G1 ergab sich bei einem (2%) der Erkrankten. Ein G2-Stadium bei 22 und ein G3-Stadium bei 23 Patienten dieser Kohorte. Bei drei Patienten konnten keine Aussagen bezüglich des Gratings getroffen werden. Resektionsfrei Ränder wurden bei 31 Patienten (63%) beobachtet. 14 Patienten (29%) wiesen ein R1-, 3 Patienten (6%) ein R2-Stadium auf. Ein Datenverlust konnte bei einer Person dieser Gruppe verzeichnet werden.

Bis auf die N-Klassifikation mit einem p-Wert von 0,010 zeigte die histologische Aufarbeitung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tab. 10: TNM-Klassifikation, Grading und Resektionsstadium, x steht für fehlende Daten, Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test

	PDAC (n=145)	cPDAC (n=49)	p-Wert
T-Klassifikation			
1	5 (4%)	1 (2%)	0,516
2	10 (7%)	5 (10%)	
3	126 (87%)	39 (80%)	
4	2 (1%)	2 (4%)	
x	2 (1%)	2 (4%)	
N-Klassifikation			
0	52 (36%)	8 (16%)	0,010
1	90 (62%)	39 (80%)	
x	3 (2%)	2 (4%)	
M-Status			
0	137 (94%)	46 (93%)	0,624
1	8 (6%)	3 (7%)	
Grading			
1	4 (3%)	1 (2%)	0,521
2	80 (55%)	22 (45%)	
3	57 (39%)	23 (47%)	
x	4 (3%)	3 (6%)	
R-Status			
0	102 (70%)	31 (63%)	0,834
1	35 (24%)	14 (29%)	
2	6 (4%)	3 (6%)	
x	2 (2%)	1 (2%)	

3.5 Operative Verfahren

In dieser Arbeit wurden fünf verschiedenen Operationstechniken angewandt. Die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPPD) wurde mit 61% (89 Patienten) in der PDAC-Kohorte, 49% (24 Patienten) in der cPDAC-Kohorte und 55% (60 Patienten) in der CP-Kohorte durchgeführt. Eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (DPPHR) wurde nur in den Patientenkollektiven mit CP angewandt. Hierbei wurde ein Patient in der cPDAC-Gruppe mit diesem Operationsverfahren versorgt, wohingegen es in der CP-Gruppe als zweithäufigste Operationstechnik (17%) bei 19 Patienten Anwendung fand. In den Patientenkollektiven mit PDAC wurden die Whipple-OP, Pankreatektomie und Linksresektion in ähnlichen Häufigkeiten eingesetzt. Bei der CP-Gruppe kann hierbei noch einmal zwischen einer Linksresektion mit 16% (18 Patienten) und der Pankreatektomie (7 Patienten) und Whipple-OP (6 Patienten) mit jeweils 6% unterschieden werden.

Tab. 11: Verteilung operative Verfahren

	PDAC (n=145)	cPDAC (n=49)	CP (n=110)
Whipple	16 (11%)	9 (18%)	6 (6%)
PPPD	89 (61%)	24 (49%)	60 (55%)
Pankreatektomie	14 (10%)	8 (17%)	7 (6%)
DPPHR	0	1 (2%)	19 (17%)
Linksresektion	26 (18%)	7 (14%)	18 (16%)

3.6 Perioperative Ergebnisse

Insgesamt wurden in dieser Studie 304 Patienten einer Operation unterzogen. Die in Tabelle 12 aufgezählten Parameter wurden dabei perioperativ beobachtet und im Nachhinein statistisch ausgewertet.

PDAC-Patienten hatten mit einer durchschnittlichen Zeit von 350 Minuten die kürzeste OP-Dauer aufzuweisen. Bestand zusätzlich zu einem PDAC noch eine CP

verlängerte sich die Operation auf im Schnitt 366 Minuten. Patienten mit einer ausschließlichen CP hatten eine durchschnittliche OP-Dauer von 353 Minuten. Eine statistische Signifikanz konnte nicht ermittelt werden.

Ein Unterschied konnte hinsichtlich des perioperativen Blutverlusts festgestellt werden. In Tabelle 12 erkennt man einen vermehrten intraoperativen Blutverlust bei Patienten, welche ein PDAC entwickelt hatten. Patienten mit zusätzlicher CP lagen mit im Schnitt 800 ml Blutverlust unterhalb der PDAC-Gruppe. Ein durchschnittlicher Blutverlust von 700 ml konnte bei dem CP-Kollektiv detektiert werden. Diese Kohorte wies damit den geringsten durchschnittlichen perioperativen Blutverlust auf. Diese Unterschiede bezüglich des perioperativen Blutverlustes konnten mit einem p-Wert von 0,048 als signifikant gesehen werden.

Die durchschnittliche Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus konnte sowohl bei der PDAC- als auch bei der cPDAC-Kohorte mit 15 Tagen angegeben werden. Lediglich die CP-Gruppe wies mit 14 Tagen einen geringfügig niedrigeren Wert auf. Eine Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei der Liegedauer auf einer Intensivstation konnte keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden. Alle drei Patientenkollektive wiesen einen durchschnittlichen Aufenthalt von 3 Tagen auf.

In Tabelle 12 erkennt man, dass Transfusionen in der CP-Gruppe in 42% (46 Patienten) der Fälle benötigt wurden. Patienten, welche an einem PDAC und einer synchronen CP erkrankt waren bekamen in 37% (18 Patienten) der Fälle Transfusionen verabreicht. 56 Patienten (39%) mit einem ausschließlichen PDAC mussten transfundiert werden. Diese Unterschiede zeigten keine statistische Signifikanz.

Tab. 12: Perioperative Ergebnisse, Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test

	PDAC (n=145)	cPDAC (n=49)	CP (n=110)	p-Wert
OP-Zeit, min	350 (299-406)	366 (301-445)	353 (275-401)	0,256
Blutverlust, ml	1000 (550-1250)	800 (500-1200)	700 (388-1200)	0,048
KH-Aufenthalt, d	15 (12-22)	15 (12-21)	14 (10-18)	0,070
ITS, d	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (0-5)	0,418
Transfusionen	56 (39%)	18 (37%)	46 (42%)	0,809

3.7 Pankreasspezifische Morbidität und Mortalität

Im Hinblick auf pankreasspezifische Morbiditäten wurden in dieser Studie drei beobachtet:

1. Postoperative Pankreasnachblutung
2. Magenentleerungsstörung
3. Postoperative Pankreasfistel

12 (9%) aller operierten Patienten der PDAC-Gruppe wiesen eine postoperative Pankreasnachblutung auf, wohingegen bei nur einem Patienten des cPDAC-Kollektivs eine solche Morbidität festgestellt werden konnte. Patienten, welche nur eine CP entwickelt hatten zeigten zu 7% (7 Patienten) eine PPH. Eine Signifikanz konnte hierbei nicht ausgemacht werden. Insgesamt ist auffällig, dass im Falle einer auftretenden PPH am häufigsten eine Grad C und damit eine lebensbedrohliche Nachblutung eintritt.

