

„Die Wertigkeit der Positronenemissionstomographie
bei der Differentialdiagnose
pankreatischer Erkrankungen unklarer Dignität
aus chirurgischer Sicht“

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Kirsten Wilms
aus
Hohenlimburg

Berichter: Herr Professor
Dr. med. R. Kasperk
Herr Universitätsprofessor
Dr. med. R. Büttner

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 2001

Inhalt

1	Einleitung	4
2	Die Positronenemissionstomographie	6
2.1	Die Geschichte der PET	6
2.2	Das PET-System	6
2.2.1	Der Positronenemissionstomograph	6
2.2.2	(¹⁸ F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glucose	8
2.2.3	Quantifizierung und Auflösung	9
2.3	Praktische Durchführung von PET-Untersuchungen	9
2.4	Klinische Anwendungen der PET	10
3	Symptomatik und differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei Pankreaserkrankungen	12
3.1	Definition und Einteilung	12
3.2	Ätiologie	15
3.3	Epidemiologie	18
3.4	Diagnostik	19
3.4.1	Labor	21
3.4.2	Bildgebende Verfahren	22
4	Konservative Therapie oder operativer Eingriff?	26
5	Patienten und Methode	31
5.1	Patientenauswahl und Datenerfassung	31
5.2	(¹⁸ F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glucose (FDG)	33
6	Ergebnisse	34
6.1	Alter und Geschlecht	34
6.2	Anamnese	36
6.3	Diagnostik	37
6.3.1	Laborparameter	37

6.3.2 Bildgebung	42
6.3.2.1 Sonographie	42
6.3.2.2 Computertomographie	43
6.3.2.3 ERCP	44
6.3.2.4 Angiographie	45
6.3.2.5 Endosonographie	45
6.3.2.6 PET	46
6.3.2.7 Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren	48
6.3.2.8 Ergebnisse von ERCP, CT und PET im Vergleich ..	49
6.4 Chirurgische Therapie	52
6.4.1 Operationsverfahren und Verlauf	52
6.4.2 Intensivüberwachung und postoperative Phase	54
6.4.3 Komplikationen	55
6.5 Histologische Ergebnisse	57
6.6 Überlebenszeiten	59
7 Diskussion	60
7.1 Bisherige Studienergebnisse zur Rolle der PET in der Pankreasdiagnostik	60
7.2 Operative Therapie und Prognose	68
8 Schlußfolgerung	73
9 Zusammenfassung	77
10 Literatur	80

1 Einleitung

“The earlier and more curable the tumor the more difficult it is to achieve a positive diagnosis, even at laparotomy”¹ (Howard and Jordan 1977)

Diese Problematik bei der Erkennung und Behandlung von Pankreastumoren begleitet den Chirurgen bis heute und scheint immer noch ungelöst zu sein. Galt die Lage des Pankreas für die Untersuchung sowie für die chirurgische Behandlung Ende des letzten Jahrhunderts noch als äußerst ungünstig, so wurden in den darauffolgenden Jahrzehnten verschiedene diagnostische Mittel und chirurgische Resektionsverfahren zur Erkennung und Behandlung von Pankreaserkrankungen entwickelt, die heute als Standard gelten. Mittlerweile stehen zur Pankreasdiagnostik eine Vielzahl bildgebender Verfahren zur Verfügung, die zwar mit hoher Sicherheit den Nachweis eines klinisch manifesten Tumors erlauben, aber dennoch nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Behandlungsergebnisse beitragen konnten. Nach wie vor ist eine wirklich kurative Therapie (R0-Resektion) mit entsprechender Überlebenszeit nach der Behandlung nur in Ausnahmefällen möglich.² Obwohl die Entwicklung in diesem Bereich insgesamt als positiv anzusehen ist und erfolgreiche Fortschritte gemacht hat, ist man noch sehr unzufrieden darüber, was die Früherkennung und damit auch kurative Therapie und Überlebenszeit der Patienten bei malignen Tumoren des Pankreas betrifft.³ Unter dem Gesichtspunkt, daß bei der Diagnosestellung eines Pankreaskarzinoms immer noch eine entmutigende Lebenserwartung besteht, kommt der Erkennung von Frühsymptomen eine große Bedeutung zu.

Anfang der 90-er Jahre wurde im Klinikum Aachen die Positronenemissionstomographie (PET) als neues zusätzliches diagnostisches präoperatives und nicht invasives bildgebendes Verfahren bei Verdacht auf einen Pankreastumor unklarer Dignität im Rahmen einer Studie eingeführt. Diese Studie soll

in der vorliegenden Arbeit erörtert werden, mit besonderem Stellenwert der Differentialdiagnose von benignen und malignen Pankreaserkrankungen mit Hilfe der Positronenemissionstomographie zusätzlich zu den standardmäßigen diagnostischen Techniken. Größte Beachtung findet hierbei die Differenzierung der chronischen Pankreatitis vom Pankreaskarzinom. Ähnliche und fast zeitgleiche Studien aus der Literatur werden zum Vergleich und auch zur Hervorhebung der Aussagekraft der PET bei der Pankreasdiagnostik selbst, sowie für den chirurgischen Eingriff herangezogen. Können mit Hilfe der Positronenemissionstomographie pathologische bzw. eindeutig maligne Veränderungen am Pankreas identifiziert werden, und ist diese Untersuchungsmethode geeignet, um Fortschritte, insbesondere im Bereich des Dilemmas des problematischen Frühkarzinoms zu erzielen ? Und kann die Positronenemissionstomographie einen Beitrag leisten bezüglich längerer Überlebensraten der Patienten durch bessere chirurgische Möglichkeiten, die sich durch die PET-Anwendung ergeben?

Aufgrund relativ geringer Fallzahlen in dieser Studie kann die Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse eher als begrenzt angesehen werden, liefert aber dennoch wertvolle Aussagen über die Rolle und Einschätzung der Wertigkeit der Positronenemissionstomographie in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen und deren evtl. notwendigen chirurgischen Therapie. Außerdem dienen diese Ergebnisse auch der Qualitätskontrolle bezüglich Pankreaseingriffen am Klinikum Aachen und werden mit zeitlich früheren statistischen Angaben des Hauses aus Promotionsarbeiten^{4,5} verglichen.

2 Die Positronenemissionstomographie

2.1 Die Geschichte der PET

Die Einführung der Positronenemissionstomographie erfolgte im Jahre 1979. Das neue, als sehr präzise geltende diagnostische Verfahren wurde weltweit anerkannt. Aber nicht nur die aufwendigen Einrichtungen zur Bedienung des PET-Systems, sondern auch die hohen Kosten und die Größe des damals noch zusätzlich notwendigen Zyklotrons zur Bedienung vor Ort, stellten für die klinische Nutzung zunächst ein Hindernis dar. Für die Krankenhäuser war PET in dieser Form nicht anwendbar. Erst als 1987 kleinere und unkompliziertere PET-Systeme gebaut wurden, fand die Positronenemissionstomographie in immer mehr Zentren eine große Anwendung.⁶

2.2 Das PET-System

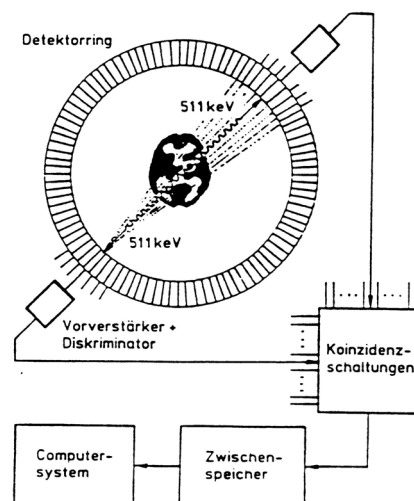
2.2.1 Der Positronenemissionstomograph

Bei der Emissionscomputertomographie (ECT) werden mit Hilfe eines Computers schichtweise Abbildungen einer Radionuklidverteilung erzeugt. Im Gegensatz zum SPECT (Single-Photon-ECT), bei der Gammastrahlen verwendet werden, arbeitet man beim PET mit Positronen emittierenden Isotopen. Der Positronenemissionstomograph erfaßt quantitativ im lebenden Organismus die Gewebekonzentration dieser emittierten Positronen, was in dreidimensionaler Verteilung in Schnittbildern dargestellt wird. Die am häufigsten verwendeten Positronenstrahler sind die kurzlebigen Radioisotope Kohlenstoff-11 (^{11}C), Stickstoff-13 (^{13}N), Sauerstoff-15 (^{15}O) und Fluor-18 (^{18}F) mit Halbwertszeiten von nur 110 min. Für ihre Herstellung ist ein Zyklotron

erforderlich. In einem solchen Zyklotron werden die aus einer Ionenquelle erzeugten Teilchen durch ein Hochfrequenzfeld im Hochvakuum beschleunigt und in einen höheren Energiezustand versetzt. Speziell für die PET im Klinikgebrauch wurden kleine Zyklotronbeschleuniger gebaut, sogenannte Baby- und Minizyklotrons mit einer Positronenstrahlenenergie von 11-17 MeV bzw. 10-11 MeV. Diese Zyklotrons ermöglichen eine direkte Produktion der Teilchenbeschleunigung in unmittelbarer Nähe, was aufgrund der kurzen Halbwertszeit der verwendeten Positronenstrahler notwendig ist.

Die Grundeinheit eines PET besteht aus zwei gegenüberliegenden Detektorsystemen, die in Koinzidenz geschaltet sind. Beim Zerfall der Radionuklide entstehen 2 Photonen von 511 keV, die in einem Emissionswinkel von 180° auseinanderstreben und über die Detektoren nachgewiesen werden. Dieses Photonenpaar kann durch die Koinzidenzauswertung auch einem einzigen Zerfall zugeordnet werden. Damit gleichzeitig mehrere Schichtebenen in einem Meßablauf erfaßt werden, ist jeder Detektor mit den gegenüberliegenden Detektoren im gleichen und in benachbarten Ringen in Koinzidenz geschaltet. Im PET-Scanner sind viele kleine Detektoren ringförmig um den Patienten angeordnet, der auf einem Tisch liegend in die Mitte des Scanners fährt.

Abbildung 1: Positronenemissionstomograph



2.2.2 (^{18}F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glucose

Sokoloff et al. entwickelte 1977 das Deoxyglucose- oder DG-Modell.⁷ Ursprünglich war die Deoxyglucose ^{14}C -markiert. Die Methode wird analog beim PET angewandt. Hierbei soll der Glucoseverbrauch im Gewebe gemessen werden, doch anstelle von Glucose wird das Zuckeranalogmolekül Deoxyglucose eingesetzt, die im Unterschied zur Glucose am zweiten Kohlenstoffatom keine Hydroxylgruppe, sondern ein Wasserstoffatom enthält. Wird dieser Wasserstoff mit ^{18}F substituiert, erhält man das bei der PET eingesetzte ^{18}F FDG und kann durch Aktivitätsmessungen den Glucosestoffwechsel von Zellen bzw. Organen sichtbar machen.

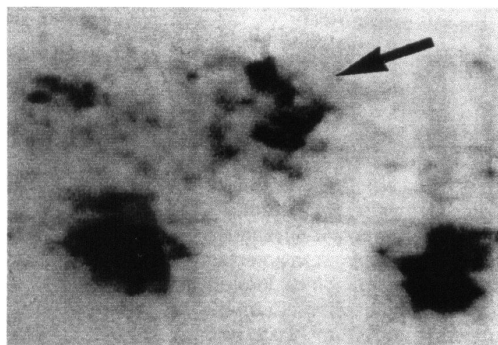
Sich schnell teilende Zellen wie Tumorzellen metabolisieren mehr Glucose unter anaeroben als unter aeroben Bedingungen. Dieser sogenannte "Pasteur-Effect" wurde zuerst durch Pasteur beschrieben und später durch Warburg und Meyerhof bestätigt.⁸ Auch die Konzentration des Enzyms Hexokinase ist in Tumorzellen im Vergleich zu normalem Gewebe erhöht.⁹ ^{18}F FDG wird ebenfalls über Glukosetransportproteine vermehrt in die Zellen eingeschleust und durch die Hexokinase phosphoryliert. Da aber die Hydroxylgruppe fehlt kann es nicht zu Fruktose-6- PO_4 umgewandelt werden. In Abwesenheit von Glukose-6-Phosphatase wird es auch nicht zu Glykogen metabolisiert und akkumuliert intrazellulär als FDG-6- PO_4 .¹⁰ PET mißt dann die Aktivität von ^{18}F . Die meiste Strahlung wird aus Geweben mit geringer Konzentration von Glukose-6-Phosphatase emittiert, wie Herz, Hirn und viele Tumoren. Die regionale Konzentration ist aber in erster Linie von der metabolischen Rate abhängig. Gewebe mit hohen Konzentrationen des Enzyms wie Leber und Muskeln akkumulieren nur geringe Mengen von FDG-6- PO_4 und können eine schwache Hintergrundaktivität in PET-Bildern hervorrufen.¹¹

2.2.3 Quantifizierung und Auflösung

PET erlaubt eine absolute quantitative Messung der Aktivitätskonzentration im Körper. Alle gemessenen Zerfälle werden zu Projektionen geordnet und in transversalen Schichten rekonstruiert. Durch die Anwendung eines Filters erhält man ein benutzbares transaxiales Bild. Das dabei erreichbare räumliche Auflösungsvermögen eines PET-Systems wird durch die Größe der Detektoren bestimmt. Bei derzeitigen Detektordimensionen zwischen 10 und 12 mm ergibt sich eine Auflösung von 7-8 mm. Durch die energieabhängige Reichweite der Positronen und einer geringen Emissionswinkelunschärfe bezüglich der Emissionsrichtung von 180° , ergibt sich eine untere physikalische Grenze von 23 mm.

Abbildung 2: PET–Aufnahmen lokalisiert am Pankreas

-Pankreaskopfkarzinom-



-chronische Pankreatitis-



2.3 Praktische Durchführung von PET-Untersuchungen

PET-Untersuchungen erfordern einen beträchtlichen personellen und materiellen Aufwand. Um eine einwandfreie Funktion des PET sicherzustellen,

sollte täglich vor Beginn der Untersuchung mit einem Phantom eine Kalibrierungsmessung durchgeführt werden. Der Patient sollte bequem gelagert werden und vor einer FDG-Untersuchung nüchtern sein bzw. es sollte der Blutglukosespiegel konstant sein. Weiterhin sollte der Patient rechtzeitig mit dem Untersuchungsablauf und der Apparatur vertraut gemacht werden, damit Angst und Aufregung nicht zu Stoffwechseleränderungen führen. Auch die Umgebungsbedingungen wie Lichtverhältnisse und Geräuschkulisse sollten stets identisch sein, um keine Veränderung im Stoffwechsel hervorzurufen. Injektionszeitpunkt des verwendeten Positronenstrahlers, Entnahmezeiten der Blutproben, die Meßzeit im Tomographen und eventuelle Besonderheiten werden genaustens protokolliert und gespeichert.

Durch Patientenbewegungen tritt immer wieder das Problem der Beeinträchtigung der Auflösung der PET-Aufnahmen auf. Dieses kann weitgehend durch eine bequeme Lagerung und Fixierung des Patienten reduziert, jedoch durch Atmung und Herzschlag nicht völlig eliminiert werden. Durch längere Meßzeiten wird über den sich bewegenden Organen gemittelt. Häufig ist die Form des untersuchten Gewebes durch die Unregelmäßigkeit der Organe nicht ausreichend erkennbar. Für eine korrekte Interpretation der Bilder sind dann zusätzliche Informationen aus CT oder NMR-Bildern notwendig. Besonders die Überlagerung von MR- und PET-Bildern hat sich für die anatomische Lokalisation der zu untersuchenden Regionen als sehr geeignet erwiesen.¹²

2.4 Klinische Anwendungen der PET

Therapeutische Entscheidungen werden meist anhand histologischer Ergebnisse und mehrerer sich ergänzender diagnostischer Informationsquellen getroffen, wobei PET eine dieser Quellen zur Diagnosefindung bildet. Die Mitbeziehung von Anatomie und Körperform ist notwendig und durch andere bildgebende Verfahren wie CT oder MR darzustellen, weshalb PET eine zusätzliche, nicht alternative Technik ist.¹³ Der Positronen-Emissions-Tomograph ermöglicht als einziges Untersuchungsgerät eine auf den Stoffwechsel basierende bildliche Dokumentation von Krankheitsprozessen bei hoher Auf-

lösung und ohne invasiven Eingriff, wie z. B. Gefäßkatheter oder Endoskop. Dem Patienten wird "lediglich" ein mit einem Positronenstrahler markiertes Zuckeranalogmolekül, die Fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) intravenös verabreicht.

PET hat besonders in der Neurologie, Kardiologie und der Onkologie Anwendung gefunden. Dadurch, daß PET die methabolische Aktivität des Gewebes wiedergibt, wird es z. B für Untersuchungen der funktionellen Neuroanatomie herangezogen, Stoffwechseluntersuchungen bei Epilepsie oder zerebralen Neoplasmen¹⁴. Auch der Schweregrad von hirnanorganischen Abbauserkrankungen, insbesondere Demenzen oder der selektive Zellverlust bei Morbus Parkinson kann besser erkannt werden.

PET-Zentren der USA, teilweise auch schon hierzulande, machen PET-Untersuchungen zur Erkennung von verschiedenen Erkrankungen des Herzens, z. B. um betroffene Patienten gezielt einer Revaskularisationstherapie zuführen zu können. Hierbei dient die gesteigerte FDG-Aufnahme in vitalem, aber chronisch-ischämischen Herzmuskelzellen der Diagnosestellung. Im Bereich der Lungenfunktionsdiagnostik wurden PET-Untersuchungen schon früh angewandt, z. B. bei Erkrankungen des Interstitiums der Lunge wie Sarkoidose und Lungenfibrose. An der Spitze von PET-Anwendungen stehen Untersuchungen, wenn Verdacht auf Tumorleiden besteht oder zum Nachweis von Tumorrezidiven nach Operationen, Resttumoren sowie "noch operabler" oder "nicht mehr operabler" Fernmetastasen. Die dabei am häufigsten untersuchten und in Studien beschriebenen Tumoren sind solche des Kopf-Hals-Bereiches¹⁵ und der Lymphknoten¹⁶, Melanome, Mammakarzinome¹⁷, Bronchial¹⁸-und Kolon-Ca¹⁹, zerebrale Neoplasmen²⁰, Lebertumoren²¹ sowie auch Tumoren des Pankreas. Schon 1987 beschrieb *Schelstraete*, daß einzelne dieser Tumortypen besonders gut durch PET-Messungen nachgewiesen werden können.

3 Symptomatik und differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei Pankreaserkrankungen

3.1 Definition und Einteilung

Unabhängig von der auslösenden Ursache wird jede entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse als Pankreatitis bezeichnet. Nach der Definition von Marseille von 1963 wurden erstmals vier Typen von Pankreatitiden unterschieden. Die akute und die rezidivierende akute Pankreatitis, die nach Ausschaltung der Ursache mit restitio ad integrum abheilt, und die chronisch-rezidivierende und chronische Pankreatitis, welche durch Organdestruktion zu progredienter Pankreasinsuffizienz führt. Nach einer Revidierung der Klassifikation auf dem 2. Internationalen Symposium in Marseille 1984 wurde lediglich die Unterscheidung in akute und chronische Pankreatitis beibehalten. Während sich bei der akuten Pankreatitis häufig unter dem klinischen Eindruck eines akuten Abdomens das Organ in einer Form von „Auto-kannibalismus“ selbst zerstört und auch noch andere parenchymatöse Organe miteinbezieht, kommt es bei der chronischen Verlaufsform durch irreversible morphologische Veränderungen wie Sklerose, Nekrose und Fibrose zu einem fortschreitendem und dauerhaften Verlust der exokrinen und endokrinen Funktionen und ebenfalls daraus resultierenden häufig auftretenden typischen lokalen Komplikationen wie Pseudozysten und Obstruktionen. Klinisch ist die chronische Pankreatitis durch in Schüben auftretenden oder andauernde Schmerzen gekennzeichnet. Manchmal verläuft sie jedoch auch schmerzfrei.