Die prozentual am häufigsten auftretende Morbidität war eine Magenentleerungsstörung. Vermehrt trat eine DGE in den beiden Gruppen mit der Entwicklung eines PDACs auf, bei 39 Patienten (27%) in der PDAC-Kohorte und 15 Patienten (30%) in der cPDAC-Kohorte. Mit 15% (16 Patienten) konnte eine postoperative Magenentleerungsstörung in der CP-Gruppe seltener beobachtet werden. Eine statistische Signifikanz konnte nicht eruiert werden.

Wie man Tabelle 13 entnehmen kann entstand am häufigsten eine milder verlaufende Grad A DGE und nur in selteneren Fällen eine höhergradige Magenentleerungsstörung.

Eine postoperative Pankreasfistelbildung konnte mit 20% (22 Patienten) beim CP-Kollektiv beobachtet werden. Die Gruppen mit einem entwickelten PDAC wiesen ein niedrigeres Vorkommen an postoperativen Pankreasfisteln auf. In allen drei Kohorten zeigte sich, dass am häufigsten Grad B Fisteln entstanden. Jedoch konnten auch hier wieder keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Kohorte beschrieben werden.

Ähnlich verhält es sich mit dem Auftreten der 30-Tages Mortalität. Allerdings kann man Tabelle 13 entnehmen, dass die PDAC-Gruppen eine doppelt so hohe prozentuale 30-Tages Mortalität aufweisen als das Patientenkollektiv mit einer ausschließlichen CP. Dieser Unterschied war jedoch mit einem p-Wert von 0,493 ebenfalls nicht signifikant.

Tab. 13: Pankreasspezifische Morbiditäten und 30-Tage Mortalität, Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test

	PDAC (n=145)	cPDAC (n=49)	CP (n=110)	p-Wert
PPH	12 (9%)	1 (2%)	7 (7%)	0,617
- A	0	0	1 (1%)	
- B	4 (3%)	0	2 (2%)	
- C	8 (6%)	1 (2%)	4 (4%)	
DGE	39 (27%)	15 (30%)	16 (15%)	0,271
- A	25 (17%)	10 (20%)	10 (9%)	
- B	7 (5%)	3 (6%)	3 (3%)	
- C	7 (5%)	2 (4%)	3 (3%)	
POPF	16 (11%)	6 (12%)	22 (20%)	0,269
- A	4 (3%)	1 (2%)	6 (6%)	
- B	10 (7%)	4 (8%)	9 (8%)	
- C	2 (1%)	1 (2%)	7 (6%)	
30-d Mortalität	8 (6%)	3 (6%)	3 (3%)	0.493

3.8 Langzeitüberleben

Das Langzeitüberleben wurde in einer Subgruppenanalyse zwischen der PDAC- und der cPDAC-Gruppe analysiert. In Diagramm 2 kann man keinen signifikanten Unterschied im Überleben der beiden Patientenkollektive sehen. Es hat sich gezeigt, dass die cPDAC-Gruppe mit im Mittel 33 Monaten eine längere Überlebensrate aufweist als die PDAC-Gruppe mit 30 Monaten. Diese unterschiedlichen Verläufe blieben allerdings ohne statistische Signifikanz (p-Wert 0,729).

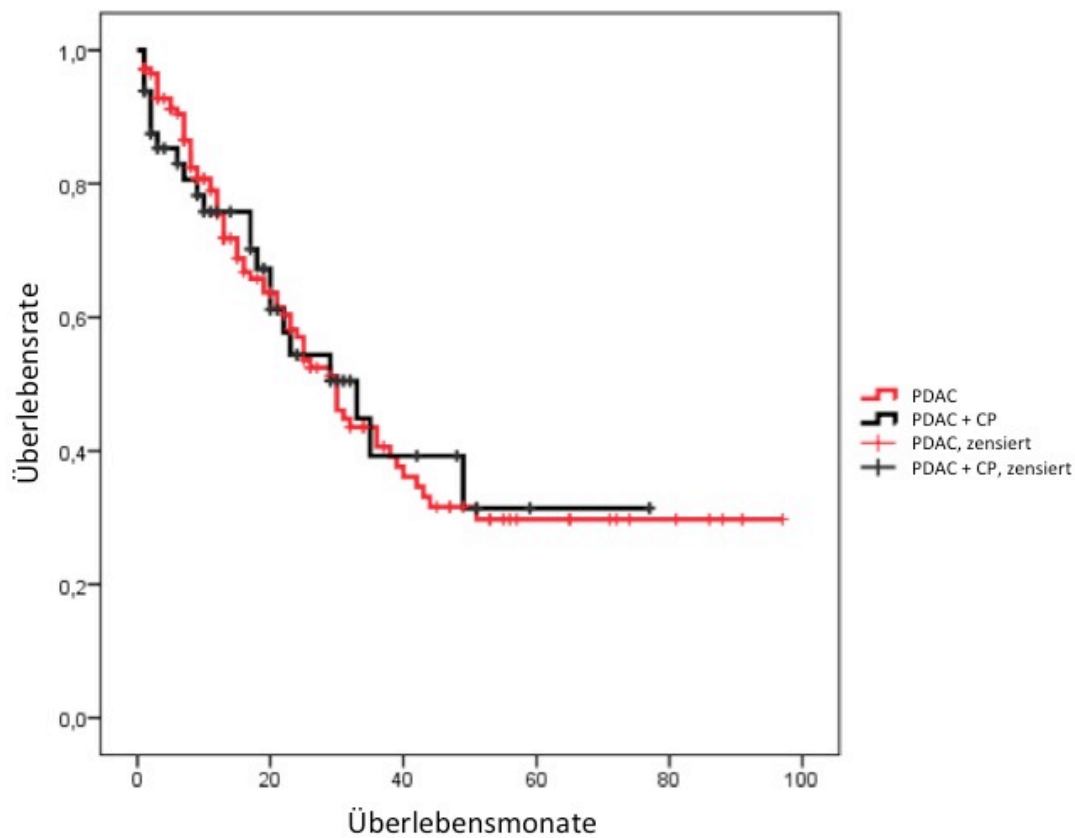


Diagramm 2: Langzeitüberleben PDAC- und cPDAC-Gruppe

4 DISKUSSION

Primäres Studienziel dieser Arbeit war es den Einfluss einer chronischen Pankreatitis auf den Langzeitverlauf von Patienten mit einem synchronen Pankreaskarzinom zu evaluieren. Es wurde analysiert inwiefern sich der Langzeitverlauf bei diesen Patienten im Gegensatz zu Patienten mit Pankreaskarzinom ohne synchroner chronischer Pankreatitis und zu Patienten, die lediglich eine chronische Pankreatitis ohne Malignomnachweis aufweisen, verhält.

Hierbei entstehende operative Komplikationen, Operationszeiten, Krankenhausverweildauer, Liegezeiten auf der Intensivstation und benötigte Transfusionen wurden als sekundäre Studienziele untersucht.

Patienten mit CP haben ein hohes Risiko für die Entstehung eines PDAC. Dies ist relevant, da die CP und das PDAC eine ähnliche Klinik und Bildgebung aufweisen, so dass ein Pankreaskarzinom leicht als chronische Pankreatitis fehldiagnostiziert werden kann. Dadurch kann dem Patienten ein Schaden entstehen. [63]

Eine weitere Gemeinsamkeit beider Krankheiten ist das Auftreten einer desmoplastischen Reaktion, wobei noch nicht vollständig geklärt ist, ob diese einen positiven oder negativen Effekt auf den Krankheitsverlauf hat.

Patienten mit einer chronischen Pankreatitis haben ein bis zu 18-fach erhöhtes Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln. [2, 3] Wobei nur eine chronische Pankreatitis einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms darzustellen scheint. [64] Es stellt sich nun die Frage, welchen Einfluss eine chronische Pankreatitis auf den Kurz- und Langzeitverlauf bei Patienten mit synchronem Pankreaskarzinom nach einer Resektion in kurativer Absicht hat. Als Vergleichsgruppen dienten Patientin mit CP und PDAC.

4.1 Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine unizentrische, retrospektive Studie. Dies hat Vorteile, wie die unkomplizierte Erhebung der benötigten Patientendaten, birgt jedoch auch einige Risiken und Fehlerquellen. Wie in allen retrospektiven Studien können leicht Fehler entstehen. Potentielle Fehler in den herangezogenen Arztbriefen und eine falsche Dokumentation der Patientendaten können nicht ausgeschlossen werden. Ein Vorteil dieser Studie ist die relativ große

Anzahl an Patienten. Dies stärkt die Aussagekraft der errechneten Ergebnisse. Retrospektive Fall-Kontrollstudien eignen sich generell zur Erstellung von Hypothesen und deren Stärkung. Kausalzusammenhänge können aber nicht mit absoluter Sicherheit hergestellt werden. [65] Mögliche Confounder könnten die Ergebnisse verzerrt oder verfälscht haben. Mit der Betrachtung von möglichst vielen Strukturmerkmalen und perioperativen Parametern wurde versucht diesen Einfluss so gering wie möglich zu halten.

4.2 Patientenkohorte

4.2.1 Patientenkollektiv

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv wies eine Größe von 490 Patienten auf. Hierbei hatten 159 Patienten eine CP, 49 Patienten eine CP und ein simultanes PDAC, sowie 145 Patienten ausschließlich ein PDAC. 186 Personen hatten keine der beiden Erkrankungen. Im Vergleich zu anderen Studien konnte in dieser Arbeit mit Hinblick auf den gewählten Zeitraum und mit dem Hintergrund, dass es sich hierbei um eine unizentrischen Studie handelt, vergleichsweise viele Patienten mit simultanem PDAC und CP untersucht werden. [63, 66] Dies könnte die Aussagekraft der in dieser Arbeit gewonnenen Daten erhöhen.

4.2.2 Alter, Geschlecht und BMI

Im Hinblick auf die Basisdaten wurde zunächst das Alter der ausgewählten Patienten in den drei Kohorten verglichen. Hierbei zeigte sich eine ähnliche Verteilung innerhalb der PDAC- und cPDAC-Gruppe mit einem medianen Alter von 68 bzw. 66 Jahren. Mit einem medianen Alter von 55 Jahren konnte bei einem p-Wert von 0,001 ein signifikanter Unterschied zur Patientenkohorte mit ausschließlicher chronischer Pankreatitis festgestellt werden. Während das mediane Erkrankungsalter bei Patienten mit Pankreaskarzinom bei 71 Jahren liegt [37], zeigen Studien, dass es bei der Diagnose einer chronischen Pankreatitis bei 58 Jahren einzuordnen ist. [15] Die in dieser Studie ermittelten Altersverteilungen scheinen also ähnlich zu Ergebnissen anderer Studien zu sein.

In der Literatur findet man hinsichtlich der Geschlechterverteilung eine höhere Prävalenz für das männliche Geschlecht, sowohl bei der CP als auch bei einem

PDAC. [16, 37, 67, 68] Gleiche Ergebnisse zeigten sich auch in allen drei Kohorten dieser Arbeit. Vor allem in der CP-Gruppe waren mit 63% vermehrt männliche Patienten erkrankt. [13, 15, 16] Mit 54% zeigte sich bei der PDAC-Gruppe der geringste Anteil an männlichen Patienten. Da jedoch keine Signifikanz hinsichtlich der Geschlechterverteilung nachgewiesen werden konnte (p -Wert: 0,352), kann hier keine relevante Schlussfolgerung gezogen werden.

Übergewicht ist laut aktueller Studienlage ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms. [37, 68-70] In unserer Studienpopulation zeigte sich mit einem p -Wert von 0,017 ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gewicht und PDAC. Es fällt auf, dass sowohl die PDAC-Gruppe als auch die cPDAC-Gruppe mit einem medianen BMI von 25 einen Punkt höher lagen als Patienten mit einer ausschließlichen CP. Da die CP im Verlauf aufgrund der abdominalen Schmerzen und der schlechteren Resorption zu einer Minderung des Ernährungszustandes führt, ist dies verständlich und unterstützt diese Daten. [33]

4.2.3 Vorerkrankungen

Zur allgemeinen Morbiditätseinschätzung der Patienten wurden in dieser Studie kardiale, pulmonale Vorerkrankungen, sowie eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus Typ 2 ausgewählt. Es zeigte sich, dass in mindestens 50% bei allen drei Gruppen eine arterielle Hypertonie vorlag. Vor allem die Gruppen mit einem vorliegenden PDAC hatten mit Anteilen von 58% (ausschließlich PDAC) sowie 59% (cPDAC) ein besonders hohes Vorkommen. Patienten mit synchronem Pankreaskarzinom und CP zeigten nicht nur die prozentual höchsten Anteile von einer arteriellen Hypertonie, sondern auch beim Vorkommen eines Diabetes mellitus Typ 2. Diese Tendenz konnte jedoch nicht signifikant gesichert werden und decken sich auch nicht mit den Zahlen aus anderen Studien [66, 71]

4.2.4 Krankheitsbegünstigende Faktoren

Die zwei Hauptrisikofaktoren, welche die Entwicklung einer CP begünstigen, sind der Nikotin- und vor allem Alkoholabusus. [17, 72] In den erhobenen Daten konnte gesehen werden, dass 60% der CP-Patienten Nikotin und 57% Alkohol konsumierten. Hier zeigte sich, mit einem p -Wert von 0,001, ein hochsignifikanter Unterschied zu den PDAC-Patienten. Bei dieser Gruppe konnte nur bei 19% ein