Bei den Tumoren des Pankreas werden durch die 1978 erstellte WHO-Klassifikation benigne und maligne Formen unterschieden. Daneben haben sich noch Unterteilungen der exokrinen Tumoren hinsichtlich ihrer Histogenetik und Morphologie sowie ihres biologischen Verhaltens bewährt.²² Den weitaus größten Teil der nichtendokrinen malignen Pankreastumoren

stellen die duktaalen Adenokarzinome dar. Benigne Tumoren des Pankreas sind sehr selten.

Tabelle 1: WHO Klassifikationen der Pankreastumoren²³

1. Epitheliale Tumoren

- Benigne
 - Adenom (papilläres Adenom)
 - Zystadenom
- Maligne
 - Adenokarzinom
 - Plattenepithelkarzinom
 - Zystadenokarzinom
 - Acinuszellkarzinom
 - Undifferenziertes Karzinom

2. Tumoren der Pankreasinselnzellen

3. Nichtepitheliale Tumoren

4. Gemischte Tumoren

5. Unklassifizierte Tumoren

6. Neoplasmen des hämopoetischen und lymphatischen Systems

7. Metastatische Tumoren

8. Epitheliale Abnormalitäten

9. Tumorähnliche Veränderungen

Seit 1987 gilt eine neue TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms (mit Abweichungen beim Papillenkarziom und endokrinen Pankreaskarzinom), bei der die pathologische Klassifikation pTNM der Klinischen entspricht und die Angaben zusammen mit dem histopathologischen Grading (GX, G1, G2, G3, G4) und der Radikalität bei Resektionsmaßnahmen (R0, R1, R2) empfohlen wird. Dabei sind regionäre Lymphknoten peripankreatische Lymphknoten. Der Befall aller anderen Lymphknoten gilt als Fernmetastasierung.

Tabelle 2. TNM Klassifikationen der exokrinen Pankreaskarzinome

Klinische Klassifikation:	
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
TO	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Tumor begrenzt auf das Pankreas
T1a	Tumor 2 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1b	Tumor mehr als 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor breitet sich direkt ins Duodenum, Gallengänge und peripankreatischen Gewebe aus
T3	Tumor breitet sich direkt in Magen, Kolon und/oder benachbarte große Gefäße aus
N	Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
MX	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3. Stadieneinteilung des exokrinen Pankreaskarzinoms

Stadium 1:	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium 2:	T3	N0	M0
Stadium 3:	jedes T	N1	M0
Stadium 4:	jedes T	jedes N	M1

3.2 Ätiologie

Wie internationale Studien zeigen stehen Art und Häufigkeit von Pankreaserkrankungen im engen Zusammenhang mit Ernährungs- und Lebensgewohnheiten. Aufgrund steigendem Alkoholkonsums kommt es zu einem ständigen Anstieg der alkoholinduzierten Pankreatitiden. Ende der 70-er Jahre waren es anteilmäßig in Mitteleuropa, den USA und Südafrika schon zwischen 60 und 90%²⁴ der Pankreatitiden, was heute nicht als geringer einzuschätzen gilt. Während bei der akuten Pankreatitis Gallenwegserkrankungen und Alkohol zu den dominierenden auslösenden Faktoren zählen und die Erkrankung durch ein plötzliches Auftreten und häufig durch ein dramatischen Verlauf bis zum Kreislaufschock und multiplen Organversagen charakterisiert ist, ist das Leit- und zugleich auch Frühsymptom der chronischen Pankreatitis gekennzeichnet durch kurze, episodische, gürtelförmige Oberbauchschmerzattacken, die Stunden oder auch wenige Tage andauern. Zwischen diesen Schmerzattacken können beschwerdefreie Intervalle von einigen Wochen bis Jahren liegen. Dabei ist die Schmerzintensität sehr variabel und wird häufig auch vom Patienten selbst z. B. als Gastritis fehlinterpretiert, und erst das Auftreten der Spätsymptome Diarrhö und Steatorrhö und lokale Komplikationen wie Pseudozyste und Cholelithiasis führen den Erkrankten zum Arzt. Auch schmerzfreie Verläufe, die dann auch besonders den Verdacht auf eine Tumor lenken, kommen vor. Das Auftreten von Schmerzsymptomatik in Zusammenhang mit einem Tumor bedeutet fast immer ein fortgeschrittenes Tumorstadium und in vielen Fällen auch gleichzeitig Inoperabilität.

Auch in der Entwicklung der chronischen Pankreatitis gilt Alkohol als der ätiologische Schlüsselfaktor. Bis zu 85% der Fälle sind assoziiert mit exzessivem Alkoholkonsum und ebenso besteht eine Korrelation mit der Inzidenz der Erkrankung.²⁵ Chronische Alkoholexposition soll wie an der Leber auch am Pankreas einen direkten toxischen Effekt haben²⁶, wobei als kritische Grenze für Männer eine tägliche Menge von 80 g reinem Alkohol, für Frauen 50 g angegeben wird, unabhängig von der Art des alkoholischen Getränks.²⁷

Es ist aber nicht der Alkohol allein, der zur Entstehung einer chronischen Pankreatitis führt. Besonders bei Patienten mit mäßigem Alkoholkonsum spielen die Ernährung und das Zigarettenrauchen eine große Rolle.²⁸ Fett- und proteinreiche Kost und eine verminderte Hemmung der Bildung freier Radikale durch Rauchen sind begünstigende Faktoren. Neben Stoffwechsel- und Systemerkrankungen, die eine chronische Pankreatitis verursachen können, wird außerdem eine genetische Disposition angenommen. Das Aufeinandertreffen dieses genetischen Primärfaktors mit anderen ätiologischen Noxen soll für die Entstehung der chronischen Pankreatitis verantwortlich sein.

Bezüglich des Pankreaskarzinoms wurde in den letzten Jahren besonders intensiv im Bereich der genetisch bedingten Ursachen geforscht, und es sind viele zytogenetische Studien, DNA-Analysen und Untersuchungen spezifischer Onkogene durchgeführt worden, sodaß das Pankreaskarzinom nun zu den am besten charakterisiertesten Malignomen zählt. Am häufigsten wurde dabei eine Mutation auf dem K-ras Onkogen entdeckt, die in 90 % der Pankreaskarzinome sowie Blut, Stuhl oder Galle nachzuweisen ist.²⁹

Ebenfalls sehr häufig sind Mutationen, die zur Inaktivierung der Tumorsuppressorgene TP53, CDKN2 und SMAD4 führen.³⁰ Eine andere Studie in Mailand ergab Hinweise auf eine Assoziation des Pankreaskarzinoms mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion als potentiellen karzinogenetischen Risikofaktor.³¹

Ein gesicherter Zusammenhang besteht wie bei der chronischen Pankreatitis zum Zigarettenkonsum, wobei Raucher im Median 10-15 Jahre früher erkranken als Nichtraucher. Ebenfalls soll auch hier hoher Fettkonsum und Kaffee eine Rolle spielen sowie Umweltfaktoren.

Tabelle 4. Ursachen der chronischen Pankreatitis ²⁷

Primärfaktoren	Sekundärfaktoren	Formen der chronischen Pankreatitis
Genetische Disposition (Hypothese)	Alkohol (+ fett- und proteinreiche Ernährung)	„euro-amerikanischer Typ“ der chronischen Pankreatitis
	Eiweißmangel	„afro-asiatischer Typ“ der chronischen Pankreatitis
	fehlend oder unbekannt	idiopathische juvenile chronische Pankreatitis
Stoffwechselstörungen	Stoffwechselstörungen	chronische Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus, Hyperlipoproteinämien
Vaskuläre Faktoren	Alkohol	alkoholinduzierte Pankreatitis bei älteren Patienten?
	Fehlend oder unbekannt	idiopathische oder senile chronische Pankreatitis
Obstruktion	z.B. Gallensalze, Alkohol	chronisch-obstruktive Pankreatitis bei Papillenstenosen, Tumoren, parapapillären Divertikeln, Cholelithiasis, Pankreastumoren, Pankreaszysten
Cholezystitis		chronische Cholezysto-Pankreatitis
Autosomal-dominantes Erbleiden (mit inkompletter Penetranz)		hereditäre chronische Pankreatitis
Systemerkrankungen		z. B. chronische Pankreatitis bei LE, Panarteriitis nodosa

3.3 Epidemiologie

Die häufigste Form der Pankreatitiden stellt mit Abstand die chronisch-kalzifizierende Pankreatitis dar mit einer Inzidenz von 3-4/1000 Einwohnern. In bis zu 5% der Fälle entwickelt sich auf dem Boden einer solchen schon länger bestehenden chronischen Pankreatitis ein Karzinom. Das Pankreaskarzinom ist von den bedeutenden Malignomen bei weitem die letalste Krebsart mit einer Mortalitätsrate von über 90%. Es steht an 5. Stelle für Todesursachen maligner Erkrankungen in der westlichen Gesellschaft³², international liegt es bei Männern an 5. oder 6. sowie an 6. bzw. 7. Stelle bei Frauen.³³ Es zeigt sich nur eine begrenzte Verbesserung bezüglich des Therapieerfolgs seit Anfang dieses Jahrhunderts.³⁴ Die Verbesserung der Therapie ist größtenteils der Gewinn einer radikalen Operationstechnik in speziellen Zentren.³⁵ In Deutschland beträgt die Inzidenz des exokrinen Pankreaskarzinoms 13/100000/Jahr mit geringer, aber steigender Zunahme, und auch die meisten Studien anderer Länder zeigen einen Anstieg der Inzidenz für dieses Malignom, besonders unter den älteren Patienten, wo eine Verdreifachung in den letzten 50 Jahren zu beobachten ist.¹ Über 80% der Karzinompatienten sind zwischen 60 und 80 Jahren alt; vor dem 25. Lebensjahr tritt es sehr selten auf. In den USA ist das Pankreaskarzinom für über 5% aller Krebstoten verantwortlich und liegt an 5. Stelle in der Mortalität. Mehrere Jahrzehnte lang wurde dort ein Anstieg in der Inzidenz und Mortalitätsrate für das Pankreaskarzinom deutlich, was aber in letzter Zeit wieder eine abnehmende Tendenz zeigt. Die Raten steigen mit fortgeschrittenem Alter an und sind bei Männern deutlich höher als bei Frauen sowie für Schwarze höher als für Weiße.³⁶

Trotz fortgeschrittener Operationstechnik, Intensivpflege, Chemotherapie und Radiotherapie bleibt die Prognose für Patienten mit diagnostiziertem Pankreaskarzinom sehr schlecht. Bei einer Zusammenstellung von Studienergebnissen über einen Zeitraum von 50 Jahren Pankreaschirurgie ergab sich insgesamt eine Rate von nur 0,4%. Kein Autor konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von mehr als 3,4% vorweisen.³⁷ Polissar hat zwar herausgearbeitet, daß eine signifikante Ungenauigkeit in der Krebsstatistik besteht,

die auch das Pankreaskarzinom einschließt, was auch von anderen Autoren bestätigt wird, und eine um 10% geringere Häufigkeit des Pankreaskarzinoms in der Bevölkerung vermuten läßt, was aber keinen Einfluß nimmt auf die Überlebensraten insgesamt.³⁸ In den letzten Jahren wurde ein Wechsel in den statistischen Ergebnissen bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms bemerkbar. Man findet Angaben von 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion von 52,7% , 24,0% und 18,6% nach 1, 3 bzw. 5 Jahren. Ähnlich hohe Raten konnte wohl auch die National Cancer Data Base vorweisen.³⁹ Andere Autoren nennen relative Überlebensraten nach 1, 3 und 5 Jahren von 35,7%, 14,4% bzw. 6,1%.⁴⁰ Dadurch verdeutlicht sich, daß langsam scheinbar kleine Erfolge zu verzeichnen sind und die Überlebensraten bei malignen Pankreaserkrankungen ein wenig steigen, aber immer noch nicht zufriedenstellend sind.

Auf diesem Hintergrund basierend sind in den letzten Jahrzehnten immer wieder neue diagnostische Techniken entwickelt und getestet worden, in der Hoffnung, weiterführende Erfolge in der frühzeitigen Diagnose, insbesondere zur Abgrenzung des Pankreaskarzinoms von benignen Pankreaserkrankungen, zu erzielen, denn dieses Problem der Früherkennung bereitet auch heute noch die größten Schwierigkeiten. Um dieses zu bewältigen, wäre es notwendig, daß die Epidemiologen eine "high risk" Population definieren würden, und daß ein Test verfügbar sei, der sensitiv und spezifisch ist für das Frühkarzinom des Pankreas.²

3.4 Diagnostik

Um unter Berücksichtigung der vielfältigen Differentialdiagnosen zur Diagnose der chronischen Pankreatitis und zur Einschätzung des Ausmaßes der „Folgeschäden“ dieser Erkrankung zu gelangen, sind die Möglichkeiten der Diagnostik sehr weit gefächert. Zum Teil sind die zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden sehr aufwendig und kostenträchtig und sollten immer in Relation zu ihrem Wert und Nutzen kritisch betrachtet werden.

Abbildung 3. Diagnostische Möglichkeiten der chronischen Pankreatitis

Anamnese		Klinischer Befund
Alkohol, Ernährungsgewohnheiten Stoffwechsel- und Gallenwegserkrankungen gürtelförmige Schmerzen Nahrungsintoleranz, Dyspepsie, Gewichtsabnahme	chronische Pankreatitis	früh: Oberbauchschmerz Druckschmerz reduzierter Ernährungszustand flüchtiger Ikterus Verschlußikterus Diarrhö spät: Diabetes mellitus
	Untersuchungen	
Labor	Funktionsprüfungen	Bildgebung
Lipase, Amylase γ-GT, APH, Transaminasen, Bilirubin Ca ²⁺ , Blutfette, Glukose Chymotrypsin im Stuhl Isoamylasen Tumormarker: Ca 19-9, Ca 12-5, CEA	Lundh-Test Sekretin-Pankreozymin-Test Resorptionsprüfungen PABA-Test Pankreolauryltest	Röntgenabdomen, Röntgenthorax MDP, ÖGD Oberbauchsonographie, CT (+Biopsie) ERCP (Zytologie) Angiographie Endosonographie PET

3.4.1 Labor

Üblicherweise geht die Pankreatitis mit erhöhten Pankreasenzymen einher. Klinische Bedeutung haben jedoch nur Serum- und Urin- α -Amylase und Serumlipase, die im Serum länger nachweisbar und pankreasspezifischer ist. Diese beiden Enzyme sind besonders stark bei der akuten Pankreatitis aber auch im akuten Schub der chronischen Form erhöht sind und erhärten die Diagnose. Eine ständig erhöhte Serumamylase weist auf eine Pankreaszyste hin. Erniedrigte Kalziumwerte finden sich bei akuter nekrotisierender Pankreatitis. Die Beteiligung des Gallenwegsystems äußert sich durch erhöhtes Bilirubin und/oder erhöhte Werte der Cholestase-Enzyme γ -GT und alkalische Phosphatase. Außerdem kommt es häufig zum Anstieg der Transaminasen sowie aufgrund einer erniedrigten Glukosetoleranz zum Anstieg des Blutzuckerwertes.⁴¹

Beim Pankreaskarzinom haben diese Laborbefunde mit Ausnahmen der Tumormarker keine diagnostische Wertigkeit. Wie bei einer Pankreatitis, die mit dem Tumor assoziiert ist, können α -Amylase und Lipase erhöht sein. Eine Anämie oder Hyperglykämie können auftreten und ebenfalls Hinweis auf ein tumoröses Geschehen sein. Bei Verdacht auf ein Pankreasmalignom hat sich in der Primärdiagnostik wie auch zur Verlaufskontrolle die gleichzeitige Bestimmung der Tumormarker CA 19-9 und CEA durchgesetzt mit einer Sensitivität für das Pankreaskarzinom von 90%.⁴² Die präoperative Bestimmung von CA 19-9 hat großen Vorhersagewert bezüglich der Resektabilität, die postoperative Messung bezüglich der mittleren Überlebensrate nach Resektion und Einschätzung der Rezidivgefahr.^{43,44} Die Höhe des CEA-Wertes zeigt statistisch eine Korrelation mit Tumorgröße bzw. Metastasierung. Da der CEA-Wert aber bei ca. 30% aller lokal wachsenden (relativ häufig bei Kolo-Rectal-Ca und Mamma-Ca) und ca. 60% aller fortgeschrittenen Karzinome erhöht ist, sowie auch bei chronisch entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und akuter Pankreatitis, ist er bei der Differentialdiagnose zwischen Pankreaskarzinom und gutartigen Pankreaserkrankungen

von untergeordneter Bedeutung. Einige Autoren nennen zusätzlich noch den Marker CA 12-5, der überwiegend für das Ovarialkarzinom gebraucht wird, jedoch auch häufig beim Pankreaskarzinom und bei Patienten mit chronischer Pankreatitis erhöht ist. Eine Frühdiagnose ist zwar auch mittels dieser Tumormarker nicht möglich, aber nach Angaben von *Klapdor et al* können damit bis zu 50% der Tumoren in einem resektablen Stadium diagnostiziert werden.⁴⁵

3.4.2 Bildgebende Verfahren

Ziel der bildgebenden Diagnostik ist natürlich eine möglichst eindeutige und verlässliche Diagnose zur Wahl des richtigen therapeutischen Verfahrens bzw. eine korrekte Indikationsstellung bei der Entscheidung zum operativen Eingriff. Mit Hilfe der üblichen Untersuchungsmethoden erhält man durch Darstellung der Morphologie von Pankreas bzw. Pankreastumor und umgebenden Strukturen ausreichend gute Informationen zur frühzeitigen Erkennung drohender Komplikationen durch progredientes Tumorwachstum sowie zur Beurteilung der lokalen Resektabilität. Fragen zur Differentialdiagnose pankreatischer Raumforderungen unklarer Dignität und zum Ausschluß von Lymphknoten- und Fernmetastasen können aber auch bisher nur unvollständig gelöst werden.

Die erste wichtige morphologische Untersuchung bei Pankreaserkrankungen ist gewöhnlich die Oberbauchsonographie. Sie ist risikolos, nicht strahlenbelastend und rasch durchführbar. Unter Voraussetzung geeigneter Untersuchungsbedingungen können eine Schwellung des Pankreas wie bei einer akuten Entzündung oder ein charakteristisches echoreiches Muster mit stark reflektierenden Verkalkungen und dilatiertem Pankreasgang bei chronischer Pankreatitis gut dargestellt werden. Bei Pankreaszysten ist die Sonographie diagnostische Methode der Wahl mit einem typischen Bild echoleerer flüssigkeitsgefüllter Hohlräume mit dorsaler Schallverstärkung. Per Ultraschall nachgewiesene tumoröse Veränderungen sind nicht karzinomspezifisch, weshalb die eindeutige Diagnose eines Pankreasmalignoms nur in Zusam-

menhang mit nachgewiesenen Lebermetastasen und/oder Lymphknotenmetastasen gestellt werden kann, oder unter gleichzeitiger Punktion der malignomverdächtigen Struktur. Das Pankreaskarzinom ist gewöhnlich ab einer Größe von 2-3 cm echographisch zu erfassen und zeigt sich als echoarme Raumforderung. Eine gleichzeitige Dilatation des Pankreasgangs sowie des Duktus Choledochus ist in 90% der Malignome zu beobachten, bei chronischer Pankreatitis in nur 20% der Fälle.