Nikotin- und bei 10% ein Alkoholabusus festgestellt werden. Patienten der cPDAC-CP-Gruppe nahmen mit 45% Nikotin- und 39% Alkoholkonsum einen Mittelwert ein. Die ermittelten Werte decken sich größtenteils mit der aktuellen Studienlage. Hier konnte ein Nikotin- und Alkoholabusus bei ca. 20-35% aller an PDAC erkrankten Patienten gesehen werden. Bei den CP-Patienten zeigten sich Werte von ca. 50%. [73, 74] Diese Ergebnisse erhärten die allgemeine These, dass vor allem ein Nikotinabusus und eine CP Risikofaktoren für ein PDAC sind, wohingegen ein Alkoholabusus bei der Entstehung einer CP stärker zu Wichten ist. [44, 46, 71, 75]

4.3 Genese der chronischen Pankreatitis

Bei den insgesamt 159 Patienten dieser Studie konnten ein Alkoholabusus, eine idiopathische, eine biliäre und eine hereditäre Genese detektiert werden. In unserer Studie konnte in 52% der Fälle eine Alkohol induzierte CP und in 37% der Fälle eine idiopathische CP detektiert werden. In der aktuellen Studienlage zeigen sich mit Werten von 34-44% für Alkoholabusus als Genese einer CP und 20-30% idiopathischer CP ähnliche Werte. Hereditäre Genesen einer CP werden in der Literatur als sehr selten beschrieben und treten auch in unserer Studie nur in 2% der Fälle auf. Insgesamt zeigt sich die prozentuale Verteilung der Entitäten größtenteils ähnlich mit der allgemeinen und aktuellen Studienlage und verifiziert somit die Aussagekraft des gewählten Patientenkollektivs. [17, 24, 76]

4.4 TNM-Klassifikation, Grading und Resektionsstadium des PDACs

Ein statistischer Vergleich bezüglich der TNM-Klassifikation, des Tumorgradings und des Resektionsstadiums der Pankreastumore wurde in dieser Studie zwischen der PDAC-Gruppe und der cPDAC-Gruppe durchgeführt. Keine relevanten Unterschiede konnten innerhalb der T-Klassifikation festgestellt werden. Die Verteilung zeigte sich in beiden Gruppen ähnlich. Mit 87% in der PDAC-Kohorte und 80% in der cPDAC-Kohorte waren auf beiden Seiten die meisten Tumore in einem T3-Stadium. Mit 4% zu 1% konnten vor allem im T4 und damit höchsten Tumorstadium mehr Patienten in der cPDAC-Gruppe detektiert werden. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch nicht signifikant, könnte jedoch ein Hinweis dafür sein, dass die Diagnose eines Pankreaskarzinoms bei Patienten mit simultaner chronischer Pankreatitis erst später gestellt wird. Die Verteilung innerhalb der Gruppe, mit dem hohen Vorkommen von

Tumoren im T3-Stadium scheint sich mit der aktuellen Literatur zu decken. [77] In der Studie von Dzeletovic et al. [66] konnten gegensätzliche Ergebnisse mit geringeren Tumorstadien in den Kohorten mit PDAC und synchroner CP festgestellt werden. Dieser Widerspruch lässt sich hierbei dadurch erklären, dass in dieser Studie keine präzise Differenzierung zwischen akuten und chronischen Pankreatitiden erfolgte und somit auch akute Pankreatitiden einbezogen wurden. Mit einem p-Wert von 0,010 zeigt sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf Lymphknotenmetastasen. 80% aller cPDAC-Patienten weisen ein N1-Stadium auf, wohingegen dies nur bei 62% der PDAC-Patienten der Fall ist. In der Studie von Tao et al. konnte mit 54,2% ein ähnlicher Wert erhoben werden. [77] Es könnte die Vermutung zulassen, dass eine CP, und damit eine desmoplastische Reaktion, möglicherweise mit einer früheren Lymphknotenmetastasierung vergesellschaftet ist. Zusätzlich erhärtet sich erneut der Verdacht einer späteren Diagnosestellung innerhalb dieser Patientenkohorte und die dadurch bereits mögliche Metastasierung. Entgegen der Metastasierung in Lymphknoten, scheint eine CP weder einen förderlichen noch hinderlichen Einfluss auf die Fernmetastasierung zu haben. Die ermittelten Daten sind mit 6% in der PDAC- und 7% in der cPDAC-Gruppe nahezu identisch. Während bei der PDAC-Gruppe ein Grading der Stufe 2 am häufigsten auftrat, war die in der cPDAC-Gruppe bei Stufe 3 der Fall. Jedoch sind diese Unterschiede nur marginal und nicht signifikant. Eine synchrone CP scheint also keinen Einfluss auf den Differenzierungsgrad der Tumoren zu haben. Ein Vergleich mit der Literatur zeigt ähnliche Verteilungen der Differenzierungsgrade wie in dieser Studie und unterstützt damit die allgemeine Aussagekraft der hier ermittelten Daten. [78] Hinsichtlich des Resektionsstadiums zeigten sich erneut keine signifikanten Unterschiede. Die cPDAC-Gruppe weist leicht höhere R1- und R2-Status auf, was auf eine schlechtere intraoperative Gewebisdifferenzierung aufgrund der CP zurück zu führen sein könnte. Diese Vermutung lässt sich aber, wie schon beschrieben, nicht statistisch beweisen.

4.5 Operative Verfahren

Die am häufigsten eingesetzte PPPD scheint bei der Indikation Schmerzen vor allem in Hinblick auf erneute Operationen der Whippleoperation und DPPHR überlegen zu sein. [79, 80] Auch zeigen sich laut aktueller Studienlage eine suffizientere Schmerztherapie und postoperative Lebensqualität, was die in dieser Studie ermittelt hohe Zahl dieses Operationsverfahrens rechtfertigt. [80, 81] Eine vergleichsweise

hohe Zahl an Pankreatektomien konnten in der cPDAC-Gruppe gesehen werden. Dies kann im Zusammenhang mit einer erschwerten intraoperativen Unterscheidung zwischen Tumor- und Entzündungsgewebe auf Grund der desmoplastischen Reaktion liegen. Denkbar ist jedoch auch eine aggressivere Infiltration des Pankreasgewebes innerhalb dieser Patientengruppe. Eine Pankreaslinksresektion stellt das effektivste Operationsverfahren bei Pathologien innerhalb des Pankreaskörpers oder -schwanzes dar. [81]

4.6 Perioperative Parameter

Neben Operationsdauer und Blutverlust wurden in dieser Studie zusätzlich verabreichte Infusionen, die Krankenhausverweildauer und die Verweildauer auf der Intensivstation als möglichst objektive, perioperative Parameter verwendet. Wie beschrieben erstreckte sich die mittlere Operationsdauer von 350 (PDAC-Gruppe) bis 366 (cPDAC-Gruppe) Minuten. Dies deckt sich mit den mittleren Operationszeiten der aktuellen Literatur, welche zwischen 354 und 547 Minuten schwankt. [82, 83] Die längere Operationszeit in der Patientenkohorte mit PDAC und synchroner CP könnte erneut der desmoplastischen Reaktion und der dadurch schwierigeren Differenzierung zwischen Tumor- und Entzündungsgewebe geschuldet sein. Eine Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Diese zeigt sich hingegen in Bezug auf den intraoperativen Blutverlust. Vor allem Patienten der PDAC-Gruppe zeigten mit 1000 ml einen vermehrten Blutverlust. Auch im Vergleich zu anderen Studien scheint bei dieser Arbeit ein höherer intraoperativer Blutverlust evaluierbar zu sein. So zeigt sich in der Arbeit von Diener et al. [80] ein medianer intraoperativer Blutverlust von 560 bzw. 664 ml. Dieser Unterschied könnte zum einen erneut in Zusammenhang mit der schwierigen Gewebsdifferenzierung und zum anderen auf Grund von höhergradigen Tumoren und damit invasiveren Operationen stehen. Sowohl die Patientenkohorte mit einem ausschließlichen PDAC als auch die Patientenkohorte mit synchroner CP wiesen eine mittlere Krankenhausverweildauer von 15 Tagen auf. Patienten, welche nicht an einem PDAC erkrankt waren blieben im Mittel einen Tag kürzer in stationäre Behandlung. Diese ermittelten Werte decken sich mit der aktuellen Studienlage. [80, 83, 84] In der Studie von Grützmann et al. [85] werden Aufenthalte auf der Intensivstation von im Mittel 4 Tagen angegeben. Dies stellt einen ähnlichen Wert zu den in dieser Studie ermittelten Intensivstationsaufenthalten von drei Tagen dar. Der Einsatz von Bluttransfusionen

variierte nur geringfügig und nicht signifikant zwischen den drei Studiengruppen. Jedoch zeigte sich mit jeweils unter 40% innerhalb der PDAC-Gruppen ein wesentlich seltener Bedarf an Bluttransfusionen als zum Beispiel bei der Studie von Lovecek et al. [86]. Hier mussten 54 der 82 (60%) an Pankreaskarzinom erkrankten Patienten eine Bluttransfusion erhalten. Im Vergleich mit der Studie von Kang et al. [83], welche mehrere Studien zusammenfasst, zeigten sich hingegen ähnliche Transfusionszahlen, sodass man erneut von einem sich mit der Studienlage deckenden Ergebnis ausgehen kann.

4.7 Pankreasspezifische Morbidität und Mortalität

In dieser Studie wurden als postoperativ auftretende und pankreasspezifische Morbidität eine postoperative Pankreasnachblutung (PPH), eine Magenentleerungsstörung (DGE) und eine postoperative Pankreasfistel (POPF) festgelegt. Die Morbiditäten zeigten sich in allen drei untersuchten Gruppen gleichmäßig verteilt und decken sich sowohl in Verteilung als auch Vorkommen weitestgehend mit der recherchierten Literatur. [82, 85, 87] Postoperative Pankreasnachblutungen scheinen bei Patienten mit PDAC häufiger aufzutreten als bei CP-Patienten. Dies wurde auch in der Studie von Grützmann et al. aus dem Jahre 2012 [85] ersichtlich. Jedoch konnte sowohl in dieser als auch in unserer Studie keine Signifikanz bezüglich dieses Zusammenhangs beobachtet werden. Eine postoperative Magenentleerungsstörung war die am häufigsten zu beobachtende Komplikation und war tendenziell in der PDAC-Gruppe höher vergesellschaftet. Doch auch hier zeigte sich keine Signifikanz. Eine Pankreasfistel ist die zweithäufigste Komplikation nach einer Pankreasoperation. Die ermittelten Daten dieser Studie decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Hackert et al. [87] Es zeigt sich ein vermehrtes Vorkommen einer POPF in den CP-Kohorten. Auch in den Arbeiten von Cameron et al. [82] und Dzeletovic et al. [66] konnte diese Tendenz nachgewiesen werden. Es erhärtet sich somit der Verdacht, dass eine CP einen Einfluss auf die Entstehung einer POPF hat. Eine Signifikanz konnte bezüglich dieses Zusammenhangs in dieser Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Bezüglich der 30-Tages-Mortalität zeigten sich leicht erhöhte Werte in dieser Studie, verglichen mit der Literatur. Hier werden 30-Tages-Mortalitäten von 1-3% angegeben. [82, 86, 88] Dies trifft in dieser Studie mit 3% nur auf die CP-Gruppe zu. Beide PDAC-Gruppen wiesen mit 6% 30-Tages-Mortalität einen leicht höheren Wert auf. Die Vermutung

liegt nahe, dass dieser Zusammenhang mit dem relativ hohen Anteil an T3-Tumoren und einem damit schon weiter fortgeschrittenem Tumorstadium erklärbar ist.

4.8 Langzeitüberleben

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses einer CP auf das Langzeitüberleben bei PDAC-Patienten. In einem Vergleich bezüglich des Langzeitüberlebens zwischen der PDAC- und der cPDAC-Gruppe zeigte sich ein marginaler Unterschied von im Mittel 30 Monaten in der PDAC- und 33 Monaten in der cPDAC-Kohorte. Eine Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch in der Studie von Dzeletovic et al. [66] zeigte sich ein sogar signifikant längeres Überleben in der Kohorte mit synchroner Pankreatitis. Erneut muss erwähnt werden, dass diese Daten nur bedingt vergleichbar sind, da keine präzise Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Pankreatitis erfolgte. Aufgrund der fehlenden Signifikanz in unserer Studie kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine desmoplastische Reaktion aufgrund einer CP keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben von Patienten mit einem PDAC nach Resektion in kurativer Absicht hat. Andere Studien konnten zeigen, dass möglicherweise die Dichte der desmoplastischen Stromareaktion eine Rolle bezüglich des Langzeitüberlebens zu spielen scheint. [89, 90] Diese Arbeiten fanden ein signifikant längeres Langzeitüberleben bei einer vergleichsweise dichteren Stromareaktion. Wang et al. [90] wiesen jedoch nach, dass dieses verlängerte Langzeitüberleben lediglich bei T1- und T2-Tumorstadien signifikant verlängert war und nicht bei dem am häufigsten vorkommenden höheren T3-Tumorstadium. Die Dichte der desmoplastischen Stromareaktion war kein Bestandteil dieser Arbeit und kann deshalb nicht mit in unsere Ergebnisse einbezogen werden. Zusammenfassend kann man sagen, dass diese Studie keinen Einfluss, einer durch CP ausgelösten desmoplastischen Stromareaktion, auf das Langzeitüberleben von PDAC-Patienten nachweisen konnte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Chronische Pankreatitis mit synchronem Pankreaskarzinom: eine retrospektive unizentrische Analyse

Autor: Patrick Hablawetz
Klinik: Chirurgische Klinik der Universitätsmedizin Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. med. Felix Rückert

Hintergrund: Eine chronische Pankreatitis und ein Pankreaskarzinom sind Krankheitsbilder, welche häufig synchron auftreten. Aufgrund ihrer ähnlichen Klinik ist eine Differenzierung während der Diagnostik häufig schwierig. Bei beiden Erkrankungen tritt eine desmoplastische Stromareaktion auf. Es werden sowohl positive als auch negative Auswirkungen dieser Bindegewebsreaktion diskutiert. Auch der Einfluss einer synchron auftretenden chronischen Pankreatitis ist noch nicht endgültig geklärt.