Die Computertomographie gehört heute bei der Pankreasdiagnostik zum „goldenen“ Standard. Die vielfältigen CT-Kriterien bei chronischer Pankreatitis wie Konturunregelmäßigkeiten, Größenzunahme des Organs, diffuse Verkalkungen, Steine und Gangerweiterungen, können ausreichend gut dargestellt werden. Die Kombination von CT mit Ultraschall bei der Diagnose und Staging des Pankreaskarzinoms zeigt eine sehr hohe Sensitivität von über 95%.⁴⁶ Trotzdem bleibt die Schwierigkeit bestehen zwischen Entzündung und neoplastischen Läsionen, insbesondere solche unter 2 cm Durchmesser, zu unterscheiden. Auch durch die Anwendung der MRT wird die Differenzierung zwischen Entzündung und Malignom nicht verbessert.

In Verbindung mit CT zeichnet sich hier die ERCP mit einer Sensitivität von 90-95% aus.³¹ Eine ERCP ist indiziert bei fraglichem Sonographie- und CT-Befund. Die chronische Pankreatitis zeigt meist eine diffuse Veränderung des Gangsystems, Irregularitäten und Stenosen sowie eine Dilatation des Hauptgangs. In ca. 10 % liegen tumortypische Veränderungen vor. Für ein Karzinom sprechen eher fokale Veränderungen bei unauffälligem Gangsystem, häufig zeigt sich ein kompletter Gangverschuß oder in einem langen Bereich unregelmäßige Veränderungen und plötzliche Gangabbrüche.⁴⁷

Durch eine präoperative Angiographie erhält der Operateur wichtige Informationen über die Gefäßversorgung des Pankreas und zusätzliche Hinweise über operationsrelevante Verschlüsse, Kompressionen sowie über die Tumorausdehnung bei Malignomverdacht. Auch die Endosonographie als Weiterentwicklung der Ultraschalldiagnostik mit einem sehr hohen Auflö-

sungsvermögen gilt als hochsensitiv für die Erkennung eines Pankreaskarzinoms mit regionären Lymphknotenmetastasen und zur Einschätzung der Invasionstiefe in das portale Venensystem.⁴⁸ Auch wenn auch mittels Endosonographie keine endgültige Aussage bezüglich Dignität gemacht werden kann, so sollen mit dieser Methode Tumoren in einer Größenordnung von 3-5 mm als Frühkarzinom entdeckt werden können.⁴⁹ Die Methode ist aber sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Neben diesen regelmäßig angewandten Untersuchungen mit Aussagen zur Morphologie ist die Positronenemissionstomographie als eine auf den Stoffwechsel basierende bildliche Dokumentation eine relativ neue Technik in der Bildgebung bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Pankreaserkrankungen mit einer ähnlich hohen Sensitivität wie das CT. Durch die Darstellung der Radioaktivitätsverteilung von 18-FDG erfolgt eine Abschätzung des regionalen Glukosestoffwechsels und hypermetabole und damit tumorverdächtige Regionen werden sichtbar. Fokale pathologische Glukosestoffwechselerhöhungen bzw. FDG-Anreicherungen gelten als dringend verdächtig auf eine Pankreasneoplasie während für eine chronische Pankreatitis eine eher diffuse Aktivitätsverteilung typisch ist.

Tabelle 5: Klinische Einschätzung verfügbarer diagnostischer Methoden/Tests⁵⁰

Diagnostisches Verfahren	Möglichkeiten/Nutzen der Bildgebung	Grenzen
Ultraschall	Gangerweiterung, Obstruktionen der Gallengangs-systems, Raumforderungen, Veränderungen des portovenösen Systems	abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, kleine Metastasen werden nicht dargestellt
CT	Kalzifikationen, Größen- und Parenchymveränderungen des Pankreas und der umliegenden Strukturen	Pankreasläsionen <2 cm, Lebermetastasen <1 cm, kleine (1-2 mm) Peritonealmetastasen
ERCP	Gangveränderungen, zusätzlich Zytologie	unzugänglich für Veränderungen außerhalb des Pankreasgangs
Tumormarker	bei den meisten Karzinompatienten deutlich erhöht	Sensitivität und Spezifität <90%
Laparoskopischer Ultraschall	Erkennung von Lebermetastasen, peritoneale Absiedlungen und Gefäßeinbrüchen	invasiver Eingriff und von der Erfahrung des Untersuchers abhängig
Endosonographie	Pankreastumoren <3cm sind darstellbar, Biopsien werden erleichtert	abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, geringe Sensitivität bei Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen
MRT	Erkennung kleiner nicht-organdeformierender Tumoren, Fibrose bei chronischer Pankreatitis früh sichtbar	kleine Peritonealmetastasen (<1-2mm) werden nicht dargestellt, ungenau bei Kalzifikationen
PET	Pankreaskarzinome und kleine Metastasen sind gut zu identifizieren	geringe Sensitivität für Papillentumoren

4 Konservative Therapie oder operativer Eingriff?

Die Therapie der chronischen Pankreatitis wäre praktisch problemlos, könne die Diagnose bereits bei Krankheitsbeginn mit Sicherheit gestellt werden. Die Hauptschwierigkeit liegt darin, daß sich rezidivierende akute und Frühstadien der chronischen Pankreatitiden nicht unterscheiden lassen, da sie sich gleichen wie "eineieiige Zwillinge". Aus therapeutischen und prognostischen Gründen ist die Abgrenzung der beiden Verlaufsformen wichtig, aber eine exakte Diagnose kann in der Regel nur mit Hilfe aufwendiger, zum Teil invasiver Methoden gestellt werden.⁵¹

Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, daß es ausgesprochen schwierig ist zwischen einer chronischen Pankreatitis und einem frühen Pankreaskarzinom zu unterscheiden, wenn tumortypische Veränderungen vorliegen und man beachtet, daß bis zu 5% der Malignome auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis entstehen.⁵² Besonders bei Therapieresistenz einer behandelten chronischen Pankreatitis handelt es sich mehrheitlich um "Diagnoseversager" und birgt den schwerwiegenden Verdacht auf lokale Komplikationen und/oder ein Pankreaskarzinom. Das Malignom kann auch Ursache einer akuten Pankreatitis sein, was aber ätiologisch sehr untypisch ist und hinsichtlich des klinischen Bildes eines akuten Abdomens dann auch nicht leicht zu diagnostizieren ist.⁵³ Eine zusätzliche Schwierigkeit bei der Diagnose des Pankreaskarzinoms ist die unspezifische Symptomatik, die auch auf viele andere gastrointestinale Erkrankungen hinweisen kann und keinen Rückschluß auf Dignität und Erkrankung zuläßt. Dennoch ist die Klinik ein entscheidendes Richtmaß. Bei einem Patienten über 45 Jahren ohne Pankreatitis-Anamnese sind zunehmende Dauerschmerzen immer verdächtig auf ein Malignom.

Tabelle 6. Gemeinsame klinische Merkmale der chronischen Pankreatitis und des Pankreaskarzinoms

Klinische Merkmale	Chronische Pankreatitis	Pankreaskarzinom
Schmerzen	allgemein frühes Leitsymptom	spät auftretendes Symptom, das ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium anzeigt
Gewichtsverlust	früh infolge Dyspepsie und herabgesetzter exokriner Pankreasfunktion	oft erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium
Ikterus	besonders bei Kopfpankreatitis, oft nur flüchtig	besonders häufig bei Pankreaskopftumor (80%), progressiv
Steatorrhö	häufig auch ohne Ikterus	selten, oft unbemerkt
beeinträchtigte Glukosetoleranz	Ausprägung abhängig vom Ausmaß der Parenchymdestruktion	in bis zu 30% der Fälle vorliegend, aber nach Resektion oft reversibel

Therapiert wird die chronische Pankreatitis symptomatisch und primär konservativ. Das therapeutische Vorgehen ändert sich je nach Krankheitsstadium, vor allem dann wenn lokale Komplikationen auftreten. Es sind dabei drei Aspekte zu berücksichtigen:

- der Spontanverlauf der Erkrankung, der durch rezidivierende Pankreatitisschübe zur Parenchymdestruktion mit terminaler Atrophie und Organ-sklerose- und Insuffizienz führt
- diagnostisch-differentialdiagnostische Probleme, wie eben beschrieben
- eine angemessene Schubprophylaxe zur Erfassung und Ausschaltung der Ursache durch genaueste Anamneseerhebung und Berücksichtigung der Vielfalt der möglichen Krankheitsursachen

Die Entscheidung zum chirurgischen Vorgehen bei chronischer Pankreatitis liegt in der gemeinsamen Verantwortung von Internist und Chirurg. In erster Linie stellt die chronische Pankreatitis keine zu operierende Erkrankung dar, da eine Operation weder die parenchymalen pathologischen Veränderungen rückgängig macht, noch überzeugend die glanduläre Dysfunktion verzögert oder aufhält. Die Hauptindikationen zum chirurgischen Eingriff sind einerseits lokale Komplikationen wie Pseudozyste, Pankreasabzesse- und Fisteln, Blutungen, Pfortader- oder Milzvenenthrombose, Duodenalstenose usw., andererseits der Verdacht auf ein Malignom des Pankreas und therapieresistente Schmerzen, wobei letzteres individuell und mit größter Zurückhaltung als Indikation zu bewerten ist unter der Berücksichtigung des Schmerzprofils im Langzeitverlauf, der Pankreasrestfunktion und der Ätiologie.⁵⁴ Dennoch ist Schmerz die häufigste Indikation für eine Operation bei der chronischen Pankreatitis.

Zur Dekompression des Gangsystems durchgeführte Drainageverfahren (Pigtail-Katheter, Stenteinlage) gelten nur dann als effektiv, wenn der Pankreasgang auf einer Distanz von 7-10 cm auf ca. 1 cm erweitert⁵⁵ ist und werden bei Pankreasgangerweiterung mit alleiniger Schmerzsymptomatik angewandt. Bei weiter bestehender Stauungssymptomatik, lokalen Komplikationen und dringendem Verdacht auf Malignität wird reseziert. Während bei einem Papillenkarzinom durch relativ frühzeitige Symptomatik 90% der Patienten operiert werden können, gelten bei weitaus häufigerem Tumorsitz im übrigen Pankreaskopf nur etwa 20% als operabel. Selbst nach einer kurativen R-0-Resektion des duktales Pankreaskopfkarzinoms liegt die 5-Jahresüberlebensrate nur zwischen 15 und 20%.

Die Wahl des operativen Verfahrens richtet sich nach der präoperativen Diagnostik. Bei chronischer Pankreatitis wird heute vor allem die laterale Pankreatikojejunostomie nach Roux-Y, in einigen Fällen auch die partielle oder subtotale Pankreatektomie durchgeführt. Die laterale Pankreatikojejunostomie ist die bei Patienten mit therapieresistenten Schmerzen und dilatiertem bzw. gestautem Pankreasgang bevorzugte Operation mit sehr

geringer operativer Mortalität. Postoperativ besteht im Gegensatz zur subtotalen Pankreatektomie im wesentlichen auch kein Risiko für einen Diabetes mellitus. Eine totale oder subtotale Pankreatektomie sollte zur Schmerzerleichterung bei normalkalibrigen Pankreasgang sowie bei partieller Lokalisation der pathologischen Veränderungen in Teilen der Drüse in Erwägung gezogen werden, oder wenn eine vorherige Pankreatikojejunostomie nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat.⁵⁶

Beim Pankreaskopfkarzinom gilt bis heute als Standardverfahren die Pankreatikoduodenektomie, zum ersten Mal beschrieben von Whipple im Jahre 1935. Eine perioperative Mortalität von nur 2% oder weniger, ist das Resultat operationstechnischer Modifikationen kombiniert mit verbesserter Intensivpflege und teilweise zusätzlicher Radio- und Chemotherapie. Gute Operationsergebnisse konnten auch durch eine Pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie erzielt werden.⁵⁷ Trotz erfolgreich durchgeführter Operationen kommt es aber bei den meisten Patienten innerhalb von wenigen Monaten zum Rezidiv oder gar zum Tod.

Eine totale Pankreatektomie ist beim Adenokarzinom des Pankreas seltener indiziert und wird bei Tumorsitz im Pankreaskorpus- oder Schwanz durchgeführt. Im allgemeinen sind diese im Korpus oder Schwanz lokalisierten Karzinome aber nach Diagnosestellung aufgrund zu weit fortgeschrittenem lokalen Tumorwachstums und Metastasierung inoperabel und werden meist durch palliative Eingriffe behandelt. Beim Nachweis von Fernmetastasen oder lokaler Inoperabilität sind die verschiedenen Formen der biliodigestiven Anastomosen und die Gastrojejunostomie Operation der Wahl. Auch bei diesen Methoden steht die Linderung der Symptome Verschlußikterus, Duodenalobstruktion und Schmerzen an erster Stelle. Die Entscheidung darüber, ob das häufigste Symptom Verschlußikterus operativ oder durch nichtoperative Techniken behandelt wird, wird stets beeinflusst durch die Gesamtsymptomatik, den Allgemeinzustand des Patienten und die zu erwartende Überlebenszeit in Relation zum Operationsrisiko. Der größte Vorteil der operativen Palliation ist die Möglichkeit durch einen einzigen Eingriff alle drei Hauptsymptome der Erkrankung auf lange Zeit hin zu lindern

und dem Patienten eine vertretbare Lebensqualität schaffen zu können. Die meisten Studien zeigen hierbei akzeptable Ergebnisse bezüglich Morbidität, Mortalität und Länge des postoperativen Krankenhausaufenthalts.⁵⁸

Aufgrund der trotz chirurgischer Behandlung überaus schlechten Prognose muß auch die Resektion des Pankreas bei malignen Tumoren fast immer als palliative Maßnahme angesehen werden. Da aber Symptome wie Verschluß-ikterus, Obstruktionen und Schmerzen durch eine Resektion beseitigt werden und sich das subjektive Befinden des Patienten rasch bessert, ist sie dennoch die beste Form der Palliation.

5 Patienten und Methode

5.1 Patientenauswahl und Datenerfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse einer retrospektiven Studie zur Einschätzung der Aussagekraft der Standardverfahren der bildgebenden Diagnostik bei der Differentialdiagnose von benignen und malignen Pankreaserkrankungen dargestellt, ergänzt durch die Einführung der Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-markierter Fluordesoxyglukose. Die Auswertung umfaßt zunächst eine Gruppe von 124 Patienten, die innerhalb des Zeitraums von 1990-1996 unter dem Verdacht einer pankreatischen Erkrankung zur Abklärung zur stationären Aufnahme ins Universitätsklinikum der RWTH Aachen kamen. Histologische Auswertungen und speziell die Berechnungen von Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren beziehen sich jedoch nur auf ein Kollektiv von 103 Patienten, bei denen man sich zur chirurgischen Intervention entschied!

Zur einheitlichen Datenerfassung wurde ein Eingabeformular in Access entwickelt, welches ausführliche Angaben zur Patientenidentifikation, Hausarztidentifikation, Zeitdaten, Basisdaten, Anamnese, präoperatives Labor, präoperative Diagnostik, OP-Daten, Histologie, postoperative Daten, postoperative Komplikationen und Daten zur Langzeitbeobachtung enthält. Um die Eingabe in das Formular und die anschließende statistische Auswertung zu vereinfachen, wurden teilweise vorgegebene ausgewählte Formulierungen und Parameter verwandt.

Die der Studie zugehörigen Patienten wurden aus der „Pankreasdatenbank“ der Chirurgie ermittelt. Die zur Auswertung notwendigen Daten wurden dann aus den betreffenden angeforderten Krankenakten des Zentralarchivs entnommen; noch fehlende Daten möglichst ergänzt durch Angaben aus Operationsbüchern der Chirurgischen Klinik und Akten der nuklearmedizinischen Einrichtung (PET-Befunde). Angaben zur Langzeitbeobachtung entstammen

einerseits den Patientenakten, andererseits wurden sie aus der Datenbank des Tumorzentrums Aachen ermittelt. Teilweise konnten die Informationen auch durch schriftliche Anfragen bei den Hausärzten der Patienten herangezogen werden, oder sie basieren auf telefonische Angaben der Patienten selbst oder deren Angehörigen.

Hinsichtlich der Themenstellung der Wertigkeit der Positronenemissionstomographie bei der Pankreasdiagnostik aus der Sicht des Chirurgen, liegt der Schwerpunkt und die hauptsächliche Bemühung bezüglich Vollständigkeit der Daten bei den statistischen Auswertungen im Bereich der präoperativen Diagnostik. Hierbei sind die Untersuchungsergebnisse der Positronenemissionstomographie sowie der Vergleich, insbesondere zu den Werten für Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der bislang eingesetzten Methoden (CT, ERCP, Sonographie, Angiographie und Endosonographie) von speziellem Interesse, ebenso die sich daran anschließenden therapeutischen Verfahren, die Histologie und Langzeitergebnisse.

Die Berechnungen hierzu erfolgen nach folgenden Definitionen:

Sensitivität= Anzahl der Erkrankten, die als krank erkannt werden / Gesamtzahl der Erkrankten

(Maß der Empfindlichkeit eines Tests bzw. Anteil der erkannten Kranken)

Spezifität= Anzahl der Gesunden, die als gesund erkannt werden / Gesamtzahl der Gesunden

(Maß der Gültigkeit bzw. Anteil der erkannten Nichtkranken)

positiver Vorhersagewert= Anzahl der Erkrankten, die als krank erkannt werden / Anzahl der positiven Befunde

(Anteil der wirklich Erkrankten an positiven Befunden)

negativer Vorhersagewert= Anzahl der Gesunden, die als gesund erkannt werden / Anzahl der negativen Befunde

(Anteil der wirklich Nichtkranken an negativen Befunden)

5.2 (¹⁸F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glucose (FDG)

Zusätzlich zur durchgeführten Vordiagnostik zur Beurteilung des Pankreas und Lokalisation unklarer Tumoren wurde bei allen erfaßten Patienten die ¹⁸FDG-Positronenemissionstomographie durchgeführt. Zur Vorbereitung auf die Untersuchung mußten die Patienten eine mindestens 12-stündige Nahrungskarenz einhalten. Lediglich geringe Mengen ungesüßter Flüssigkeit waren in Ausnahmefällen erlaubt. Der aktuelle Blutzuckerwert der Patienten sollte vor der Untersuchung möglichst im Normbereich liegen. Der in der Klinik für Nuklearmedizin der RWTH Aachen verwendete PET-Scanner ist vom Typ ECAT 953/15, CTI-Siemens/Knoxville, Tennessee mit einem axialen Gesichtsfeld von 5,4 cm. Die benötigte FDG wird aus dem Institut für Chemie des Forschungszentrums Jülich bezogen.

Jede Untersuchung besteht aus einer dynamischen und einer statischen Phase. Um eine möglichst genaue Auswertung der Meßdaten zu erreichen, wird vor der eigentlichen Untersuchung ein Transmissionsscan (Germanium-68/Gallium-68-Ring) aufgezeichnet, der über dem gesamten Meßfeld regionale Schwächungskoeffizienten ermittelt. Anschließend werden 150-300 MBq FDG i.v. injiziert und im Bereich der vermuteten Tumorlokalisation die dynamische Messung durchgeführt. Nach 40 Minuten schließen sich die statischen Messungen an drei ausgewählten Gesichtsfeldern an, pro Position für jeweils 15 Minuten. Die Auswertung erfolgt visuell durch qualitativ bewertete FDG-Verteilung im Meßfeldbereich, wobei fokale FDG-Anreicherung als pathologisch eingestuft wird und als Malignitätskriterium dient, während eine diffuse FDG-Verteilung auf eine chronische Pankreatitis hinweist. Neben dieser visuellen Bildanalyse werden die Messungen einer Quantifizierung unterzogen, bei der die FDG-Anreicherungen als „standardized uptake value“ (SUV-Einheiten) - definiert als Verhältnis der radioaktiven Konzentration zur injizierten Aktivität abhängig vom Körpergewicht - angegeben werden. Des weiteren werden die Rate für den FDG-Transport und die metabolische Rate für Glukose nach einer speziellen Methode ermittelt.