Fragestellung: In dieser Studie wird sowohl der Kurz- als auch Langzeitverlauf von Patienten mit einem Pankreaskarzinom und synchroner chronischer Pankreatitis untersucht werden. Der Einfluss der desmoplastischen Reaktion einer chronischen Pankreatitis auf das Langzeitüberleben von an Pankreaskarzinom erkrankten Personen soll hierbei eruiert werden. Als sekundäre Studienziele wurden Komplikationen, Operationszeit, Krankenhausverweildauer, Liegezeit auf der Intensivstation und benötigte Transfusionen untersucht.

Methoden: Die im Zeitraum von 2005–2014 erfassten 490 Patienten, welche an der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim einen operativen Pankreaseingriff erhielten, wurden in einer retrospektiven Datenanalyse ausgewertet. Mit Hilfe des Programmes SPSS (Statistical Package for the Social Science) wurde die statistische Analyse durchgeführt. Der Vergleich der Hauptzielgrößen zwischen den verschiedenen Kohorten wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, des Kruskal-Wallis-Tests und des Mann Whitney-U Tests durchgeführt. Ein log-rank-Test und der generalisierte Breslow-Test wurden zur Auswertung des Patientenüberlebens

herangezogen. Die gleichen Tests wurde in einer Subgruppenanalyse des Langzeitüberlebens von den PDAC- und cPDAC-Gruppen eingesetzt.

Ergebnisse: Signifikante Zusammenhänge zeigten sich hinsichtlich der untersuchten Patienten beim Alter (p-Wert $<0,001$), dem BMI (p-Wert 0,017) und bei Nikotin- und Alkoholabusus (p-Wert jeweils $<0,001$). Intraoperativ konnte mit einem p-Wert von 0,048 lediglich bei dem während der Operation erfassten Blutverlust eine Signifikanz festgestellt werden. Postoperativ konnte in der histologischen Untersuchung des Tumorgewebes der PDAC- und cPDAC-Gruppen ein signifikanter Unterschied beim Auftreten von Lymphknotenmetastasen beobachtet werden (p-Wert 0,010).

Schlussfolgerung: Ziel dieser Studie war es, den Einfluss einer chronischen Pankreatitis und der damit einhergehenden desmoplastischen Reaktion auf den Kurz- und Langzeitverlauf eines synchron an einem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten zu eruieren. Hinsichtlich des Langzeitüberlebens, als eine Endgröße dieser Studie, konnten nur ein 3-monatiger und damit nicht signifikanter Unterschied zugunsten der Patienten mit synchroner CP festgestellt werden. Eine synchrone CP scheint somit keine Verbesserung des Überlebens zu gewährleisten. Auch hinsichtlich intraoperativer Parameter zeigten sich keine Unterschiede zwischen den PDAC- und cPDAC-Kohorten. Auch die untersuchten pankreasspezifischen Morbiditäten postoperative Pankreasblutung (PPH), Magenentleerungsstörung (DGE) und postoperative Pankeasfisteln (POPF) wiesen keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf. Ein signifikant auffälliger Unterschied ergab sich bei Betrachtung der Lymphknotenmetastasierung. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einer synchronen CP ein erhöhtes Vorkommen an Lymphknotenmetastasen hatten. Gleiche Tendenzen scheinen bei Fernmetastasen keine Rolle zu spielen. Dadurch ergibt sich der Verdacht, dass eine CP einer Lymphknotenmetastasierung förderlich ist. Diese These müsste im Rahmen weiterer Studien weiter hinterfragt werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Mayerle, J., et al., *Chronic Pancreatitis*; Definition, Etiology, Investigation and Treatment. Dtsch Arztebl International, 2013. **110**(22): p. 387-93.
2. Ekblom, A., et al., *Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(8): p. 625-7.
3. Malka, D., et al., *Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis*. Gut, 2002. **51**(6): p. 849-52.
4. Erkan, M., et al., *How fibrosis influences imaging and surgical decisions in pancreatic cancer*. Front Physiol, 2012. **3**: p. 389.
5. Chu, G.C., et al., *Stromal biology of pancreatic cancer*. J Cell Biochem, 2007. **101**(4): p. 887-907.
6. Moll, K.-J. and M. Moll, *Anatomie : Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog*. 18., überarb. Aufl. ed. 2006, München ; Jena: Elsevier, Urban & Fischer.
7. McCarroll, J.A., et al., *Role of pancreatic stellate cells in chemoresistance in pancreatic cancer*. Front Physiol, 2014. **5**: p. 141.
8. Olive, K.P., et al., *Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer*. Science, 2009. **324**(5933): p. 1457-61.
9. Chronic Pancreatitis German Society of, D., et al., *[S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]*. Z Gastroenterol, 2012. **50**(11): p. 1176-224.
10. Büchler, M.W., W. Uhl, and P. Malfertheiner, *Pankreaserkrankungen : akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, Tumore des Pankreas ; 76 Tabellen*. 1996, Basel ; Freiburg [u.a.]: Karger.
11. Witt, H., et al., *Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy*. Gastroenterology, 2007. **132**(4): p. 1557-73.
12. Buchler, M.W., et al., *A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis*. BMC Gastroenterol, 2009. **9**: p. 93.
13. Ruckert, F., et al., *Malignancy in chronic pancreatitis: analysis of diagnostic procedures and proposal of a clinical algorithm*. Pancreatology, 2013. **13**(3): p. 243-9.
14. Herold, G., *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2013, Köln: Herold.
15. Yadav, D., et al., *Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(12): p. 2192-9.
16. Spanier, B., M.J. Bruno, and M.G. Dijkgraaf, *Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(20): p. 3018-26.
17. Brock, C., et al., *Pathophysiology of chronic pancreatitis*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(42): p. 7231-40.
18. Hirth, M., et al., *Clinical evaluation of the M-ANNHEIM classification: Development of the M-ANNHEIM-Surgery-Score as a new tool to monitor patients with chronic pancreatitis*. Z Gastroenterol, 2018. **56**(12): p. 1481-1490.

19. Yadav, D., et al., *Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis*. Arch Intern Med, 2009. **169**(11): p. 1035-45.
20. Layer, P., et al., *The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis*. Gastroenterology, 1994. **107**(5): p. 1481-7.
21. Sulkowski, U. and J. Meyer, *Erkrankungen des Pankreas : Diagnostik und Therapie ; [mit ... 89 Tab.]*. 1991, Köln: Dt. Ärzte-Verl.
22. Talamini, G., et al., *Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer*. Dig Dis Sci, 1999. **44**(7): p. 1303-11.
23. Sahin-Toth, M., *Genetic risk in chronic pancreatitis: the misfolding-dependent pathway*. Curr Opin Gastroenterol, 2017. **33**(5): p. 390-395.
24. Camara, S.N., et al., *Etiology, pathology, management and prognosis of chronic pancreatitis in Chinese population: A retrospective study*. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015. **35**(3): p. 384-9.
25. Beger, H.G., et al., eds. *Erkrankungen des Pankreas : Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf*. SpringerLink : Bücher. 2013, Springer: Berlin, Heidelberg. Online-Ressource (XXVI, 500 S. 200 Abb., 70 Abb. in Farbe, online resource).
26. Mayerle, J., et al., *Chronic pancreatitis--definition, etiology, investigation and treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(22): p. 387-93.
27. Godil, A. and Y.K. Chen, *Endoscopic management of benign pancreatic disease*. Pancreas, 2000. **20**(1): p. 1-13.
28. Lerch, M.M., et al., *Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection?* Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(38): p. 614-21.
29. Tandan, M. and D. Nageshwar Reddy, *Endotherapy in chronic pancreatitis*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(37): p. 6156-64.
30. Ruckert, F., et al., *Long-term results after endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: A single-center experience*. Pancreatology, 2017. **17**(4): p. 555-560.
31. Roch, A., et al., *Chronic pancreatitis: A surgical disease? Role of the Frey procedure*. World J Gastrointest Surg, 2014. **6**(7): p. 129-35.
32. Ruckert, F., et al., *Chronic pancreatitis: early results of pancreatoduodenectomy and analysis of risk factors*. Pancreas, 2011. **40**(6): p. 925-30.
33. Ruckert, F., et al., *Quality of life in patients after pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis*. J Gastrointest Surg, 2011. **15**(7): p. 1143-50.
34. Schoenberg, M.H., W. Schlosser, and H.G. Beger, *Die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis*. Dt Arztebl, 1999. **96**(10): p. 625-631.
35. DiMagno, M.J. and E.P. DiMagno, *Chronic pancreatitis*. Curr Opin Gastroenterol, 2013. **29**(5): p. 531-6.
36. Banks, P.A., *Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis*. Gastrointest Endosc, 2002. **56**(6 Suppl): p. S226-30.
37. Yadav, D. and A.B. Lowenfels, *The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer*. Gastroenterology, 2013. **144**(6): p. 1252-61.
38. Rückert, F., *Molecular biology of pancreatic adenocarcinoma*. Der Onkologe 2010. **16**.
39. Piper, W., *Innere Medizin : mit 117 Tabellen*. Springer-Lehrbuch. 2007, Heidelberg: Springer-Medizin-Verl.
40. Seufferlein, T., et al., *[S3-guideline exocrine pancreatic cancer]*. Z Gastroenterol, 2013. **51**(12): p. 1395-440.

41. Bosetti, C., et al., *Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4)*. Ann Oncol, 2012. **23**(7): p. 1880-8.
42. Gupta, S., et al., *Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study*. Cancer Causes Control, 2010. **21**(7): p. 1047-59.
43. Decker, G.A., et al., *Risk factors for pancreatic adenocarcinoma and prospects for screening*. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2010. **6**(4): p. 246-54.
44. Risch, H.A., *Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(13): p. 948-60.
45. Lowenfels, A.B., et al., *Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(6): p. 442-6.
46. Krska, Z., et al., *Pancreatic Cancer Diagnostics and Treatment--Current State*. Prague Med Rep, 2015. **116**(4): p. 253-67.
47. Grützmann, F.R.c.D.A.C.P.R., *Molekularbiologie des Pankreaskarzinoms*. Der Onkologe, 2010. **16**: p. 453-463.
48. Distler, M., et al., *Precursor lesions for sporadic pancreatic cancer: PanIN, IPMN, and MCN*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 474905.
49. Ridder, G.J. and J. Klempnauer, *[Clinical symptoms in cancer of the exocrine pancreas in peri-ampullary region. Old and new knowledge from the analysis of a surgical patient sample]*. Zentralbl Chir, 1996. **121**(7): p. 557-64.
50. Beger, H.G., *Erkrankungen des Pankreas Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf ; mit 98 Tabellen*. 2013, Berlin u.a.: Springer. XXVI, 500 S.
51. Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF, *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, in Kurzversion 1.0*. 2013.
52. Ducreux, M., et al., *Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2015. **26 Suppl 5**: p. v56-68.
53. Ruckert, F., C. Pilarsky, and R. Grutzmann, *Serum tumor markers in pancreatic cancer-recent discoveries*. Cancers (Basel), 2010. **2**(2): p. 1107-24.
54. Seufferlein, T., et al., *Ductal pancreatic adenocarcinoma*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(22): p. 396-402.
55. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(1): p. 7-30.
56. Hypertension, E.E.T.F.ft.M.o.A., *2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension*. J Hypertens, 2013. **31**(10): p. 1925-38.
57. Brierley, J., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. Eighth edition. ed. 2017, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. p.
58. Wente, M.N., et al., *Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition*. Surgery, 2007. **142**(1): p. 20-5.
59. Lieb, J.G., 2nd and P.V. Draganov, *Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(20): p. 3149-58.