6 Ergebnisse

6.1 Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden 124 Patienten erfaßt. Davon sind 37 (29,8%) weiblich und 87 (70,2%) männlich. Der jüngste Patient war 21 Jahre alt, der Älteste 81. Der prozentual größte Teil der Patienten (33,1%) war in einem Alter zwischen 61 und 70 Jahren, davon waren 27 (21,8%) männlichen und 14 (11,3%) weiblichen Geschlechts. Die darauf folgende am häufigsten vertretene Altersgruppe lag im Bereich der 51-60-Jährigen (35 Patienten bzw. 28,2%), sodaß insgesamt 76 (61,3%) der erfaßten Patienten im Alter von 51-70 Jahren waren. Die Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs

Patienten						
Alter	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
<=20	-	-	-	-	-	-
21 - 30	1	0,8	-	-	1	0,8
31 - 40	5	4	2	1,6	7	5,6
41 - 50	15	12,1	3	2,4	18	14,5
51 - 60	25	20,2	10	8,1	35	28,2
61 - 70	27	21,8	14	11,3	41	33,1
71 - 80	14	11,3	7	5,6	21	16,9
81 - 90	-	-	1	0,8	1	0,8
>90	-	-	-	-	-	-
Insgesamt	87	70,2	37	29,8	124	100

Bei der Altersverteilung bezüglich maligner Prozesse (histologische Aufarbeitung der Operationspräparate bzw. Zytologie nach Biopsie bei insgesamt 103 Patienten) wurde ein Malignom ebenfalls am häufigsten bei Patienten in den Altersgruppen der 51-60- und der 61-70-Jährigen diagnostiziert. Von den insgesamt 83 Patienten mit nachgewiesenem Malignom waren 53 (63,8%) männlich und 30 (36,1%) weiblich. Bei drei weiteren Patienten bestand klinisch der dringende Verdacht auf einen malignen Prozeß des Pankreas. Aufgrund des Nachweises von MRSA im Blut bei einem dieser Patienten, HIV-Infektion bzw. wegen des Verdachts auf eine gedeckte Perforation von zwei anderen, konnten diese Patienten nicht operiert werden und es wurden keine histologischen Untersuchungen zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose durchgeführt. Die vollständigen Ergebnisse sind aus Tabelle 8 ersichtlich.

Tabelle 8: Altersverteilung des Patientenkollektivs bei Malignität

Patienten						
Alter	männlich		weiblich		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
<=20	-	-	-	-	-	-
21 -30	-	-	-	-	-	-
31 - 40	1	1,2	-	-	1	1,2
41 - 50	4	4,8	3	3,6	7	8,4
51 - 60	17	20,5	7	8,4	24	28,9
61 -70	21	25,3	14	16,9	35	42,2
71 - 80	10	12	6	7,2	16	19,2
81 - 90	-	-	-	-	-	-
>90	-	-	-	-	-	-
Insgesamt	53	63,8	30	36,1	83	100

Unter den nicht neoplastischen Erkrankungen wurde die Pankreatitis bei 25,8% des Patientenkollektivs (32 Patienten) diagnostiziert und war am häufigsten in den Altersgruppen der 41-50-, 51-60- bzw. 61-70-Jährigen vertreten, wobei vorwiegend Männer (84,4%) betroffen waren. Bei 16 Patien-

ten konnte die Diagnose nach OP histologisch bestätigt werden, bei den 16 anderen Patienten handelte es sich um eine klinische Diagnose.

Tabelle 9: Altersverteilung des Patientenkollektivs bei Pankreatitis

Patienten						
Alter	männlich		weiblich		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
<=20	-	-	-	-	-	-
21 -30	-	-	-	-	-	-
31 - 40	4	12,5	1	3,1	5	15,6
41 - 50	9	28,1	-	-	9	28,1
51 - 60	5	15,6	2	6,3	7	21,9
61 -70	7	21,9	-	-	7	21,9
71 - 80	2	6,3	1	3,1	3	9,4
81 - 90	-	-	1	3,1	1	3,1
>90	-	-	-	-	-	-
Insgesamt	27	84,4	5	15,6	32	100

6.2 Anamnese

Die anamnestischen Angaben waren teilweise nicht eindeutig oder zweifelhaft oder es lagen keine Aussagen über Vorerkrankungen vor. Viele Angaben jedoch, die gute differentialdiagnostische Hinweise lieferten bzw. als typische ätiologische Faktoren für pankreatische Erkrankungen gelten und damit Rückschlüsse auf die Verdachtsdiagnose zulassen, werden kurz zusammengefaßt:

Anamnestisch waren bei 28 Patienten Erkrankungen des Pankreas bekannt. 15 Patienten gaben ein Ulcusleiden (Ulcus ventriculi/duodeni) an, 7 litten unter

gastritischen Beschwerden. Zweimal wurde eine Billroth-I-Operation, einmal eine Billroth-II-Operation angegeben. Bei 3 Patienten war bereits eine Cholezystolithiasis bekannt, bei einem wurde bereits eine Cholezystektomie durchgeführt. Erkrankungen der Leber (meist Hepatitis) wurden von 16 Patienten angegeben. Bei den meisten Patienten lagen auch kardiovaskuläre Erkrankungen vor wie KHK, Hypertonie, Z. n. Herzinfarkt etc.. Ein Patient litt an familiärer Hypercholesterinämie.

42 Patienten waren bei ihrer stationären Aufnahme ikterisch. Bei 40 Patienten, die aber nicht alle dem Patientenkollektiv mit deutlichem Ikterus angehören, wurden Drainageverfahren (PTCD, Pigtail-Katheter, T-Drainage, EPT oder Stent) zur Dekompression angewandt.

Ätiologisch stand Alkoholabusus und Rauchen im Vordergrund. Rauchen allein wurde von 23 (18,5%) Patienten angegeben, regelmäßiger Alkoholgenuß von 10 (8,1%). Für weitere 32 (25,8%) Patienten ließ sich sowohl ein Alkohol- als auch ein Nikotinabusus nachweisen.

Bei 31 Patienten lag bereits präoperativ eine diabetische Stoffwechsellage vor, was bei 27 Patienten als Typ-II-Diabetes und bei einem Patienten als Typ-I-Diabetes schon bekannt war.

6.3 Diagnostik

6.3.1 Laborparameter

In die Auswertung miteinbezogen sind die Pankreasenzyme Amylase und Lipase, die Leberenzyme GPT und GOT, sowie die alkalische Phosphatase, γ -GT, das Gesamtbilirubin und die Werte für Calcium und Leukozyten. Bei den Tumormarkern werden die CEA- und Ca-19-9-Werte untersucht.

Amylase und Lipase wurden sowohl prä- als auch postoperativ bestimmt. Präoperativ war die Amylase bei 21 Patienten erhöht (>120 U/l). Darunter waren 11 Patienten mit (später nachgewiesenem) Malignom. Die Lipasewerte (Referenzbereich 20-160 U/l) waren bei 18 Patienten erniedrigt, bei 39 zum

Teil stark erhöht (5 x >1000 U/l), von denen in 25 Fällen Malignität nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 10: Pankreasenzyme

Amylase U/L	Mittelwert	Min	Max	Median
insgesamt prä-OP	93,6	4	757	66,5
insgesamt post-OP	66,6	4	440	
bei Pankreas-Ca	80,1	6	605	50,5
bei chronischer Pankreatitis	97,5	32	236	85,5

Lipase U/L	Mittelwert	Min	Max	Median
insgesamt prä-OP	196,8	1	1587	97,5
insgesamt post-OP	110,1	3	985	
bei Pankreas-Ca	188,6	3	1587	95
bei chronischer Pankreatitis	121,6	18	453	88,5

Von 120 vorhandenen Werten für das Gesamt-Bilirubin waren präoperativ 49 Werte erhöht (>17 µmol/l), davon in 39 Fällen bei Malignom. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom lag der Mittelwert bei 74,3 µmol/l (3-415 µmol/l), der Median bei 19 µmol/l. Insgesamt lag der Mittelwert für das Gesamt-Bilirubin etwas niedriger bei 55,8 µmol/l (3-415 µmol/l) und einem Median von 13 µmol/l. Bei 44 Patienten war das Gesamt-Bilirubin bis auf 100 µmol/l angestiegen. In 13 Fällen lagen die Werte zwischen 100 und 200 µmol/l, 7 mal

waren sie weiter auf bis zu 300 $\mu\text{mol/l}$, 3 mal darüber hinaus angestiegen. Bei einem Patienten konnte ein Wert über 400 $\mu\text{mol/l}$ nachgewiesen werden. Werte über 200 $\mu\text{mol/l}$ zeigten sich ausschließlich bei Patienten mit Pankreasmalignom sowie bei einem Fall mit Choledochus-Ca.

Postoperative Werte des 1. post-OP-Tages für Amylase und Lipase waren bei 94 bzw. 88 Patienten auszuwerten. Die Amylase war zu diesem Zeitpunkt noch bei 13 Patienten erhöht, die Lipase bei 18 Patienten. Trotz weiterhin erhöhter Werte waren diese nach OP insgesamt deutlich niedriger.

Für die Leberwerte wurde Folgendes ermittelt:

Tabelle 11: Leberwerte

Patienten insgesamt	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
GOT U/L	23,5	3	122	13,5
GPT U/L	39,7	3	253	22
AP U/L	462,5	67	2450	271,5
γ -GT U/L	170,6	8	819	74

Werte bei Pankreas-Ca	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
GOT U/L	26,0	5	101	18
GPT U/L	45,4	3	253	31,5
AP U/L	533,8	67	2450	327,5
γ -GT U/L	188,7	9	811	119,5

Werte bei chronischer Pankreatitis	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
GOT U/L	10,7	3	40	8
GPT U/L	14,9	3	57	10,5
AP U/L	274	70	884	136,5
γ -GT U/L	104	10	655	45

Für die GOT (Referenzwert <15 U/l) konnte bei (histologisch nachgewiesener) chronischer Pankreatitis ein Höchstwert von 40 U/l nachgewiesen werden. Höhere Werte fanden sich nur beim Malignom. Die GPT (Referenzwert <18 U/l) stieg bei einem Patienten mit chronischer Pankreatitis auf 32 U/l, jedoch erst Werte über 69 U/l ergaben sich ausschließlich bei vorliegendem Karzinom.

Höchster ermittelter Wert der alkalischen Phosphatase (Referenzwert <170 U/l) bei chronischer Pankreatitis war 884 U/l. Bei der γ -GT (Referenzwert < 25 U/l) lag er bei 655 U/l. Der absolut höchste ermittelte Wert für die γ -GT von 819 U/l ergab sich bei einem Patienten mit Cholezystolithiasis und erosiver Papillitis.

Erniedrigte Kalziumwerte, wie sie z. B. bei nekrotisierender Pankreatitis auftreten, fanden sich nur bei 7 Patienten, waren jedoch ohne verwertbare Zuordnung zur Erkrankung. Im Bereich von 2,02-2,68 mmol/l und einem

Mittelwert von 2,36 mmol/l lag fast jeder Kalziumwert in der Norm (Referenzbereich 2,15-2,75 mmol/l).

Die Leukozytenzahlen (Referenzbereich 4,0-9,0 Giga/l) bewegten sich im Bereich von 2,0-18,7 Giga/l mit einem Mittelwert von 8,1 Giga/l. Erhöhte Leukozytenzahlen traten annähernd gleich häufig bei chronischer Pankreatitis bzw. benignen pankreatischen Erkrankungen wie auch beim Pankreas-malignom auf, und erlangten insgesamt gesehen als Hinweis auf eine Neoplasie kaum Bedeutung.

Die Bestimmung der Tumormarker CA 19-9 (Referenzbereich < 37 KU/ml) zusammen mit CEA (Referenzbereich < 5 µg/l, Raucher < 10 µg/l) ergab teilweise deutliche Hinweise auf einen malignen Prozeß. CA 19-9 lag zwischen 1 und 62885 KU/l, CEA erreichte Werte von 0,9 bis 1480 µg/l. Die Durchschnittswerte insgesamt waren für CA 19-9 2502,74 KU/l und für CEA 21,45 µg/l. Der Median lag bei 189 KU/l bzw. 3,1 µg/l. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der Werte, wie sie bei Patienten mit Pankreaskarzinom und bei chronischer Pankreatitis vorlagen:

Tabelle 12: Tumormarker

	CA 19-9 bei Pankreas-Ca (KU/l)	CEA bei Pankreas-Ca (µg/l)	CA 19-9 bei chronischer Pankreatitis (KU/l)	CEA bei chronischer Pankreatitis (µg/l)
Minimum	1	1	1	1,4
Maximum	62885	1480	1037	7,5
Mittelwert	3569,4	30,7	189,7	3,7
Median	419,1	3,25	15,45	3,6

5 Patienten von 18, bei denen sich ein Malignom nicht bestätigen konnte, zeigten erhöhte CA 19-9-Werte. Hierbei ergab sich z. B. bei einem Patienten mit chronischer Pankreatitis ein Wert von 1037 KU/l als Höchstwert ohne Malignomnachweis. Bei 37 Patienten lagen die CA 19-9-Werte im Normbereich, obwohl in 14 Fällen dieser Patienten ein Malignom nachgewiesen werden konnte, die in 3 Fällen aber kein Pankreaskarzinom, sondern Lymphome bzw. ein Leiomyosarkom darstellten. Mit einer Ausnahme war bei normalem Wert von CA 19-9 auch der CEA-Wert nicht erhöht. Über der Norm liegende CEA-Werte gingen regelmäßig einher mit hohem CA 19-9 (auch hierbei mit nur einer Ausnahme).

6.3.2 Bildgebung

6.3.2.1 Sonographie

Bei der Sonographie konnten 121 der insgesamt 124 Befunde ausgewertet werden.

In 70 Fällen waren tumoröse Veränderungen erkennbar. Dabei wurde bei 7 Patienten dieses als Karzinom diagnostiziert und dabei 4 mal als Pankreas-NPL, bei 3 Patienten als Pankreaskopfkarzinom beschrieben. Raumforderungen wurden in 34 Fällen genannt. Bei 17 Patienten waren diese Raumforderungen als im Pankreaskopf lokalisiert beschrieben, 9 mal als echoarm. Jeweils 4 mal stellten sich solche Raumforderungen im Pankreaskorpus- und Pankreasschwanz dar. In 29 Fällen wurden die Veränderungen am Pankreas lediglich als Pankreaskopftumor bezeichnet. Insgesamt 59 mal waren diese beschriebenen tumorösen Veränderungen laut Histologie durch ein Pankreas-NPL bedingt.

Desweiteren wurden zystische Raumforderungen bei 3 Patienten als Pankreaspseudozysten beschrieben, und 2 mal wurde die Diagnose chronische Pankreatitis gestellt, was sich auch bestätigte. Bei 17 Patienten war das Pankreas insgesamt durch seine Inhomogenität auffällig, wobei in 6 Fällen ein Karzinom vorlag. Bei 15 weiteren Fällen konnte das Pankreas aufgrund schlechter Schallbedingungen nicht ausreichend beurteilt werden, und teil-

weise kam es auch gar nicht zur Darstellung. Bei nur 5 Patienten war die Sonographie des Pankreas gänzlich unauffällig. Daneben wurden 9 Befunde beschrieben, die teilweise nicht direkt das Pankreas betrafen, wie Cholezystolithiasis, Erweiterung des Ductus choledochus, intrahepatische Stauung, Pankreaslipomatosis sowie V. a. Choledochozele, was bei den oben genannten Befunden oft noch zusätzlich beschrieben wurde.

Bei 61 Patienten wurden Aussagen zu Lymphknoten- oder Lebermetastasen gemacht. Entsprechend auffällige Lymphknoten wurden in 8 Befunden beschrieben, was in 4 Fällen auch histologisch bestätigt wurde. Bei 2 Patienten mit Lymphknotenmetastasen wurden zusätzlich auch Lebermetastasen gesehen. Bei weiteren 14 Patienten stellten sich Leberfiliae ohne auffällige Lymphknotenbefunde dar. Insgesamt 12 der beschriebenen Lebermetastasen konnten bestätigt werden. Bei den übrigen 39 Patienten wurde keine Metastasierung in Lymphknoten oder Leber beschrieben, wobei dennoch histologisch in 17 Fällen ein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden konnte.

6.3.2.2 Computertomographie

Computertomographische Auswertungen liegen für 119 Patienten vor.

Der hochgradige Verdacht auf einen malignen Prozeß wurde bei 60 Patienten geäußert. Dabei wurde in 52 Fällen ein Pankreaskopfkarzinom vermutet, je 3 mal war das Karzinom im Pankreasschwanz bzw. Korpus lokalisiert. Einmal war das vollständige Pankreas betroffen und in einem Fall diagnostizierte man ein distales Choledochus-Karzinom. Zusätzlich ebenfalls suspekte malignomverdächtige Befunde als Tumor und Raumforderung beschrieben, und hauptsächlich im Pankreaskopf lokalisiert, lagen bei weiteren 24 Patienten vor. Insgesamt konnten durch die Histologie bei 68 Patienten (80,9%) malignes Wachstum bestätigt werden.

Als Zeichen einer chronischen Pankreatitis wurden bei einem Patienten Verkalkungen im Pankreaskopf, bei 7 anderen Patienten Pankreaspseudozysten dargestellt, und auch in 9 weiteren Fällen sprachen die CT-Bilder eher für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis. Hier wurde jedoch in fünf

Fällen durch die histologischen Untersuchungen das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms diagnostiziert.

In 2 Fällen konnte lediglich eine Hypodensität des Pankreas beschrieben werden. Insgesamt unauffällig waren 16 CT-Befunde.

Desweiteren wurden viele zusätzliche Informationen gegeben über Infiltrationsausmaß, Thrombosierungen von großen Gefäßen oder Obstruktionen des Gangsystems. Gefäßkompressionen-und Infiltrationen der Oberbauchgefäße zeigten sich bei 17 Patienten, darunter 3 komplette Pfortaderverschlüsse. Thrombosen-oder Teilthrombosen waren bei 4 Patienten sichtbar. Zeichen ausgedehnterer peripankreatischer Tumordinfiltrationen lagen bei 5 weiteren Patienten vor. Eine Dilatation der Pankreasgänge fand sich bei 7 Patienten, eine Papillitis stenosans in einem Fall. Stenotische Veränderungen des Ductus choledochus wurden bei 5 Patienten beschrieben.

Aussagen über Metastasen in Lymphknoten oder Leber fanden sich nur in 48 CT-Befunden. Dabei wurden bei 10 Patienten Lebermetastasen vermutet und bei 11 Patienten Lymphknotenmetastasen, was auch in 4 Fällen bezüglich Lebermetastasen und 7 Fällen LK-Metastasen mit den histologischen Ergebnissen Übereinstimmung fand. In den übrigen CT-Aufnahmen waren keine Metastasen sichtbar.

6.3.2.3 ERCP

Insgesamt konnten 104 ERCP-Ergebnisse ausgewertet werden.

Es erwiesen sich 45 Befunde als hochgradig malignomverdächtig. Dazu kamen bei 10 Patienten auffällige suspekten tumoröse Veränderungen und Raumforderungen, die eine Abklärung verlangten. Bei 18 Patienten ergab die ERCP-Untersuchung die Diagnose einer chronischen Pankreatitis. In einem Fall wurde ein extrapankreatischer Tumor entdeckt. Ein weiterer Befund beschreibt ein Pankreasdivisum. Bei weiteren 19 Patienten wurden vornehmlich Veränderungen, wie Einengung des Duodenums, Papillendivertikel, Stenosen und Dilatationen des Pankreas-und Gallengangsystems beschrieben. Darunter wurde eine Papillotomie dokumentiert. In zehn Fällen war die ERCP ohne pathologischen Befund.

Während der Untersuchungen wurde bei 15 Patienten Biopsiematerial entnommen. Die Zytologie zeigte dabei 6 positive (korrekte) Ergebnisse. Insgesamt konnten 42 (76,4 %) der 55 malignomverdächtigen Befunde post-OP histologisch bestätigt werden. Beim Vergleich der Befunde mit V. a. chronische Pankreatitis lag laut Histologie bei 6 der 18 Fälle ein Karzinom vor.

6.3.2.4 Angiographie

69 Angiographiebefunde lagen zur Auswertung vor.

Gefäßverschlüsse, Tumorinfiltrationen und Gefäßummauerungen durch ein Malignom waren in 18 Fällen zu beobachten, was auch in 15 Fällen die histologischen Untersuchungen bestätigten. Zusätzlich wurden in weiteren 5 Befunden auffällige Gefäßeinengungen beschrieben, die, wie die Histologie ergab, in vier Fällen durch malignes Wachstum bedingt waren.

In 2 Fällen mit nachgewiesenem Pankreas-NPL erschien angiographisch ein Tumor als sehr unwahrscheinlich. Bei einem Patienten lag eine Milzvenenthrombose vor, bei einem anderen gab es Hinweise auf eine stattgefundene Thrombosierung der V. mesenterica superior. Drei weitere Befunde ergaben pathologische Gefäße im rechten Leberlappen, Arteriosklerose der infrarenalen Aorta, sowie eine Mehrspeicherung im Pankreaskopf, was auch nachweislich durch ein Pankreaskarzinom bedingt war. Bei 2 Patienten konnten die Gefäße der Pankreasregion nicht beurteilt werden. 37 der durchgeführten Angiographien zeigten einen Normalbefund, wobei dennoch in 23 Fällen histologisch ein Pankreaskarzinom, sowie einmal jeweils ein Papillenkarzinom, ein Choledochuskarzinom und ein Lymphom im Pankreaskorpusbereich nachgewiesen wurde.

Die Beurteilung des Versorgungstyps, auf den in 53 Befunden eingegangen wurde, ergab bei 40 Patienten einen Normalversorgungstyp. In 13 Fällen zeigten sich Normalvarianten.

6.3.2.5 Endosonographie

Bei 29 Patienten lagen Endosonographiebefunde vor.

In zwei Fällen wurde eine Pankreatitis vermutet. Zehnmals lautete die Diagnose Malignom, wobei auch in einem Fall verdächtige Lymphknoten abgegrenzt werden konnten. Bei zwölf weiteren Patienten waren subtile Raumforderungen sichtbar. Die Lokalisation dieser ebenfalls malignitätsverdächtigen Massen war in den meisten Fällen der Pankreaskopf (11x). Eine dieser Raumforderungen wurde als zwischen Pankreaskorpus und Magenhinterwand gelegen beschrieben, was sich auch als Lymphom im Pankreaskorpusbereich ergab. Insgesamt konnten 14 der 22 malignitätsverdächtigen Befunde histologisch bestätigt werden. Auch die Diagnosestellung der beiden Pankreatitisfälle ergab sich als korrekt.

Bei einem weiteren Patienten kam eine Pfortaderthrombose im Pankreaskopfbereich zur Darstellung. In einem Fall konnte die Untersuchung nicht beurteilt und wegen Enge des Pylorus bei 2 Patienten nicht durchgeführt werden. Ein Zenker-Divertikel machte die Untersuchung in einem dritten Fall unmöglich.

6.3.2.6 PET

Die Befunde der Positronenemissionstomographie lagen vollständig vor. Bei 86 Patienten (69,4% des Gesamtkollektivs) zeigte sich ein pathologisch gesteigerter Glukosestoffwechsel in für maligne Tumoren typischer Art und Weise, was in 3 weiteren Fällen als nicht eindeutig, aber dennoch als verdächtig gewertet wurde. Die FDG-Anreicherung wurde überwiegend im Pankreaskopfbereich nachgewiesen.

Bei 10 Patienten sprach die FDG-Verteilung eher für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis. Aufgrund eines manifesten Diabetes mellitus war die Beurteilung 3-er Befunde nicht möglich. Bei 22 Patienten zeigte sich keine pathologische Erhöhung des Glukosestoffwechsels, und das Pankreas war somit unauffällig.

Bei 109 Patienten lagen Aussagen zu Metastasen vor. Metastasenverdächtige Lymphknoten wurden bei 45 Patienten beschrieben, die auch bei 27 Patienten (60%) histologische Bestätigung erhielten. 9 mal wurden gleichzeitig Lebermetastasen nachgewiesen. Noch in 6 weiteren Fällen waren Leberfiliae vorhanden, hier jedoch ohne einen Hinweis auf Lymphknotenmetastasen. Bei

einem Patienten mit unauffälligem Pankreasbefund wurde ein hepatischer Primärtumor vermutet, der sich auch bestätigte. 54 PET-Befunde gaben keinen Anhalt für Metastasen.

Im Vergleich mit der Histologie zeigten 70 karzinomverdächtige PET-Befunde (83,3%) richtig positive Ergebnisse. 8 mal sprachen die PET-Bilder für ein Malignom, ohne daß sich dies histologisch bestätigen ließ und die Diagnose dann in 7 Fällen „chronische Pankreatitis“ lautete sowie einmal erosive Papillitis. In 8 Fällen lag kein Histologie vor.

Bei den Patienten mit Pankreatitisverdacht, ergab die Histologie bei einem einen malignen Befund. Bis auf einen Befund, der eine Cholezystitis ergab, stimmte ansonsten die PET-Diagnose „chronische Pankreatitis“ mit der Histologie überein. Auch hier fehlte in vier Fällen ein histologischer Befund zum Vergleich.

In 6 von 22 Fällen lag bei unauffälligem PET-Befund ein Pankreaskarzinom vor. Bei 3 dieser Patienten handelte es sich um ein Frühkarzinom. Die übrigen Pankreaskarzinome im Stadium 1 oder 2 wurden aber korrekt erkannt. Bei einem dieser Patienten mit unauffälligem Befund wurde eine Bauchwandmetastase entdeckt, deren histologisches Bild am ehesten einem undifferenzierten Pankreaskarzinom entsprach, was letztendlich aber nicht mit absoluter Sicherheit bestätigt werden konnte. Sechs mal ergab sich eine chronische Pankreatitis, einmal eine Pseudozyste. In 9 Fällen lag keine Histologie vor.

6.3.2.7 Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren

Zur Einschätzung der Wertigkeit der einzelnen bildgebenden Techniken, zeigt die folgende Tabelle eine Übersicht von Sensitivität und Spezifität der angewandten Methoden in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms sowie ihren positiven und negativen Vorhersagewert. Die Berechnungen basieren auf den Ergebnissen der präoperativen diagnostischen Verfahren, die bei den 103 operativ versorgten Patienten mit zusätzlich vorliegendem Histologiebefund, durchgeführt wurden.

Tabelle 13: Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren bei der Diagnose des Pankreaskarzinoms

Bildgebung	Sensitivität	Spezifität	positiver Vorhersagewert	negativer Vorhersagewert
ERCP	66%	71%	76%	47%
Sono	71%	73%	71%	49%
Angio	35%	83%	83%	23%
CT	82%	58%	82%	58%
Endosono	80%	25%	73%	50%
PET	84%	65%	84%	65%

6.3.2.8 Ergebnisse von ERCP, CT und PET im Vergleich

Die vergleichende Gegenüberstellung der diagnostischen Ergebnisse von ERCP, CT und PET, wobei mindestens einer dieser Methoden zur Histologie Abweichungen zeigt (Tabelle13), ergibt eine weite Streuung der verschiedenen Ergebnisse, ohne daß Häufigkeiten auffallen oder Zusammenhänge ersichtlich werden, die zur falschen Diagnose führten.

Tabelle 14 : Vergleichende Ergebnisse von ERCP, CT und PET bei Abweichung zur histologisch gesicherten Diagnose

Nr.	ERCP	CT	PET	Histologie
1	Tumorverdacht	Pseudozyste	Pankreatitis	Cholezystitis
2	Karzinom	unauffällig	Karzinom	Papillitis
3	Tumorverdacht	Karzinom	unauffällig	Pankreatitis
4	Tumorverdacht	unauffällig	Karzinom	Pankreatitis
5	Pankreatitis	Pankreatitis	Karzinom	Pankreatitis
6	Pankreasdevisum	Tumorverdacht	unauffällig	Pankreatitis
7	Karzinom	Karzinom	Karzinom	Pankreatitis
8	Karzinom	Karzinom	Beurteilung nicht möglich	Pankreatitis
9	Karzinom	Karzinom	unauffällig	Pankreatitis
10	Tumorverdacht	Pankreatitis	Karzinom	Pankreatitis
11	Pankreatitis	Tumorverdacht	Pankreatitis	Pankreatitis
12	Pankreatitis	Karzinom	unauffällig	Pankreatitis
13	-	Tumorverdacht	Karzinom	Pankreatitis
14	-	Tumorverdacht	Karzinom	Pankreatitis
15	Pankreatitis	Pankreatitis	Karzinom	Pankreatitis
16	Karzinom	unauffällig	Karzinom	Karzinom
17	Pankreatitis	Tumorverdacht	Karzinom	Karzinom

Nr.	ERCP	CT	PET	Histologie
18	Gangstenose	Karzinom	unauffällig	Karzinom
19	Karzinom	Pankreatitis	Karzinom	Karzinom
20	unauffällig	Karzinom	Karzinom	Karzinom
21	Karzinom	unauffällig	Karzinom	Karzinom
22	-	unauffällig	Karzinom	Karzinom
23	-	unauffällig	unsicher	Karzinom
24	Karzinom	Karzinom	Pankreatitis	Karzinom
25	Tumorverdacht	Karzinom	unauffällig	Karzinom
26	parapapilläres Divertikel	Karzinom	Karzinom	Karzinom
27	Gangstenose	unauffällig	Karzinom	Karzinom
28	unauffällig	Pankreatitis	Karzinom	Karzinom
29	Gangstenose	Pankreatitis	Karzinom	Karzinom
30	Pankreatitis	Karzinom	Karzinom	Karzinom
31	Pankreatitis	Tumorverdacht	unsicher	Karzinom
32	Pankreatitis	Tumorverdacht	unsicher	Karzinom
33	Karzinom	Pankreatitis	Karzinom	Karzinom
34	Pankreatitis	Karzinom	Karzinom	Karzinom
35	unauffällig	unauffällig	Karzinom	Karzinom
36	Karzinom	unauffällig	Karzinom	Karzinom
37	Pankreatitis	Karzinom	Karzinom	Karzinom
38	Tumorverdacht	Hypodensität	unauffällig	Karzinom
39	Karzinom	Karzinom	unauffällig	Karzinom
40	unauffällig	Karzinom	unauffällig	Karzinom
41	Karzinom	Karzinom	unauffällig	Karzinom
42	unauffällig	Karzinom	Karzinom	Karzinom
43	-	Pankreatitis	unauffällig	Karzinom
44	Karzinom	Karzinom	Pankreatitis	Karzinom

Die 3 Methoden ERCP, CT und PET identifizieren v. a. tumoröse bzw. malignomverdächtige Veränderungen des Pankreas. Eine Pankreatitis wird

häufig in allen 3 Verfahren als Tumor/Malignom fehldiagnostiziert. Jedoch wurde in 6 Fällen bei ERCP und 5 Fällen durch computertomographische Darstellung bei nachgewiesenem Karzinom eine Pankreatitis vermutet und das Malignom nicht erkannt. Mittels PET wurde bei 2 Fällen mit Tumor eine Pankreatitis beschrieben. Bei all diesen Patienten ergaben sich aber mindestens bei einer dieser Methoden Hinweise für ein Karzinom des Pankreas.

Trotz malignem histologischem Befund war das ERCP-Ergebnis bei 8 Patienten unauffällig, im CT und PET jeweils 7 mal. In 2 Fällen wurde das Karzinom weder von ERCP noch von CT, sondern nur durch PET erkannt. Hier wurde jedoch in beiden Fällen durch die Sonographie ein Pankreastumor diagnostiziert.

6.4 Chirurgische Therapie

6.4.1 Operationsverfahren und Verlauf

Insgesamt wurden 103 Operationsverläufe ausgewertet. Bei 42 Patienten (40,8%) wurde in kurativer Absicht reseziert, in 58 Fällen (56,3%) wurde palliativ verfahren. Dreimal war die Einschätzung unsicher. Die häufigste Operationsindikation war der dringende Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, gefolgt von chronischer Pankreatitis. Trotz Operationsindikation wurde bei 3 weiteren Patienten keine Operation durchgeführt, begründet durch den Nachweis von MRSA in der Blutkultur, positivem HIV-Nachweis bzw. aufgrund hochgradigem Verdachts auf eine gedeckte Perforation bei schlechtem Allgemeinzustand.

Patienten, die sich einer Operation unterzogen lagen im Schnitt 27,6 Tage (7-90) auf der chirurgischen Abteilung. Bei Diagnose eines Karzinoms lag der Aufenthalt im Mittel bei 26,7 Tagen (7-90), bei benignen Erkrankungen bei 22,8 Tagen (10-49) durchschnittlich. Bei den am häufigsten durchgeführten Operationsverfahren war der Krankenhausaufenthalt bei der partiellen Duodenopankreatektomie im Mittel bei 31,4 Tage (15-44), bei Exploration 22,6 Tage (21-33) sowie bei Durchführung einer Biliodigestiven Anastomose bei 28,1 Tage (16-90) lang.

Die folgende Tabelle schafft eine Übersicht der angewandten Operationsverfahren mit der Einschätzung der Operateure bezüglich Resektions- und Palliativoperation.

Tabelle 15: Übersicht der Operationsverfahren

Einschätzung der angewandten Operationsverfahren				
		kurativ	palliativ	unsicher
OP	n	n	n	n
Biliodig. Anastomose u./o. GE	41		41	
Cholezystektomie	2	2		
explorative Laparotomie	14		13	1
Pankreato-/kreatikojejunostomie	2	2		
totale o. part. Pankreasresektion	39	33	4	2
Papillenexcision	2	2		
Restpankreatektomie	1	1		
Revision Retroperitoneum	1	1		
Zystojejunostomie	1	1		
Insgesamt	103	42	58	3

Bei 20 der durchgeführten Duodenopankreatektomien wurde der Magen zu 2/3 reseziert, 11 mal wurde hier pyloruserhaltend operiert. In einem Fall wurde gastrektomiert. Bei 4 dieser nach Whipple operierten Patienten mußte am Pankreas, viermal am Ductus choledochus und einmal am Jejunum nachreseziert werden. Ebenfalls nach einer totalen Duodenopankreatektomie und drei biliodigestiven Anastomosen war eine Nachresektion am Absetzungsrand notwendig.

Während 7 Operationen erfolgte eine Plexus coeliacus-Blockade, einmal bei einer Whipple-OP und einer biliodigestiven Anastomosenanlage, 5 mal bei Exploration.

12 Patienten wurden intraoperativ bestrahlt, wovon sich 7 Patienten einer palliativen Operation unterzogen, 3 Patienten in kurativer Absicht behandelt wurden und in zwei Fällen die Einschätzung des operativen Eingriffs unsicher war.

Zeitlich lagen die Operationen insgesamt in einem Rahmen von 45 Minuten bis zu maximal 10 Stunden mit einem mittleren Bedarf von 2,3 Erythrozytenkonzentraten und durchschnittlich 1,5 Fresh Frozen Plasma.

Bei Palliativoperationen wurde zwischen 1,5 und 8,75 Stunden operiert, im Mittel 4,69 Stunden bzw. ca. 4 h 40 min. Die Patienten benötigten während des Eingriffs bis zu 5 Erythrozytenkonzentrate. Der mittlere EK-Bedarf lag bei 1,9 (990 ml). Fresh Frozen Plasma mußte bis zu 7 mal während einer OP gegeben werden, im Mittel 1,5.

Die zeitliche Dauer der kurativen Eingriffe reichte von 0,75 bis zu 10 Stunden mit einer mittleren Operationsdauer von 6,6 Stunden oder ca. 6 h 40 min. Dabei erhielten die Patienten bis zu 12 Erythrozytenkonzentrate (im Durchschnitt 2,8). Fresh Frozen Plasma wurde maximal 11 mal zugegeben, im Mittel waren 2,1 FFP notwendig.

Bei 42 Patienten traten intraoperativ hypotone Phasen von weniger als 100 mmHg auf. Ein Patient zeigte solche starken auffälligen negativen Blutdruckschwankungen bis zu 4 mal. Jedoch in keinem Fall mußte eine Operation abgebrochen werden, jeder Eingriff konnte regelrecht zu Ende geführt werden.

6.4.2 Intensivüberwachung und postoperative Phase

Die Liegedauer auf der Intensivstation postoperativ variierte insgesamt zwischen 0 und 27 Tagen und lag durchschnittlich bei 3,6 Tagen. Kurativ Operierte mußten im Mittel 3,9 Tage intensiv überwacht werden, maximal 14 Tage. Der Median lag hier bei 3 Tagen. Nach Palliativoperationen verbrachten die Patienten im Durchschnitt 3,4 Tage und einem Median von 2 Tagen, maximal jedoch 27 Tage unter intensiver Überwachung. Bei Diagnose einer chronischen Pankreatitis waren es durchschnittlich 3,2 Tage, die die Patienten

auf der Intensivstation verbrachten, beim Pankreaskarzinom waren es im Mittel 3,5 Tage.

Der Kostaufbau konnte im Mittel nach 5 Tagen regelrecht begonnen werden. Durch verschiedenartige Komplikationen mußte der Kostaufbau jedoch bei einigen Patienten hinausgezögert werden, maximal bis zu 24 Tage postoperativ. Eine normale Darmperistaltik/Motilität mit Stuhlgang stellte sich im Mittel nach 4,5 Tagen postoperativ ein. Als längste Zeitspanne wurden 12 Tage bis zur normalisierten Darmentleerung dokumentiert.

Bezüglich der Blutzuckerwerte war auffällig daß neben den bekannten Diabetikern bei 6 weiteren Patienten aufgrund einer sich postoperativ eingestellten diabetischen Stoffwechsellage Insulin verabreicht werden mußte.

6.4.3 Komplikationen

26 (25,2%) der 103 Operationen verliefen postoperativ vollkommen komplikationslos. Die zahlenmäßig höchste Komplikationsrate war bei den (auch am häufigsten durchgeführten) Operationen nach Whipple und der biliodigestiven Anastomose zu verzeichnen. Bei 16 (48,5%) von 33 Whipple-Operationen wurden Komplikationen im postoperativen Verlauf beschrieben, ebenfalls nach 19 (50%) von 38 durchgeführten biliodigestiven Anastomosen. Auffällig war auch eine erhöhte Komplikationsrate nach Operationen mit intraoperativer Bestrahlung, was nach 5 (41,7%) von insgesamt 12 Operationen mit IORT deutlich wurde. Die aufgetretenen Komplikationen waren im Allgemeinen beherrschbar; nur zwei Patienten verstarben nach der Operation während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation, entsprechend einer operativen Mortalität von 1,9%.

Die Beobachtung der Komplikationen insgesamt ergibt Folgendes:

Bei 5 Patienten traten Zeichen einer Nachblutung auf, die entsprechend durch Relaparotomie gestillt wurde, was zweimal nach einer Operation nach Whipple und je einmal nach einer Revision des Retroperitoneums bzw. nach einer Biliodigestiven Anastomose notwendig wurde. In einem Fall nach partieller Duodenopankreatektomie mußte eine Hämatomausräumung durchgeführt werden.

Die häufigste Komplikation stellte eine passagere Magenatonie bzw. Magenentleerungsstörung und protrahiertes Erbrechen mit nachfolgend verzögertem Kostaufbau dar, was bei 11 Patienten (in 5 Fällen nach Whipple-OP, 5 mal nach Biliodigestiver Anastomose und einmal nach Exploration) auftrat.

In 3 Fällen kam es zu Wundheilungsstörungen, bei denen einmal eine Wundrevision notwendig wurde. Auch aufgrund eines Gallelecks mußte bei einem Patienten revidiert werden. Des weiteren wurde ein suphepatischer Abzeß drainiert. 3 weitere Patienten erkrankten postoperativ an einer Pneumonie, bei einem entwickelte sich eine eitrige Pleuritis. Bei einem Patienten kam es zu einem pankreatischen Schub, ein anderer litt postoperativ an einer noch eher diskreten Pankreatitis. In zwei Fällen entwickelte sich eine Pankreasfistel.

Weitere zu nennende Komplikationen waren hohes Fieber, Aszites, schlechte BGA, auffällig erhöhte Bilirubinwerte, schlechte Bilanz bzw. Harnverhalt, der jedoch durch Katheterisierung beseitigt werden konnte.

Nach einer Exploration bei fortgeschrittenem Pankreaskopfkarcinom mit Peritonealkarzinose drainierte der Jejunio-Katheter über die Magensonde. Im weiteren postoperativen Verlauf trat ein Verschlußikterus auf, und es entwickelte sich ein manifester Ileus. Ein weiterer sehr schwerer Verlauf zeigte sich bei Zustand nach Whipple -Operation, wo es zunächst zu einer Anastomositis kam und eine zusätzliche Magenatonie und eine Pyelonephritis mit septischem Schub den Zustand des Patienten verschlechterte.

Nach einer anderen Operation nach Whipple (kurativ) trat eine Choledochusnekrose auf, die zur Relaparotomie mit Entfernung des nekrotischen Gewebes zwang. Nachfolgend kam es bei diesem Patienten zu einer Sepsis mit Todesfolge. Ein anderer Patient, der auf der Intensivstation durch Herzkreislaufstillstand verstarb, war zuvor wegen einer Blutung nach einem Palliativeingriff (biliodigestiven Anastomose) revidiert worden und entwickelte eine Lungenembolie, die zum Herzversagen führte.

6.5 Histologische Ergebnisse

Insgesamt wurden von 103 Patienten Gewebeproben bzw. Operationspräparate histologisch aufarbeitet. Die Untersuchungen ergaben in 83 Fällen Malignität. Bei 20 Patienten konnte kein malignes Wachstum nachgewiesen werden.

In 76 Fällen (91,5%) lag ein Adenokarzinom des Pankreas vor. Davon war der Großteil im Pankreaskopf lokalisiert, viermal war der Pankreasschwanz betroffen, 9 mal lag das Malignom mehr im Korpusbereich, teilweise auf den Pankreaskopf übergreifend. Einmal wurde ein Papillenkarzinom beschrieben, zweimal ein distales Choledochuskarzinom. Bei vier Patienten schien das Pankreas selbst nicht in den malignen Prozeß miteinbezogen zu sein. Dabei handelte es sich um ein pankreasnahes Lymphom, ein Leiomyosarkom bzw. ein Liposarkom des Retroperitoneums und den fraglichen Befund eines undifferenzierten Adenokarzinoms der linken Rektusscheide, anscheinend vom Pankreas ausgehend. Während das Pankreas bei einem Patienten palpatorisch unauffällig war, konnte bei demselben jedoch ein Leberzellkarzinom diagnostiziert werden.

Bei 16 Patienten wurde postoperativ eine chronische Pankreatitis diagnostiziert, zweimal lag eine Cholezystolithiasis vor. Bei einem Patienten zeigte sich eine Papillitis stenosans. In einem Fall ergab die CT-gesteuerte Biopsie ebenfalls die Diagnose einer Pankreatitis.

In der Grading-Klassifikation zeigten von allen Malignompatienten 7 ein G1-Stadium. Bei 46 Patienten wurde das Malignom als G2- und bei zweien als G2-3 eingestuft. In 23 Fällen handelte es sich um ein G3- und einmal um ein G4-Stadium. Achtmal war das Grading unbekannt.

Tabelle 16: Grading beim Pankreaskarzinom

Grading	Pankreaskarzinom
G1	6
G2	43
G3	21
G4	1

(5 x keine Angaben zum Grading bei Pankreaskarzinom.)

Auf die TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms fiel folgende Aufteilung:

Tabelle 17: Stadiumeinteilung beim Pankreaskarzinom

Stadium	Pankreaskarzinom
I	13
II	10
III	19
IV	34
Insgesamt	76

Das Papillenkarcinom (als kein eigentliches Pankreaskarzinom gewertet,) wurde nach der TNM-Klassifikation des Papillenkarcinoms als Stadium 3: T1 N1 M0 klassifiziert.

Die Suche nach Lymphknotenmetastasen ergab in 53 Fällen ein positives Ergebnis. Mit den Operationspräparaten kamen bis zu 27 entfernte, als suspekt befundene Lymphknoten zur histologischen Untersuchung. Die aus den Krankenakten zu entnehmende dokumentierte höchste Anzahl an

befallenen Lymphknoten, ergab in einem Fall von 13 entfernten Lymphknoten 10 positive Ergebnisse. Fernmetastasen (neben Lymphknoten- auch 16 Lebermetastasen) wurden bei 34 Patienten gefunden.

6.6 Überlebenszeiten

Bei 94 Patienten (75,8%) war es möglich das Schicksal des Einzelnen bezüglich der Überlebenszeit zwischen dem Aufenthalt in der chirurgischen Klinik und eventueller Operation bis zum 31. Mai 1998 nachzuvollziehen.

Von diesen 94 Patienten lebten bis zum Abschluß der Datenaufnahme noch 24. Die mittlere Überlebenszeit dieser „noch lebenden“ Patientengruppe lag bei (mindestens) 49 Monaten (23-85 Monate) oder 4 Jahren und ein Monat. Darunter waren neben 18 Patienten mit chronischer Pankreatitis (hierbei 9 mal als klinische Diagnose ohne Operation) auch 3 Patienten mit nachgewiesenem Pankreaskarzinom in den Stadien 1,2 und 4. Diese 3 Karzinompatienten überlebten mindestens 65, 41 bzw. 32 Monate.

Bei der Mittelung aller „verfügbaren“ ermittelten Überlebenszeiten von Patienten mit chronischer Pankreatitis ergibt sich ebenfalls ein Durchschnitt von 49 Monaten (21-85 Monate) und somit ebenfalls etwa 4 Jahre. Der Median liegt hier bei 40 Monaten. Mit nur 8,2 Monaten (0-81 Monate) durchschnittlich und einem Median von 5 Monaten lebten Patienten nach Diagnosestellung eines Pankreaskarzinom deutlich kürzer. Dabei überlebten resezierte Patienten mit Pankreaskarzinom durchschnittlich ca. 8 Monate (3-15 Monate). Der Median lag hier bei 6,5 Monaten. Nach Palliativoperationen bei Pankreaskarzinom ergab sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 8,5 Monaten (3-81 Monate), jedoch einem Median von nur 5 Monaten.

7 Diskussion

7.1 Bisherige Studienergebnisse zur Rolle der PET in der Pankreasdiagnostik

Pat Price sieht in der hohen Sensivität und Spezifität der PET-Methode (meistens angewandt mit ^{18}F FDG) die größte Stärke dieser Technik in der Onkologie, wobei laut *Price* besonders Nuklearmediziner hier eine große Zukunft sähen und Erfahrungen in der Bildgebung von Tumoren mittels PET meist in nuklearmedizinischer Literatur beschrieben würden. Onkologen seien noch etwas zurückhaltender. Der Grund dafür solle einerseits darin liegen, daß nur wenige Onkologen ein ausreichendes Wissen und Zugang zum Bereich der PET-Anwendung besitzen, obwohl es andererseits hier in den letzten 5-10 Jahren zu einer regelrechten Explosion gekommen ist. An der RWTH Aachen zeigen die Erfahrungen mit der PET-Anwendung seit 1990 hier eine deutlich positive Entwicklung. Onkologen, auch international, seien durchaus an der FDG-PET Methode (beispielsweise beim Tumorstaging oder zur Therapiekontrolle) interessiert, was sich durch eine gute interaktive Zusammenarbeit mit der Nuklearmedizin äußere.⁵⁹ Aber auch nach *Price* scheint PET ein vielversprechendes Mittel zu sein, das in Zukunft eine Brücke zwischen grundlegenden biologischen Abläufen in Tumor-bzw. Malignomzellen, Patienten und therapeutischem Vorgehen herzustellen vermag.¹³

Mit Einführung der Positronenemissionstomographie in der Pankreasdiagnostik gibt es die Hoffnung, eine Methode gefunden zu haben, die in der bisherigen Problematik zu wirklich weiterführenden Fortschritten verhilft. Anfänglich wurden bei der PET mit ^{11}C markierte natürliche Aminosäuren wie DL-Tryptophan, DL-Valin oder L-Methionin verwandt. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom und/oder chronischer Pankreatitis zeigte sich auch eine

signifikante geringere ^{11}C -L-Methioninaufnahme, eine Unterscheidung zwischen Karzinom und chronischer Pankreatitis war jedoch nicht möglich.^{60,61} Erst durch den Einsatz von ^{18}F FDG als Positron-emittierendes Isotop, basierend auf der Beobachtung von Warburg über einen erhöhten Glukosemetabolismus in Tumorgewebe, wurde diese Unterscheidung möglich, was auch schon 1992 in einer Studie der Klinik der Chirurgie und Nuklearmedizin der RWTH-Aachen dokumentiert und die Ergebnisse veröffentlicht wurden. Die erste Studie umfaßte nur eine sehr geringe Anzahl von 19 Patienten. Die Ergebnisse aber wurden trotzdem schon als sehr vielversprechend gewertet bezüglich der Erkennung von Pankreas-karzinomen, deren möglicher früherer Diagnose und dadurch verbesserten Prognose insgesamt.⁶²

Weitere umfangreichere Auswertungen an der RWTH Aachen bei größerer Patientenanzahl (40) folgten 1994. Fokal erhöhte Anreicherung von FDG wird als Zeichen für Malignität beschrieben, es konnte aber keine Korrelation mit der Tumorgroße und der Höhe der FDG-Aufnahme festgestellt werden. Bei chronischer Pankreatitis bzw. benignen Pankreaserkrankungen wurde deutlich weniger FDG aufgenommen im Vergleich zur Akkumulation in malignen Tumoren, bei der chronischen Pankreatitis in Korrelation stehend zu Atrophie und Verlust des exokrinen Parenchyms des Pankreas.

Der BZ-Spiegel hat relevanten Einfluß auf das PET- Ergebnis. Eine Korrelation zwischen der FDG-Aufnahme und dem Blutzuckerspiegel im Serum ergab sich aber nicht. Extrem niedrige Werte wurden bei Patienten mit Insulin-abhängigem Diabetes mellitus gefunden, die auch deutlich geringer waren als bei nicht-Insulin-abhängigem Diabetes. Die meisten falsch-negativen PET-Ergebnisse bezogen sich auf die Gruppe der insulinabhängigen Diabetes-Patienten.⁶³

Genauso zeigte sich bei der Lindholm-Gruppe unter Hyperglykämie ein deutlich erniedrigter FDG-Aufnahmewert. Außerdem wurde eine damit zusammenhängende Beeinträchtigung der PET-Bildqualität beschrieben, weshalb während einer PET-Untersuchung ein im Normbereich liegender Blutglukosespiegel unbedingt angestrebt werden sollte.⁶⁴

Sehr zufriedenstellende Ergebnisse konnte die Aachen-Gruppe auch durch den korrekten PET-Nachweis von Primärtumor, regionären Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen vorweisen. Besonders wertvoll erschien die hohe Nachweisrate von 76% für Lymphknotenmetastasen, auch von solchen, mit einem Tumordurchmesser kleiner als 2 cm, was gewöhnlich einem Frühkarzinom entspricht, sowie in normalgroßen Lymphknoten, da die Höhe der FDG-Akkumulation unabhängig von der Tumorgroße ist. Im Vergleich war die Sensitivität für Metastasen der Leber aber sehr gering, erklärbar durch den schlechten Bildkontrast aufgrund erhöhter FDG-Aufnahme normalen Lebergewebes.⁶³

Misinterpretationen der PET-Bilder mit fokal erhöhter FDG-Akkumulation ergaben sich z. B. bei nachgewiesener retroperitonealer Fibrose sowie bei rezidivierender chronischer Pankreatitis bei Pankreas divisum. Somit stellte sich heraus, daß erhöhte FDG-Aufnahme nicht tumorspezifisch ist und unter bestimmten Bedingungen, wie atypisch lokalisierte FDG-Foci, auch in benignem Gewebe auftritt. Insbesondere *Shreve* verwies in seiner Arbeit auf die hohe Rate falsch positiver Befunde bei benignen, entzündlich bedingten Veränderungen des Pankreas.⁶⁵ Auch die eigenen Ergebnisse zeigten falsch positive Wertungen meist bei Vorliegen einer chronischen Pankreatitis.

Insgesamt kam man schon 1994 zum Ergebnis, daß mittels PET die Erkennung und das Staging des Pankreaskarzinoms durchaus verbessert werden kann. Möglicherweise könnten unnötige Laparotomien bei benignen Pankreasprozessen verhindert werden. Nicht suspekt erscheinende Lymphknotenmetastasen könnten außerdem intraoperativ besser aufgefunden und reseziert werden.⁶¹

Auch in anderen Zentren wurden jährlich bis heute viele vergleichbare Studien mit zunehmender Patientenzahl durchgeführt. Beim Vergleich der FDG-PET-Methode mit ²⁰¹Tl-SPECT in der nicht invasiven Erkennung eines Pankreasmalignoms, zeigte sich für FDG-PET eine deutlich höhere klinische Wertigkeit.⁶⁶

Im Gegensatz zur Aachener-Gruppe, fanden im Jahre 1995 *Stollfuss et al* für die visuelle und quantitative Interpretation von PET-Bildern Unterschiede in Sensitivität und Spezifität für die Diagnose des Pankreaskarzinoms. Die bei visueller Auswertung wenigen falsch-positiven Ergebnisse bei Patienten mit Portalvenenthrombose, Z. n. Billroth II GE und in einem Fall chronischer Pankreatitis ohne sonstige Komplikationen, konnten durch eine quantitative Bildanalyse evaluiert werden.⁶⁷ Auch unspezifisches Granulationsgewebe soll durch falsch-positive FDG-Akkumulation unkorrekte Ergebnisse provozieren.

Insgesamt zeigte die PET-Methode auch bei *Stollfuss et al* eine höhere Sensitivität und Spezifität als das CT, da aber eine große Variationsbreite für die Sensitivität bei der Diagnose des Pankreaskarzinoms besteht (58-95%), Friess berichtet ebenfalls von 50-90%, sollte man vorsichtig bei der Interpretation von Differenzen zwischen CT und PET sein. Beispielsweise, daß wie bei den Patienten der Ulmergruppe beschrieben, nur in zwei Fällen mit Frühkarzinom (< 2 cm) CT und PET übereinstimmend falsch-negative Ergebnisse anzeigten, ist für eine definitive Schlußfolgerung unzureichend, ganz abgesehen davon, daß die Anzahl der Patienten insgesamt mit einem Karzinom im Stadium I oder II hier und durch die spät auftretende Symptomatik auch in zukünftigen Studien begrenzt sein wird.⁵⁵ Im Vergleich dazu erscheint die Anzahl von 23 von 76 Karzinomen (30,3%) im Stadium I und II in der vorliegenden Studie extrem hoch und fast zweifelhaft.

Auf das Problem der Seltenheit der Diagnose eines Pankreaskarzinoms im frühen Stadium wurde ebenfalls von *Friess et al* hingewiesen. In deren Studie wurden falsch-negative Ergebnisse jedoch bei zwei Fällen mit periampullärem Karzinom beschrieben. Desweiteren wird auch eine verbesserte Bildqualität bei vorheriger i.v. Injektion von 20 mg Furosemid hervorgehoben.⁶⁸

Bei der Ergebnisdokumentation der Aachengruppe mit erneut höherer Patientenanzahl im Jahre 1996 wird wieder die Unterscheidung der visuellen und quantitativen Analyse der PET aufgegriffen, mit der nochmaligen Bestätigung der Überlegenheit der Treffsicherheit durch visuelle Bildinter-

pretation. Die Wertigkeit der absoluten Quantifizierung der FDG-PET für den Nachweis bzw. die Charakterisierung von Primärtumoren wird sogar in Frage gestellt. Als Grenzen des PET-Prinzips werden geringe Tumorgröße und metabolische Besonderheiten genannt, bei der eine FDG-Akkumulation nicht meßbar ist, was für falsch negative Befunde bei Gallengangskarzinom und Lymphknotenmetastasen angenommen wird. Falsch-Positive Ergebnisse fanden sich bei chronischer Pankreatitis mit floriden entzündlichen Veränderungen und retroperitonealer Fibrose, wo ein ausgeprägtes lymphozytäres Infiltrat als Ursache für die FDG-Anreicherung angenommen wird, wie es auch schon in anderen Studien beschrieben wurde.⁸⁴ Darauf basierend wurde die Möglichkeit geäußert, FDG-PET auch zur Beurteilung der Aktivität einer retroperitonealen Fibrose heranzuziehen. Desweiteren sollten bei der Interpretation von PET-Bildern auch das Vorliegen von gutartigen Tumoren berücksichtigt werden, da erhöhte Stoffwechselwerte ebenfalls bei benignen extrapankreatischen Tumoren bzw. Adenomen beobachtet worden sind und eine Differenzierung anhand von Stoffwechselprozessen aber wohl noch nicht möglich ist.⁶⁹

Untersuchungen in Japan von *Nakata* an immerhin 14 Patienten ergaben, daß die Höhe des SUV (standardized uptake value) bei FDG-PET als prognostischer Faktor beim Adenokarzinom des Pankreas gesehen werden könnte, da bei ihren Ergebnissen die mittlere Überlebensrate bei Patienten mit hohem SUV bei 5 Monaten lag, wohingegen bei niedriger SUV die Patienten im Mittel 14 Monate überlebten. Eine enge Korrelation zur Tumorgröße sowie zur Höhe des Serumwertes von CEA oder CA-19-9 konnte nicht festgestellt werden.⁷⁰ *Inokuma et al* berichtete von einem deutlichen „cut off point“ des SUV, der eine zuverlässige Differenzierung zwischen benignem und malignem Pankreastumor erlauben soll.⁷¹ Ein solcher Schwellenwert des SUV wurde in Aachen bisher noch nicht beobachtet. Jedoch bezüglich der metabolischen Aktivität als Prognosefaktor konnten hier die Ergebnisse von *Nakata* bestätigt werden. Bei weniger aktiven Pankreaskarzinomen ergab sich eine signifikant längere Überlebenszeit von im Mittel 8 gegenüber 4 Monaten bei mittels PET nachgewiesener ausgeprägter Steigerung des

Glucosemetabolismus, unabhängig von Tumorstadium und Höhe des Tumormarkers Ca 19-9.⁷²

Bei einer weiteren 1997 veröffentlichten Ergebnisdokumentation der Aachen-Gruppe mit einer Anzahl von mittlerweile 106 Patienten, wurde eingehend darauf hingewiesen, daß die Genauigkeit der PET-Untersuchungen stark vom Blutglukosespiegel abhängig ist, besonders bei Insulin-abhängigem Diabetes oder bei oraler antidiabetischer Therapie. Dieses wurde anhand der auffallend differenten Werte für Sensitivität und Spezifität sowie positiven und negativen Vorhersagewert des gesamten Patientenkollektivs im Vergleich zu einer Untergruppe von Patienten mit einem der Norm entsprechendem Blutglukosespiegel verdeutlicht.⁷³ Auch in der neuesten Veröffentlichung der Aachen-Gruppe wird nochmals deutlich auf die Limitationen bei der Indikationsstellung zur PET-Untersuchung und deren Grenzen hingewiesen, da die Treffsicherheit der Methode bei hyperglykämischen Patienten und aktiven entzündlichen Prozessen deutlich herabgesetzt ist, was in der Beurteilung der PET-Befunde berücksichtigt werden sollte.⁷⁴

Beim Vergleich von den von verschiedenen Autoren angegebenen Werten für Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik des Pankreaskarzinom zeigt die Positronenemissionstomographie durchgehend gute Ergebnisse. Man findet laut *Zimny* Angaben für die Sensitivität von 71% bis 100% und für die Spezifität von 64% bis 100%, abhängig von Unterschieden in den Patientenkollektiven in den Studien (BZ-Spiegel bei diabetischen Patienten, Anteil von Pankreaskarzinomen und deren Stadienverteilungen, Anteil florider entzündlicher Pankreasprozesse bzw. benigne Veränderungen). Der Median für die Sensitivität wird von *Zimny et al* mit 92%, für die Spezifität mit 82% angegeben.^{74,75}

Nach den Werten für Sensitivität und Spezifität zu urteilen, erscheint diese Untersuchungsmethode anderen bildgebenden Verfahren, einschließlich der Computertomographie, überlegen, selbst bei tendenziellem Abfall der Treffsicherheit dieser relativ neuen Technik bei zunehmender Patientenzahl in den Studien. Das CT als stärkste vergleichbare Methode, konnte sich in der Literatur, wie auch bereits erwähnt, nicht durch solch (relativ) konstant

bleibenden Ergebnisse wie das PET beweisen. Jedoch ist zu berücksichtigen, daß für eine korrekte Beurteilung der PET-Bilder immer noch andere bildgebende Verfahren, u. a. das CT, notwendig sind. Die eigenen Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität der PET-Methode gegenüber dem CT sind nahezu übereinstimmend.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der von einigen Autoren angegebenen Werte für Sensitivität und Spezifität in der Pankreasdiagnostik im Vergleich:

Tabelle 18: Sensitivität und Spezifität der FDG-PET in der Pankreasdiagnostik

Autor	n	Sensitivität	Spezifität	Besonderheiten
Klever et al 1992 ⁶²	25	100	90	Bei 4 Pat. mit Ca erfolgte eine Glucosepreload dabei Sensitivität 25%
Bares et al 1994 ⁶³	40	93	85	76% Sensitivität in LK-Detektion, 57% Sensitivität in Detektion von Leberfiliae
Kato et al 1995	24	93	78	
Inokuma et al 1995 ⁶⁶	25	96		nur Pat. mit Ca untersucht im Vgl. zu Thallium-Spect (Sens. 64%)
Inokuma et al 1995 ⁷¹	46	94	82	Methodenvergleich: PET>US PET> CT bei kleinen Tumoren PET>Endosono
Stollfus et al 1995 ⁶⁷	73	93	93	Quantifizierung: SUV signifikant erhöht bei Ca versus Pankreatitis, jedoch kein diagnostischer Zusatzgewinn
Friess et al 1995 ⁶⁸	80	94	88	3 falsch negative PET-Scans bei 5 Pat. in UICC Stage I
Bares et al 1996 ⁸⁴	85	85%	79%	Detektion von 61% der LK- und 54% der Lebermetastasen
Zimny et al 1997 ⁷³	106	85%	84%	deutlich höhere Sensitivität (98%) bei Patientengruppe mit normalem BZ
Teusch M. 1998 ⁵	46	83%	69%	
eigene Ergebnisse	103	84%	65%	

7.2 Operative Therapie und Prognose

Wie die Erfahrungen bei Pankreaserkrankungen zeigen, stehen auch beim eigenen Patientenkollektiv mit 44,3% aller Patienten, Rauchen und mit 33,9% Alkoholabusus ätiologisch im Vordergrund. Die häufigste Indikation zur operativen Therapie (103 Operationen) war der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, gefolgt von chronischer Pankreatitis als wichtigste Differentialdiagnose, wobei auch in 83 Fällen Malignität nachgewiesen wurde. 91,5% der Malignome ergaben ein Adenokarzinom des Pankreas, was auch als deutlich häufigste Form maligner Pankreastumoren gilt.

Typische Laborwertveränderungen, besonders bei der Bestimmung der Tumormarker, fanden sich bei einem Großteil der Patienten. Untersuchungen zur Einschätzung der diagnostischen Wertigkeit bei der Bestimmung von CA 19-9 beim Pankreaskarzinom sind sehr zahlreich und zeigen eine hohe Sensitivität. Auch bei der Einschätzung der Resektabilität, Überlebensrate nach Resektion und Prognose gilt die CA 19-9 Bestimmung als sehr aussagekräftig.⁴³

Der CA 19-9 Wert war bei den meisten Patienten mit Pankreaskarzinom deutlich erhöht und lag im Durchschnitt bei 3569,4 KU/L und einem Median von 419, 1 KU/L. Bei der Diagnose einer chronischen Pankreatitis nahm der Mittelwert zwar auch einen über der Norm liegenden Wert an, der Median lag aber mit 15,45 KU/L deutlich niedriger. Die Werte für CEA dagegen waren beim Pankreaskarzinom nicht regelmäßig erhöht. Es ergab sich ein Mittelwert 30,7 µg/l und ein Median von 3,25 µg/l.

Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren zeigen eine große Überlegenheit von CT und PET gegenüber den anderen Verfahren in der Bildgebung. Die hohe Sensitivität von CT (82%) und PET (84%) entspricht auch den Erfahrungen anderer Autoren. Die Kombination der verschiedenen bildgebenden Techniken CT, ERCP, Sono, Endosono, Angiographie und PET liefert dem Chirurgen wichtige Informationen zu möglichen Differentialdiagnosen, Fortschreiten und Ausbreitung der Erkrankung, bzw. Resektabilität und Prognose.

Die „moderne Pankreaschirurgie“ beginnt mit den Berichten von Whipple und seinen Kollegen⁷⁶ durch die Beschreibung der zweizeitigen Duodenopankreatektomie im Jahre 1935, die zunächst mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden war. Noch 1958 wird bei einer 78 Patienten umfassenden Studie von einer operativen Mortalität von 51% für die Duodenopankreatektomie und 61% für die totale Pankreatektomie berichtet.⁷⁷ Verschiedene operationstechnische Änderungen und die wachsende Erfahrung der Operateure führten zu eindeutigen Verbesserungen. In den 80-er Jahren wird in der Literatur eine Mortalität von 16% beschrieben³⁷, was im Vergleich zu anderen Elektiveingriffen immer noch sehr hoch ist. Eine hohe Rate vieler verschiedener Komplikationen wie Sepsis, Pankreasfistel und Blutungen, die auch zu einer hohen Inzidenz von Reoperationen führen, waren somit nicht überraschend, welche nach *Jordan* auch in enger Beziehung zu den Todesursachen standen.⁷⁸ In vielen neueren Studien wird von minimaler Mortalität und relativ geringer Komplikationsrate berichtet.^{79,80,81}

Fortschritte in der Therapie des Pankreaskarzinoms sind nicht nur auf der chirurgischen Ebene zu verzeichnen, sondern liegen auch in der begleitenden intra- und postoperativen Bestrahlung, der Chemo, Hormon- und Immuntherapie. In den letzten Jahren hat auch die Forschung nach spezifischen Genen, Konstellationen von Gendefekten und Mutationen im Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom stark an Bedeutung zugenommen. Die Entdeckung des dominanten Oncogens K-ras und Mutationen der Tumorsuppressorgene p53 sowie auch von anderen Genen, die mit dem Pankreaskarzinom sehr häufig nachzuweisen sind, eröffnen neue Wege in der Diagnostik und therapeutische Möglichkeiten.

Die eigenen Ergebnisse von nur 2 Todesfällen nach 103 Operationen, entsprechend einer Mortalität von nur 1,9%, sind richtungsweisend für die wachsende Erfahrung der Chirurgen, Anästhesisten, Radiologen usw. und zeigen, daß die heute „übliche“ Pankreaschirurgie wie z.B. partielle oder totale Duodenopankreatektomie mit einer minimalen Mortalität durchgeführt werden kann. Die Komplikationsrate von 48,5% der Fälle nach Whipple-OP und 50% nach biliodigestiver Anastomose beim eigenen Patientengut erscheint zunächst relativ hoch, auch wenn diese Operation als komplikationsträchtig bekannt ist.

Die geringe postoperative Liegedauer auf der Intensivstation von durchschnittlich 3,9 Tagen für kurative Eingriffe und 3,4 Tagen nach Palliationen spricht aber dennoch für gute und schnell wirksame Therapierbarkeit und eher unkomplizierten Verläufen bzw. wenig schwerwiegenden Komplikationen insgesamt.

Während 12 Operationen (11,7%) wurde eine intraoperative Radiotherapie durchgeführt, wobei auch hier eine relativ hohe Komplikationsrate (41,7%) auffällig wurde, jedoch ohne eine bestimmte Art von Komplikation hervorzuheben. Eine erhöhte Morbidität nach IORT wurde auch bereits bei einer Patientengruppe bei der Erfassung der postoperativen Eingriffe bei nicht neoplastischen Erkrankungen des Pankreas im Klinikum der RWTH Aachen im Zeitraum von 1986 bis 1991 beobachtet. Nach neueren Studien ist die Anwendung der IORT ohne erhöhte perioperative Morbidität möglich. Sie soll sowohl in der adjuvanten als auch in der primären Behandlung die lokale Tumorkontrolle deutlich verbessern (70-90%), wobei die Effektivität dosisabhängig ist. Unter palliativem Gesichtspunkt kann eine rasche und langandauernde Schmerzbesserung bei über 60% der Patienten erreicht werden. Eine Auswirkung auf die Gesamtprognose ist nicht erkennbar, da diese immer noch durch die unverändert hohe Metastasierungsrate auch nach kurativer Resektion bestimmt wird.⁸²

Die Prognose bei der Diagnose eines exokrinen Pankreaskarzinoms konnte trotz der therapeutischen Fortschritte der letzten Jahre nicht deutlich verbessert werden. Der Median der Überlebenszeit der Patienten mit Pankreaskarzinom lag bei 7 Monaten. Nur 2 Patienten von 76 lebten länger als 5 Jahre (81 und 65 Monate). Annähernd hohe Angaben wie aus neuerer Literatur ersichtlich von einer 5-bzw. 10 Jahres-Überlebensrate von 18% und 3%⁸³, die aber immer noch eine Seltenheit ist, werden somit nicht erreicht.

Beim Vergleich der Eigenen mit den Operationsergebnissen eines untersuchten Patientenkollektivs der Chirurgischen Klinik der RWTH Aachen, das sich in der Zeit von 1986 bis 1990 wegen maligner Erkrankung des exokrinen Pankreas sowie der Papille operativen Eingriffen unterziehen mußte, sind einige Gemeinsamkeiten zu finden. Die folgenden Tabellen zeigen die

erfaßten Erkrankungsstadien bei Pankreaskarzinom und die dabei operative Vorgehensweisen in der Übersicht:

Tabelle 19: Stadieneinteilung bei Pankreaskarzinom an der RWTH Aachen

Patientenuntersuchung 1986-1990		eigene Patientenuntersuchung 1990-1996	
n = 81		n = 76	
Stadium I	16 Patienten	Stadium I	13 Patienten
Stadium II	9 Patienten	Stadium II	10 Patienten
Stadium III	33 Patienten	Stadium III	19 Patienten
Stadium IV	31 Patienten	Stadium IV	34 Patienten

Tabelle 20: Chirurgische Verfahren an der RWTH Aachen bei Pankreaskarzinom

1986-1990	Operationsverfahren	1990-1996
n = 89		n = 76
39	Duodenopankreatektomie	20
28	biliod. Anastomose	38
5	explorative Laparatomie	10
8	Gastroenterostomie	2
1	totale Pankreatektomie	3
4	Pankreaslinksresektion	1
4	Schwanz-und Korpusresektion	
	Pankreatojejunostomie	1
	Hepatojejunostomie	1
kurativ n=48 palliativ n=41		kurativ n=16 palliativ n=58 unsicher n=2

Im Verhältnis erscheint die Anzahl der kurativ durchgeführten Eingriffe der früheren Jahre hoch, obwohl eine fast gleiche Anzahl von Patienten beim

jetzigen untersuchten Patientenkollektiv im Tumorstadium I und II vorlag, was in vielen Fällen die Möglichkeit eines Kurativeingriffes zuläßt. Daß nun mehr palliativ vorgegangen wurde, erklärt eventuell die traurige Tatsache, daß beim Pankreaskarzinom auch kurative Operationen oft nur als palliative Maßnahme betrachtet werden können, weil die Gesamtsymptomatik und der Allgemeinzustand des Patienten das operative Vorgehen bestimmt.

Damals wurden bei 31,5% der Patienten Komplikationen beschrieben mit einer Letalität von 5,6%. Beim eigenen Patientengut traten, wie schon beschrieben, insgesamt häufiger Komplikationen auf, die 43,4% der Patienten mit Pankreaskarzinom betrafen. Die Letalität war mit 1,9% jedoch geringer.

Auch der stationäre Aufenthalt hat sich zu den Vorjahren mit damals durchschnittlich 21,2 Tagen bei Patienten mit Pankreaskarzinom auf 26,8 Tage verlängert. Die Intensivüberwachung nach operativer Behandlung der Patienten mit Pankreaskarzinom erwies sich mit damals 3,3 Tagen und heute durchschnittlich 3,5 Tagen als nahezu übereinstimmend.

8 Schlußfolgerung

Die Positronenemissionstomographie als nicht invasives und auf Stoffwechselprozessen basierendes bildgebendes Verfahren hat in den letzten Jahren zunehmend klinischen Nutzen gefunden. Die Stärke der Methode liegt in der hohen Sensitivität und Spezifität. ^{18}F -FDG PET gilt als zusätzliche, nicht alternative Technik in der Bildgebung und findet bezüglich Tumoren seine Anwendung bei der Unterscheidung benigner und maligner tumoröser Prozesse sowie zur Diagnose von Tumorrezidiven und Einschätzung der Tumorrückbildung nach Chemotherapie und/oder Bestrahlung.

Auch bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen pankreatischen Erkrankungen stellt FDG-PET eine sensible Methode dar. Dies wurde in einer retrospektiven Studie an einem Krankengut von 124 Patienten überprüft. Dabei ließ sich eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 65% errechnen. PET war zwar, mit Ausnahme der Computertomographie, die sich als nahezu gleichwertig darstellte, den „üblichen“ einzelnen Methoden der Bildgebung bei der Entscheidung zwischen Benignität und Malignität eines suspekten pankreatischen Tumors überlegen, für eine korrekte Interpretation der PET-Bilder sind aber in jedem Fall zusätzliche Informationen über die Morphologie notwendig, weshalb die computertomographische Untersuchungstechnik weiterhin den vordersten Rang bei der Pankreasdiagnostik einnimmt.

Die Angaben der verschiedenen Autoren sind in manchen Bereichen, nicht vollkommen übereinstimmend (z. B. bezüglich der Bedeutsamkeit der Tumorgöße bei der Bildinterpretation, Vorteile visueller und quantitativer Auswertung), jedoch erreicht die PET-Methode nach den Erfahrungen und Informationen der RWTH-Aachen mit einer mittleren Sensitivität von 92% und einer mittleren Spezifität von 82% insgesamt betrachtet gute Ergebnisse.⁷⁴

Unter Beachtung der Grenzen dieser Untersuchung hinsichtlich der Patientenauswahl bzw. der kritischen Bewertung der Befunde, wenn Einschränkungen in der Aussagekraft der Bilder einzukalkulieren sind, erscheint PET bei der Diagnose eines Pankreaskarzinoms durch eine hohe

Treffsicherheit gekennzeichnet zu sein. Die Methode sollte dennoch nicht überreizt werden, da der weiterführende Nutzen für den Chirurgen durch neue zusätzliche Erkenntnisse wohl eher in Einzelfällen zu erwarten ist. Ein Einsatz als klinische Routineuntersuchung in der Pankreasdiagnostik ist kaum zu fordern.

Mit FDG-PET wurde eine geeignete diagnostische Methode bei der Differenzierung des Pankreaskarzinoms von der chronischen Pankreatitis gefunden. Die Vorteile an Informationen, die dem Chirurgen durch diese Form der Bildgebung gegeben werden, sind für den Verlauf und die Prognose des Pankreaskarzinoms insgesamt aber eher von geringerer Bedeutung. Die Erfahrungen an der RWTH Aachen in der Anwendung von FDG-PET bei der Differentialdiagnose pankreatischer Erkrankungen läßt folgende Vorteile und Schwachpunkte dieser modernen Methode erkennen:

- Bei visueller Interpretation der PET-Bilder sind Regionen mit fokal erhöhtem Glukosestoffwechsel das zuverlässigste Kriterium für Malignität. Eine Korrelation zur Tumorgroße besteht nicht.
- Bei Patienten in hyperglykämischer Stoffwechsellage, ist die Anwendung und Aussagekraft der FDG-PET-Untersuchung deutlich reduziert bis aufgehoben.
- FDG-PET ist nicht geeignet, um spezifisches Tumorgewebe zu identifizieren. Unter bestimmten Bedingungen kann eine erhöhte FDG-Aufnahme auch in benignem Gewebe auftreten. Aktive entzündliche Prozesse des Pankreas mindern die Treffsicherheit der Methode; Granulationsgewebe und retroperitoneale Fibrose können Misinterpretationen von PET-Bildern provozieren.
- Für den Chirurgen bedeutsam erscheint die Möglichkeit, daß durch zusätzliche präoperative Diagnostik mittels PET durch den Nachweis einer ausgeprägten Metastasierung ein erheblicher Teil an Operationen als primär palliativ geplant und/oder auch eingespart werden kann.⁸⁴
- Kleine Tumoren in einem „frühen“ Stadium können nachgewiesen werden. Jedoch auch kurativ eingeschätzte operative Eingriffe, der außerdem eher

selteneren Frühkarzinome, führen nicht grundsätzlich zu einer längeren Überlebenszeit des Patienten oder besseren Prognose.

- Durch die Identifikation von Lymphknotenmetastasen auch in „normal-großen“ Lymphknoten kann das intraoperative Auffinden von Metastasen erleichtert und damit das Lymphknotenstaging verbessert werden. Eine längere Überlebenszeit des Patienten ist aber auch durch eine radikalere Metastasenentfernung nicht zu erreichen.
- Wegen schlechtem Bildkontrast ist die Sensitivität der FDG-PET für Lebermetastasen beim Pankreaskarzinom eher gering.
- PET kann immer nur als zusätzliche Methode angewandt werden, da morphologische Kriterien und Informationen über die lokale Tumorausdehnung und Beeinträchtigungen der umgebenden Strukturen, die dem Chirurgen zur Einschätzung der Resektabilität eines Tumors notwendig sind, fehlen.

Über die Einflußnahme der Positronenemissionstomographie bei der Durchführung einer Operation am Pankreas können kaum zuverlässige Aussagen gemacht werden, da die Entscheidung zur Operation sowie über die operative Vorgehensweise immer aus dem Gesamtbild der diagnostischen Methoden abhängig ist und PET allein als Entscheidungsgrundlage für die Diagnosestellung und das operative Verfahren nicht ausreicht. Bisher vermag PET bei der Pankreasdiagnostik wohl nur in Einzelfällen bedeutsamen Einfluß auf das therapeutische Procedere auszuüben. Eine grundsätzliche Forderung einer PET-Untersuchung ist aus dem bislang vorliegenden Datenmaterial nicht abzuleiten und würde außerdem zu einem hohen Kostenaufwand führen. PET wäre aber in den Fällen sicher empfehlenswert, wenn keine der „üblichen“ Methoden ausreichende diagnostische Hinweise liefern und Kontraindikationen gegen eine chirurgische Exploration vorlägen.

Die Wertigkeit der Methodik hinsichtlich der Früherkennung des Pankreaskarzinoms ist ebenfalls schwierig zu beurteilen. Vorteile insgesamt gegenüber CT, Sonographie, ERCP und Angiographie ergeben sich insbesondere daraus, daß PET in der Lage ist, durch eine nicht invasive Untersuch-

ungstechnik kleine Tumoren, entsprechend einem Tumorstadium I und II zu identifizieren. Wesentlich häufiger werden aber Tumoren in einem späteren Stadium diagnostiziert, auf die die Studienergebnisse dann hauptsächlich basieren, ganz abgesehen davon, daß klinische Symptome, die auf die Erkrankung aufmerksam machen, meist erst aus solchen Veränderungen resultieren und auch bei relativ kleinen Tumoren bereits Inoperabilität vorliegen kann. Somit unterliegt ein symptomloses und wirklich kurativ zu behandelndes Frühkarzinom eher einer Zufallsdiagnose. Weder eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeiten, noch eine Verbesserung der Prognose konnten durch die PET-Anwendung vor operativer Therapie bisher erreicht werden. Die Operationsergebnisse selbst sind aber, verglichen mit der Literatur, dennoch als zufriedenstellend zu werten. Hervorzuheben ist insbesondere die geringe Letalität.

9 Zusammenfassung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung der Wertigkeit der FDG-Positronenemissionstomographie bei der Differentialdiagnose pankreatischer Erkrankungen unklarer Dignität im Rahmen einer Studie an der RWTH Aachen im Zeitraum zwischen 1990-1996.

Die Auswertung basiert auf einer ausführlichen Datenerfassung aus Patientenakten, Arztbriefen, Operationsbüchern und der „Pankreasdatenbank“ der chirurgischen Abteilung. Weitere Informationen wurden durch Anfragen beim Tumorzentrum Aachen, Hausärzten und den Patienten selbst erlangt.

Insgesamt konnten die Daten von 124 Patienten (37 weibliche/ 87 männliche) aufgenommen werden. Der größte Teil des Patientenkollektivs (76, d.h. 61,3%) vertrat die Altersgruppe der 51-70-Jährigen.

Ätiologisch stand mit 44,3 % das Rauchen und mit 33,9% ein Alkoholabusus im Vordergrund. Die häufigste Indikation zur operativen Therapie (insgesamt 103 Operationen) war der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, gefolgt von der chronischen Pankreatitis. Die histologischen Untersuchungen ergaben in 83 Fällen Malignität, wobei es sich in 91,5% bzw. 76 Fällen um Adenokarzinome des Pankreas handelte. Dabei lag bei 13 Patienten ein Pankreaskarzinom im Stadium I, bei 10 Patienten das Stadium II, bei 19 bereits ein Stadium III, bei 34 Patienten ein Stadium IV vor. Bei diesen Patienten mit Pankreas-NPL wurde in 16 Fällen in kurativer Absicht operiert, in 58 Fällen wurde ein Palliativverfahren gewählt, zweimal war die OP-Einschätzung unsicher.

Bei 74,5% aller Patienten, die sich einer Operation unterzogen, kam es postoperativ zu Komplikationen, die aber im Allgemeinen unproblematisch verliefen. Am häufigsten wurde eine passagere Magenatonie beschrieben. Nur in sehr wenigen Fällen war die Situation kritisch, was auch die geringe Letalität von 1,9% widerspiegelt. Karzinompatienten lebten durchschnittlich noch 8,2 Monate nach Diagnosestellung. Der Median lag bei 5 Monaten. Mit

durchschnittlich 49 Monaten Überlebenszeit bzw. einem Median von 40 Monaten, lebten Patienten, die an chronischer Pankreatitis litten, deutlich länger.

In der präoperativen Diagnostik stellte sich die Positronenemissionstomographie als neues zusätzliches nicht invasives Verfahren der Bildgebung bei der Differenzierung des Pankreaskarzinoms von der chronischen Pankreatitis als eine durchaus geeignete Methode dar, deren Stärke in ihrer hohen Sensitivität und Spezifität liegt. Nach den eigenen Untersuchungsergebnissen war PET mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 65% der Computertomographie, die eine kaum geringere Sensitivität (82%) und Spezifität (58%) erreichte, nahezu gleichwertig. Die beiden Verfahren waren den Methoden ERCP, Sonographie, Angiographie und Endosonographie stark überlegen. Die Ergebnisse sind mit Angaben aus der Literatur durchaus vergleichbar.

Trotz der hohen diagnostischen Sicherheit, die durch FDG-PET gegeben ist, ist die Methode als grundsätzlich geforderte Untersuchung in der Pankreasdiagnostik nicht überzeugend. Der entscheidende Nutzen dieser außerdem sehr kostenträchtigen Untersuchungsmethode für den Chirurgen und letztlich den Patienten, wird bisher nicht deutlich. Da morphologische Kriterien, die dem Chirurgen zur Einschätzung der Tumorausdehnung und Resektabilität notwendig sind durch PET nicht wiedergegeben werden, wird diese Untersuchung immer nur eine zusätzliche Methode zu den „üblichen“ bildgebenden Verfahren sein. PET erleichtert zwar die Auffindung von Lymphknotenmetastasen, wodurch das Lymphknotenstaging durchaus verbessert wird, und ist mitunter in der Lage Frühkarzinome zu identifizieren, eine längere Überlebenszeit oder bessere Prognose des Patienten, konnte aber bislang nicht erreicht werden. Trotz erweiterter präoperativer Diagnostik und wachsender chirurgischer Erfahrung mit entsprechend verbesserter operativer Therapie, verstarben die meisten Patienten mit gesichertem Pankreaskarzinom durchschnittlich noch innerhalb des ersten Jahres. Das frühdiagnostische Dilemma liegt weniger an den vorhandenen Untersuchungsmöglichkeiten, als im Schicksal dieser äußerst aggressiven

Erkrankung selbst, was auch durch die Anwendung der Positronen-emissionstomographie nicht gelöst werden kann.

10 Literatur

- ¹ Howard JM, Jordan GL Jr. *Curr Probl Cancer* 1977; 2: 3
- ² Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-465
- ³ Moossa, A. R., Levin, B. The diagnosis of "early" pancreatic cancer. *Cancer* 1981; 47: 1688-1697
- ⁴ Bettina Schlögl Die chirurgische Therapie der Karzinome des Pankreas und der Papilla Vateri, Promotionsarbeit Aachen 1995
- ⁵ Monika Teusch, Charakterisierung von Pankreaskarzinomen mit der Positronenemissionstomographie (PET), Promotionsarbeit Aachen 1998
- ⁶ Siemenswelt 1995: PET-Positronenemissionstomographie
- ⁷ Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The ¹⁴C-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilisation: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897-916
- ⁸ Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309-314
- ⁹ Monakov NK, Neistadt EL, Shavlovskii MM, et al. Physicochemical properties and isoenzymes composition of hexokinase from normal and malignant human tissue. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 27-34
- ¹⁰ Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980; 21: 670-675
- ¹¹ Fischman A, Alpert N. FDG-PET in oncology: There's more to it than looking at pictures. *J Nucl Med* 1993; 34: 6-11
- ¹² Meltzer CC, Bryan RN, Holcomb HH, Kimball AW. Anatomical localisation for PET using MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1990, 14(3): 418-426
- ¹³ Price P. Is there a future for PET in oncology?. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 587-589

-
- ¹⁴ Di Chiro G. Positron emission tomography using (¹⁸F) fluorodeoxyglucose in brain tumors: A powerful diagnostic and prognostic tool. *Investigative Radiology* 1986; 22: 360-371
- ¹⁵ Mellanem P, Minn H, Genam R, Härkönen P. Expression of glucose transporters in head and neck tumors. *International Journal of Cancer* 1994; 56: 622-629
- ¹⁶ Mc Guirt WF, Williams DW, Keyer JW, Greven KM, et al. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope* 1995; 105: 373-375
- ¹⁷ Wahl R, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: Initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991; 179: 765-770
- ¹⁸ Gupta N, Frank A, Dewan N, Redepenning L, Rothberg M, et al. Solitary pulmonary nodules: Detection of malignancy with PET with 2- F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1992; 184: 441-444
- ¹⁹ Strauss LG, Conti PS. The application of PET in clinical oncology. *Journal of Nuclear Medicine* 1991; 32: 623-648
- ²⁰ Di Chiro G, De La Paz R, Brooks R, Sokoloff L, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by (¹⁸F) fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982; 32: 1323-1329
- ²¹ Nagata Y, Yamamoto K, Hiraoka M, Abe M, et al. Monitoring liver tumor therapy with (¹⁸F) FDG positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14(3): 370-374
- ²² Klöppel G. Pathomorphology of pancreatic cancer. In: Malfertheimer P, Ditschuneit H (eds) *Diagnostic procedures in pancreatic disease*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1986
- ²³ Gibson JB, Sobin LH. Histological typing of tumors of the liver, biliary tract and pancreas. World Health Organisation, Genf (WHO International Histological Classification of Tumors, no 20) 1978
- ²⁴ Amman R. Die "senile" chronische Pankreatitis- eine neue nosologische Einheit? *Schweiz Med Wochenschr* 1976; 106: 429

-
- ²⁵ Moser J. Prevention of alcoholrelated problems. Toronto: World Health Organisation 1980
- ²⁶ Dürr H. K. Alkoholschädigung des Pankreas *Internist* 1978; 19: 123
- ²⁷ Lehnert P. Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis. *Internist* 1979; 20: 321-330
- ²⁸ Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1987; 328: 1433-1437
- ²⁹ Friess H. Molecular versus conventional markers in pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58(6): 557-563
- ³⁰ Lemoine NR. Molecular advances in pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58(6): 550-556
- ³¹ La Vecchia C. Pancreas carcinoma. *Ann Inst Super Sanita* 1996; 32(4): 601-604
- ³² Gordis L, Gold LB. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Surg* 1984; 8: 808-21
- ³³ Aioki K, Ogawa H. Cancer of the pancreas, international mortality trends. *World Health Stat Report* 1978; 31: 2-27
- ³⁴ Williamson RCN. Pancreatic cancer: the greatest oncological challenge. *BMJ* 1988; 296: 445-446
- ³⁵ Trede M, Schwall G. The complications of pancreatectomy. *Ann Surg* 1988; 207: 39-47
- ³⁶ Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7 (1): 67-91
- ³⁷ Gudjonsson, Birgir. Cancer of the pancreas, 50 years of surgery. *Cancer* 1987, 60: 2284-2303
- ³⁸ Polissar L, Feigl P, Lane WW, Glaefke G, Dahlberg S. Accuracy of basic cancer patient data: Results from an extensive recording survey. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 1007-1014
- ³⁹ Ohashi O, Yamamoto M, Ishida H, Fujiwara H et al. The results of treatment for pancreatic cancer—statistic change. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1997; 98(7):588-591

-
- ⁴⁰ Gajalakshmi CK, Swaminathan R, Shanta V. A study on pancreatic cancer in Chennai (Madras), India. *Cancer Lett* 1998; 122(1-2): 221-226
- ⁴¹ Wolff, Weihrauch. Internistische Therapie 1994/95. 10.Auflage U&S
- ⁴² Beger HG, Bittner R. Das Pankreaskarzinom. Frühdiagnostisches und therapeutisches Dilemma. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo 1986
- ⁴³ Safi F, Schlosser W. Prognostic Value of CA 19-9 Serumcourse in Pancreatic Cancer. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 253-259
- ⁴⁴ Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, et al. Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(7): 551-556
- ⁴⁵ Klapdor R, Dietel M, Montz R, Greten H. New antigens and monoclonal antibodies for serological diagnosis, follow-up, and scintigraphic localisation in pancreatic cancer. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H. Diagnostic procedures in pancreatic disease. Springer Berlin Heidelberg New York 1986
- ⁴⁶ Bottger TC, Boddin J, Duber C, Heintz A, Kuckle R, Junginger T. Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma-what is necessary? *Oncology* 1998; 55(2): 122-129
- ⁴⁷ Semsch B, Häring R. Diagnose und Differentialdiagnose chirurgischer Erkrankungen des Pankreas. In: Diagnose und Differentialdiagnose in der Chirurgie, Band I Häring/Zilich 1990
- ⁴⁸ Stevens PD, Lightdale CJ. The role of endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(1): 125-133
- ⁴⁹ Lok T et al. Endosonography in staging early carcinoma of the ampulla of vater. *Gastroenterology* 1992; 102: 1392-1395
- ⁵⁰ Evans JD, Morton DG, Neoptolemos JP. Chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Postgrad Med J* 1997; 73: 543-548
- ⁵¹ Ammann R. Langzeitverlauf und Therapie der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis. *Internist* 1979; 20: 392-398

-
- ⁵² Sarles H, Sahel J. Die chronische Pankreatitis. In: Forell MM (Hrsg) Handbuch der inneren Medizin, Bd 3/6. Springer, Berlin Heidelberg New York 1976
- ⁵³ Trapnell J. The natural history and management of acute pancreatitis. *Clin Gastroent* 1972; 1: 147-166
- ⁵⁴ Amman R. Indikationen zur konservativen Therapie der chronischen Pankreatitis. *Gastroenterol* 1978 (Suppl); 13: 42
- ⁵⁵ Kümmerle F, Mangold G, Rückert K. Chirurgie des Pankreas. *Internist* 1979; 20: 399-406
- ⁵⁶ Nyhus, Baker, Fischer. Masters of Surgery 1996. Third edition. Partial or subtotal (near-total) pancreatectomy for chronic pancreatitis; 109: 1215-1220
- ⁵⁷ Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Ando H. Results of a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(18): 1536-1540
- ⁵⁸ Lillemoe KD. Palliative therapy for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(1): 199-216
- ⁵⁹ Buell U, Cremerius U, Zimny M. the future of PET in oncology depends on interactive basic, nuclear and clinical research. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1330
- ⁶⁰ Buonocore E, Hübner KF. Positron emission computed tomography for the pancreas: a preliminary study. *Radiology* 1979; 133: 195-201
- ⁶¹ Syrota A, Duquesnoy N, Paraf A, Kellershohn C. The role of positron emission tomography in the detection of pancreatic disease. *Radiology* 1982; 143: 249-253
- ⁶² Klever P, Bares R, Fass J, Büll U, Schumpelick V. PET with fluorine-18 deoxyglucose for pancreatic disease. *Lancet* 1992; 340: 1158-1159
- ⁶³ Bares R, Klever P, Hauptmann S, Hellwig D et al. F- 18 Fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. *Radiology* 1994; 192: 79-86

-
- ⁶⁴ Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergmann J et al. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer- A PET study. *J Nucl Med* 1993; 34: 1-6
- ⁶⁵ Shreve PD. Focal fluorine-accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 259-264
- ⁶⁶ Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Fujita T et al. Value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and thallium-202 in the detection of pancreatic cancer. *J Nucl Med* 1995; 36: 229-235
- ⁶⁷ Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, Kocher F et al. 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: Value of quantitative image interpretation. *Radiology* 1995; 195: 339-344
- ⁶⁸ Friess H, Langhans J, Ebert M, Beger H B, et al. Diagnosis of pancreatic cancer by 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Gut* 1995; 36: 771-777
- ⁶⁹ Shulkin BL, Koeppe RA, Francis IR, Deep GM, Lloyd RV, Thomson RW. Pheochromocytomas that do not accumulate metaiodobenzylguanidine: Localization with PET and administration of FDG. *Radiology* 1993; 186: 711-715
- ⁷⁰ Nakata B, Chung Y-S, Nishimura S, Nishihara T et al. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1997; 79: 695-699
- ⁷¹ Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Fujita T et al. Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose: comparison with CT and US. *Radiology* 1995; 195: 345-352
- ⁷² Zimny M, Fass J, Bares R, Cremerius U et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of pancreatic carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2000; Aug: 35(8): 883-888
- ⁷³ Zimny M, Bares R, Faß J, Adam G. Fluorine- 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 678-682

- ⁷⁴ Zimny M, Schumpelick V. Fluorodeoxyglukose Positronenemissionstomographie (FDG-PET) zur Dignitätsbeurteilung von Läsionen des Pankreas. *Der Chirurg* (im Druck)
- ⁷⁵ Zimny M, Buell U, Diederichs CG, Reske SN. False-positive FDG-PET in patients with pancreatic masses: an issue of proper patient selection? *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1352
- ⁷⁶ Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779
- ⁷⁷ Craighead CC, Lien RC. Pancreatoduodenal resection: comments on indications, operative diagnosis, staged procedures, morbid and lethal factors, and survival. *Ann Surg* 1958; 147: 931- 934
- ⁷⁸ Jordan GL. Pancreatic resection for pancreatic cancer. In Howard JM, Jordan GL, Reber HA, eds. *Surgical Diseases of the Pancreas* Philadelphia, Pa: Lea & Febiger, 1987: 666-714
- ⁷⁹ Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1990; 211: 447-458
- ⁸⁰ Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217: 430-438
- ⁸¹ Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw L. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995; 130: 295-300
- ⁸² Eble MJ, Maurer U. Intraoperative und perkutane Radiotherapie des Pankreaskarzinoms. *Radiologie* 1996; 36: 441-445
- ⁸³ Allison DC, Piantadosi S, Hruban RH, Dooley WC et al. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol* 1998; 67 (3): 151-159
- ⁸⁴ Bares R, Dohmen B M, Cremerius U, Faß J et al. Ergebnisse der Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-markierter Fluorodeoxyglukose bei Differentialdiagnose und Staging des Pankreaskarzinoms. *Radiologie* 1996; 36: 435-440

Danksagung

Ich danke Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. V. Schumpelick, Direktor der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, für die Überlassung des Themas.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. R. Kasperk, Oberarzt der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, für die gute Betreuung in der Promotionsphase und seine wertvollen Anregungen bei der Erstellung und kritischen Durchsicht der Dissertationsarbeit.

Herrn B. Bollig, Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Biomedizinischen Instituts, danke ich für seine Hilfe bei der Aufstellung statistischer Daten.

Lebenslauf

Name:	Kirsten Wilms	
Geburtsdatum:	31.03.1971	
Geburtsort:	Hohenlimburg	
Religion:	römisch-katholisch	
Familienstand:	ledig	
Staatsangehörigkeit:	deutsch	
Schulausbildung:	1977-1981	Grundschule Wassenberg
	1981-1987	Kreisgymnasium Heinsberg
	1987-1990	Cusanus-Gymnasium Erkelenz
	01.06.1990	Allgemeine Hochschulreife
Beschäftigung	vor 01.02.91-31.01.92	Freiwilliges Soziales Jahr
Studienbeginn:		St. Marienkrankenhaus Ratingen
	01.02.92-01.08.92	Freiwilliges Soziales Jahr
		Paracelsus-Klinik Düsseldorf
Studium:	01.10.1992	Beginn des Studiums der Medizin RWTH Aachen
	02.09.1994	Ärztliche Vorprüfung
	29.08.1995	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	31.03.1998	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	18.05.2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	01.07.2000	ÄIP Anästhesie und Intensivmedizin Elisabeth Krankenhaus Rheydt