60. Park, J.S., et al., *Clinical validation and risk factors for delayed gastric emptying based on the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Classification*. Surgery, 2009. **146**(5): p. 882-7.
61. Bassi, C., et al., *Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition*. Surgery, 2005. **138**(1): p. 8-13.
62. Pratt, W.B., et al., *Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme*. Ann Surg, 2007. **245**(3): p. 443-51.
63. Lowenfels, A.B., et al., *Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group*. N Engl J Med, 1993. **328**(20): p. 1433-7.
64. Bansal, P. and A. Sonnenberg, *Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer*. Gastroenterology, 1995. **109**(1): p. 247-51.
65. Grimes, D.A. and K.F. Schulz, *Cohort studies: marching towards outcomes*. Lancet, 2002. **359**(9303): p. 341-5.
66. Dzeletovic, I., et al., *Pancreatitis before pancreatic cancer: clinical features and influence on outcome*. J Clin Gastroenterol, 2014. **48**(9): p. 801-5.
67. Szucs, A., et al., *Chronic pancreatitis: Multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group*. PLoS One, 2017. **12**(2): p. e0171420.
68. Pang, T., et al., *A novel scoring system to analyze combined effect of lifestyle factors on pancreatic cancer risk: a retrospective case-control study*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 13657.
69. Gukovsky, I., et al., *Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer*. Gastroenterology, 2013. **144**(6): p. 1199-209 e4.
70. Berrington de Gonzalez, A., S. Sweetland, and E. Spencer, *A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer*. Br J Cancer, 2003. **89**(3): p. 519-23.
71. Raimondi, S., et al., *Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010. **24**(3): p. 349-58.
72. Samokhvalov, A.V., J. Rehm, and M. Roerecke, *Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses*. EBioMedicine, 2015. **2**(12): p. 1996-2002.
73. Becker, A.E., et al., *Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(32): p. 11182-98.
74. Lew, D., E. Afghani, and S. Pandol, *Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment*. Dig Dis Sci, 2017. **62**(7): p. 1702-1712.
75. Garg, P.K. and R.K. Tandon, *Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region*. J Gastroenterol Hepatol, 2004. **19**(9): p. 998-1004.
76. Rebours, V., P. Levy, and P. Ruzsniwski, *An overview of hereditary pancreatitis*. Dig Liver Dis, 2012. **44**(1): p. 8-15.
77. Tao, L., et al., *Surgical resection of a primary tumor improves survival of metastatic pancreatic cancer: a population-based study*. Cancer Manag Res, 2017. **9**: p. 471-479.
78. Ruess, D.A., et al., *The prognostic influence of intrapancreatic tumor location on survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma*. BMC Surg, 2015. **15**: p. 123.

79. Zach, S., et al., *Redo Surgery After Duodenum-Preserving Pancreatic Head Resection for Chronic Pancreatitis: High Incidence in Long-Term Follow-up*. J Gastrointest Surg, 2015.
80. Diener, M.K., et al., *Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial*. Lancet, 2017. **390**(10099): p. 1027-1037.
81. Gourgiotis, S., S. Germanos, and M.P. Ridolfini, *Surgical management of chronic pancreatitis*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007. **6**(2): p. 121-33.
82. Cameron, J.L. and J. He, *Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies*. J Am Coll Surg, 2015. **220**(4): p. 530-6.
83. Kang, M.J., J.Y. Jang, and S.W. Kim, *Surgical resection of pancreatic head cancer: What is the optimal extent of surgery?* Cancer Lett, 2016. **382**(2): p. 259-265.
84. Zhao, X., et al., *Surgical strategies in the treatment of chronic pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(9): p. e6220.
85. Grutzmann, R., et al., *Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of post-pancreatectomy hemorrhage in a high-volume center*. Surgery, 2012. **151**(4): p. 612-20.
86. Lovecek, M., et al., *Long-term survival after resections for pancreatic ductal adenocarcinoma. Single centre study*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2016. **160**(2): p. 280-6.
87. Hackert, T., et al., *Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C*. Surgery, 2016. **159**(3): p. 872-7.
88. Zhao, Y., et al., *Duodenum-Preserving Resection of the Pancreatic Head versus Pancreaticoduodenectomy for Treatment of Chronic Pancreatitis with Enlargement of the Pancreatic Head: Systematic Review and Meta-Analysis*. Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 3565438.
89. Sinn, M., et al., *alpha-Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study*. Br J Cancer, 2014. **111**(10): p. 1917-23.
90. Wang, L.M., et al., *The prognostic role of desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma*. Oncotarget, 2016. **7**(4): p. 4183-94.

7 EIGENANTEIL AN DATENERHEBUNG UND -AUSWERTUNG UND EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

Diese Arbeit entstand in der Chirurgischen Klinik der medizinischen Fakultät Mannheim unter Supervision durch Prof. Dr. Felix Rückert. Die Patientendaten wurden aus der Datenbank der Chirurgischen Klinik des Universitätskrankenhauses Mannheim durch mich erhoben und ausgewertet. Die Auswertung dieser Daten ist das zentrale Ergebnis dieser Dissertation.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgendem Aufsatz publiziert:

Birgin, E., Hablawetz, P., Téoule, P., Rückert, F., Wilhelm, TJ. (2018). **Chronic pancreatitis and resectable synchronous pancreatic carcinoma: A survival analysis.** [Pancreatology](#). 2018 Jun;18(4):394-398. doi: 10.1016/j.pan.2018.04.009. Epub 2018 Apr 25.

Die in dieser Dissertation erhobenen Daten wurden in der oben genannten Publikation inhaltlich abgebildet. Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf die Erhebung und Auswertung der Daten.

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungen:

- Abbildung 1: Retroperitoneale Organe und Gefäße des Oberbauches
- Abbildung 2: Übersicht Studienaufbau

Tabellen:

- Tabelle 1: Zusammenfassung von Sensitivitäten und Spezifitäten der morphologischen Methoden
- Tabelle 2: Lokalisation des Pankreaskarzinoms
- Tabelle 3: Erfasste, relevante Parameter
- Tabelle 4: TNM-Klassifikation
- Tabelle 5: Grading
- Tabelle 6: Resektionsstatus
- Tabelle 7: Gradeinteilung der PPH
- Tabelle 8: Gradeinteilung der Magenentleerungsstörung
- Tabelle 9: Patientenkohorten
- Tabelle 10: T NM-Klassifikation, Grading und Resektionsstadium
- Tabelle 11: Verteilung operative Verfahren
- Tabelle 12: Perioperative Ergebnisse
- Tabelle 13: Pankreasspezifische Morbiditäten und 30-Tage Mortalität

Diagramme:

- Diagramm 1: Genese der CP
- Diagramm 2: Langzeitüberleben PDAC- und cPDAC-Gruppe

LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Hablawetz, Patrick

Geburtsdatum: 13.02.1990

Geburtsort: Leipzig

Familienstand: ledig

SCHULISCHER WERDEGANG

1996–2009 Friedrich-Ebert-Grundschule und Karolinen-Gymnasium,
Frankenthal

17.03.2009 Abitur: gut (1,8)

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2010/11 Beginn des Studiums (Humanmedizin)
an der Universität Heidelberg

21.03.2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

2013-2017 Hauptstudium

13.10.2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

06.12.2017 Approbation als Arzt

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Felix Rückert danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten, sowie für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. Emrullah Birgin aus der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim, der mir zum Verständnis vieler Quellen verhalf und mir wichtige sachliche Hinweise gab.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, die mich zu jeder Zeit unterstützte und ermutigte und ohne die mir dies und Vieles mehr nicht möglich gewesen wäre.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema
**Chronische Pankreatitis mit synchronem Pankreaskarzinom:
eine retrospektive unizentrische Analyse**
handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift