

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie  
(Univ.-Prof. Dr. med. B. M. Ghadimi)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Therapie der Hyperbilirubinämie bei  
Patienten mit einem Pankreaskarzinom  
– Welches ist der effektivere Weg zur  
Chemotherapie?**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Liesa-Marie Schein**

aus  
Wolfenbüttel

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. W. Brück
Referent/in	Prof. Dr. J. Gaedcke
Ko-Referent/in:	PD Dr. G. Petzold
Drittreferent/in:	Prof. Dr. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 21.03.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Therapie der Hyperbilirubinämie bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom – Welches ist der effektivere Weg zur Chemotherapie?" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 03.12.2021

.....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Das Pankreaskarzinom.....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Tumorbiologie .....	4
1.1.3 Risikofaktoren.....	6
1.1.4 Klinik .....	6
1.1.5 Diagnostik.....	6
1.1.6 Staging .....	8
1.1.7 Therapie .....	9
1.1.8 Prognose.....	19
1.2 Zielsetzung der Dissertation .....	22
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>24</b>
2.1 Datenerhebung .....	24
2.2 Auswahlkriterien.....	24
2.2.1 Einschlusskriterien.....	24
2.2.2 Ausschlusskriterien .....	25
2.4 Messgrößen.....	28
2.5 Begriffsklärungen .....	29
2.5.1 TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms .....	29
2.5.2 Grading des Pankreaskarzinoms .....	30
2.5.3 UICC-Stadien des Pankreaskarzinoms .....	30
2.5.4 Residualtumorstatus bei durchgeführter Resektion (R-Status).....	31
2.5.5 Definition von Komplikationen .....	31
2.6 Statistische Auswertung.....	37
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
3.1 Allgemeine Häufigkeitsverteilungen der Patientenkollektive .....	38
3.1.1 Alter .....	38
3.1.2 Geschlecht.....	40
3.1.3 Tumorlokalisation im Pankreas .....	40
3.1.4 Tumorpathologie.....	42
3.1.5 Lokalisation der Fernmetastasen .....	43
3.2 Krankenhausverweildauer .....	44

3.3 Chirurgische Therapie.....	47
3.3.1 OP-Verfahren.....	47
3.3.2 Simultane Gastroenterostomie .....	48
3.3.3 Residualtumorstatus .....	48
3.4 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) .....	49
3.4.1 Anzahl der durchgeführten ERCPs pro Patienten.....	49
3.4.2 Stentwechsel .....	49
3.5 Komplikationen .....	50
3.5.1 Nach chirurgischer Therapie.....	50
3.5.2 Nach ERCP mit Stenteinlage.....	52
3.6 30-Tage-Mortalität .....	54
3.7 Bilirubinverlauf.....	55
3.8 Erreichen der Zielereignisse .....	59
3.8.1 Zielereignis I.....	59
3.8.2 Zielereignis II.....	65
3.8.2 Zielereignis III .....	68
3.9 Chemotherapieregime .....	73
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>76</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>107</b>
<b>6 Anhang.....</b>	<b>109</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>126</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Die häufigsten malignen Tumorlokalisationen in Deutschland 2016.....	1
Abbildung 2:	Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Deutschland 2000 – 2020 .....	3
Abbildung 3:	Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms .....	19
Abbildung 4:	Mediane Gesamtüberlebensrate nach adjuvanter Anwendung eines modifizierten FOLFIRINOX-Regimes vs. Gemcitabine nach Pankreaskarzinomresektion .....	20
Abbildung 5:	Mediane Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei Anwendung von FOLFIRINOX vs. Gemcitabine beim metastasierenden Pankreaskarzinom ..	21
Abbildung 6:	Mediane Gesamtüberlebensrate nach Anwendung von nab-Paclitaxel- Gemcitabine vs. Gemcitabine-Monotherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom .....	21
Abbildung 7:	Einschlusskriterien (Arm A) .....	26
Abbildung 8:	Einschlusskriterien (Arm B) .....	27
Abbildung 9:	Alter am Operations- bzw. Interventionstag (n = 58) .....	39
Abbildung 10:	Tumorstadium gemäß TNM-Klassifikation zum OP- /Interventionszeitpunkt (n = 58) .....	42
Abbildung 11:	Lokalisation der Fernmetastasen bei M1-Status gemäß TNM- Klassifikation zum Zeitpunkt der Operation bzw. Intervention (n = 27) ..	43
Abbildung 12:	Verweildauer der Patienten in Tagen insgesamt (vor und nach der Operation bzw. Intervention summiert) mit Subgruppen .....	44
Abbildung 13:	Verweildauer der Patienten in Tagen nach der Operation bzw. Intervention mit Subgruppen .....	46
Abbildung 14:	Postoperative Komplikationen nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose mit Subgruppen .....	51
Abbildung 15:	Verlauf des Gesamtbilirubinwertes (Arm A vs. Arm B) .....	57
Abbildung 16:	Verlauf des Gesamtbilirubinwertes mit Subgruppen .....	58
Abbildung 17:	Tageweiser Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin $\leq$ 1,8 mg/dl) mit Subgruppen .....	61
Abbildung 18:	Tageweiser Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin $\leq$ 2,5 mg/dl) mit Subgruppen .....	66
Abbildung 19:	Tageweiser Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin $<$ 5,0 mg/dl) mit Subgruppen .....	70
Abbildung 20:	Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens (A) und des krankheitsfreien Überlebens (B) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Therapiebeginns .....	100

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Deutschland 2000 – 2020 .....	3
Tabelle 2:	TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinomes .....	29
Tabelle 3:	Grading des Pankreaskarzinoms .....	30
Tabelle 4:	UICC-Stadium des Pankreaskarzinoms .....	31
Tabelle 5:	Residualtumorstatus .....	31
Tabelle 6:	Einteilung der postoperativen Pankreasfistel nach der ISGPF .....	32
Tabelle 7:	Tokyo Guidelines 2012 .....	34
Tabelle 8:	Aktualisierte Atlanta-Kriterien .....	35
Tabelle 9:	Alter am Operations- bzw. Interventionstag .....	38
Tabelle 10:	Geschlechterverteilung .....	40
Tabelle 11:	Primäre Tumorlokalisation im Pankreas zum Diagnosezeitpunkt .....	40
Tabelle 12:	Tumorstadium gemäß TNM-Klassifikation zum OP-/Interventionszeitpunkt .....	42
Tabelle 13:	Lokalisation der Fernmetastasen bei M1-Status gemäß TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Operation bzw. Intervention .....	43
Tabelle 14:	Verweildauer der Patienten insgesamt in Tagen (vor und nach Operation bzw. Intervention summiert) .....	44
Tabelle 15:	Verweildauer der Patienten in Tagen nach der Operation bzw. Intervention .....	45
Tabelle 16:	Mann-Whitney-U-Test der postoperativen/-interventionellen Verweildauer (Gruppe A vs. Gruppe B) .....	46
Tabelle 17:	Mann-Whitney-U-Test der postoperativen/-interventionellen Verweildauer (mit vs. ohne Pankreasresektion) .....	47
Tabelle 18:	OP-Verfahren mit bzw. ohne Pankreasresektion .....	48
Tabelle 19:	Residualtumorstatus .....	48
Tabelle 20:	Intervention im Rahmen der ERCP .....	49
Tabelle 21:	Stentmaterial .....	49
Tabelle 22:	Auftreten von post-operativen bzw. post-interventionellen Komplikationen .....	50
Tabelle 23:	Postoperative Komplikationen nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose (n = 35) .....	50
Tabelle 24:	Komplikationen nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose mit Subgruppen .....	51
Tabelle 25:	Aufgetretene Komplikationen nach ERCP mit Stenteinlage (n = 23) .....	54
Tabelle 26:	Mann-Whitney-U-Test der präoperativen/-interventionellen (Gruppe A vs. Gruppe B) .....	55
Tabelle 27:	Mann-Whitney-U-Test der postoperativen/-interventionellen Gesamtbilirubinwerte (Gruppe A vs. Gruppe B) .....	56
Tabelle 28:	Zeitpunkt für das Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin $\leq$ 1,8 mg/dl) .....	60
Tabelle 29:	Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin $\leq$ 1,8 mg/dl): Chi-Quadrat-Test mit Yates-Kontinuitäts-Korrektur .....	60
Tabelle 30:	Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin $\leq$ 1,8 mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/Tumorcharakteristika) .....	62
Tabelle 31:	Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin $\leq$ 1,8 mg/dl): Log-Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/Tumorcharakteristika) .....	62

Tabelle 32: Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin $\leq 1,8$ mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zum Testen möglicher Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch) .....	63
Tabelle 33: Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin $\leq 1,8$ mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch) .....	63
Tabelle 34: Zeitpunkt für das Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin $\leq 2,5$ mg/dl).....	65
Tabelle 35: Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin $\leq 2,5$ mg/dl): Chi-Quadrat-Test mit Yates-Kontinuitäts-Korrektur.....	65
Tabelle 36: Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin $\leq 2,5$ mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/ Tumorcharakteristika) .....	66
Tabelle 37: Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin $\leq 2,5$ mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/ Tumorcharakteristika) .....	67
Tabelle 38: Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin $\leq 2,5$ mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zum Testen von möglichen Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch).....	67
Tabelle 39: Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin $\leq 2,5$ mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch).....	68
Tabelle 40: Zeitpunkt für das Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin $< 5,0$ mg/dl).....	69
Tabelle 41: Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin $< 5,0$ mg/dl): Chi-Quadrat-Test mit Yates-Kontinuitäts-Korrektur.....	70
Tabelle 42: Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin $< 5,0$ mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/ Tumorcharakteristika) .....	71
Tabelle 43: Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin $< 5,0$ mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/ Tumorcharakteristika) .....	71
Tabelle 44: Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin $< 5,0$ mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten) zum Testen möglicher Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch).....	72
Tabelle 45: Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin $< 5,0$ mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch).....	72
Tabelle 46: Durchführung einer Chemotherapie .....	73
Tabelle 47: Angewandtes Chemotherapieregime .....	74
Tabelle 48: Vergleich der Komplikationsraten nach einer biliodigestiven Anastomose mit Literaturangaben .....	81
Tabelle 49: Vergleich zweier Studien zur prophylaktischen Gastroenterostomie.....	84
Tabelle 50: Vergleich der Komplikationsraten nach einer ERCP mit Stenteinlage mit Literaturangaben .....	87
Tabelle 51: Vergleich prospektiver Studien zum Thema biliodigestive Anastomose vs. ERCP mit Stenteinlage .....	92
Tabelle 52: Vergleich retrospektiver Studien zum Thema biliodigestive Anastomose vs. ERCP mit Stenteinlage .....	96
Tabelle 53: Vergleich retrospektiver Studien zum Thema "optimaler Zeitpunkt für den Beginn einer Chemotherapie bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom" .	101



## Abkürzungsverzeichnis

5-FU:	5-Fluoruracil
A.:	<i>Arteria</i>
ASA:	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
CA 19.9:	<i>Carbohydrate antigen 19.9</i>
CDC:	<i>Center of Disease Control</i>
CONKO:	Charité Onkologie (Studie)
CT:	Computertomographie
DF:	<i>Degrees of freedom</i>
DFS:	<i>Disease-free survival</i>
DGE:	<i>Delayed gastric emptying</i>
DGVS:	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
DIMDI:	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
DPC4/SMAD4:	<i>Deleted in pancreatic carcinomas locus 4/ Mothers against decapentaplegic homolog 4 drosophila</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR:	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPT:	Endoskopische Papillotomie
ERCP:	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPAC-4:	<i>European Study Group for Pancreatic Cancer - trial 4 (Studie)</i>
FOLFIRINOX:	Folinsäure, 5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin
ICD:	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ISGPF:	<i>International Study Group on Pancreatic Fistula</i>
ISGPS:	<i>International Study Group on Pancreatic Surgery</i>
KRAS2-Onkogen:	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog2-Onkogen</i>
MPACT:	<i>Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial (Studie)</i>
MRCP:	Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie
MRT:	Magnetresonanztomographie
Nab-Paclitaxel:	<i>Nano-particle albumin bound- paclitaxel</i>

OPS:	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS:	<i>Overall survival</i>
PanIN:	Intraepitheliale Neoplasien
PCS:	<i>Post-chemotherapy survival</i>
PFS:	<i>Progression free survival</i>
Post-OP:	Postoperativ(e)
PTCD:	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
RKI:	Robert Koch-Institut
RNA:	Ribonukleinsäure
SAP:	Systemanalyse Programmentwicklung
SEMS:	Selbstexpandierender Metallstent
TNM:	Tumor, <i>Nodus</i> , Metastasen
UICC:	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
UMG:	Universitätsmedizin Göttingen
V.:	<i>Vena</i>
ZfKD:	Zentrum für Krebsregisterdaten

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Pankreaskarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland etwa 18.370 Menschen an einem Pankreaskarzinom (RKI 2019). Über die letzten 30 Jahren ist die Inzidenz nahezu stetig steigend, mitbedingt durch den demographischen Wandel mit einer immer älter werdenden Bevölkerung und der häufigeren Durchführung bildgebender Verfahren.

Unter den Gastrointestinalen Tumoren steht das Pankreaskarzinom in seiner Häufigkeit an dritter Stelle, nach dem Kolon- und Magenkarzinom (Brunner und Stöß 2009).

Betrachtet man sämtliche neu diagnostizierte maligne Tumore, so belegt es nach seiner Häufigkeit Platz sechs bei den Frauen und Platz zehn bei den Männern:

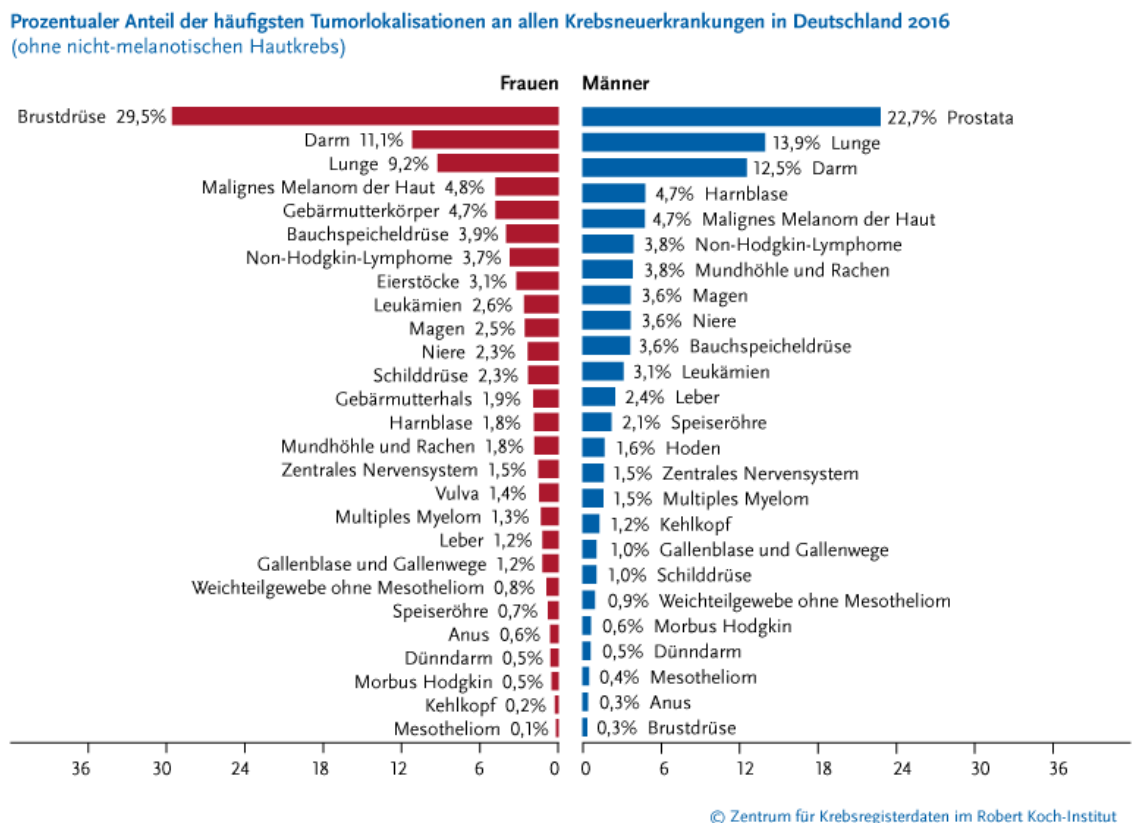


Abbildung 1: Die häufigsten malignen Tumorlokalisationen in Deutschland 2016

Nach RKI (2019). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Robert Koch-Instituts (Hrsg) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

Den 18.370 Patienten, die in Deutschland im Jahr 2016 an einem Pankreaskarzinom neu erkrankten, steht eine Zahl von 18.052 Patienten gegenüber, die im selben Jahr aufgrund dieser Diagnose verstarben (ZfKD 2019).

Die Neuerkrankungsrate entspricht damit seit Jahren annähernd der Mortalitätsrate (Beger et al. 2003; Oettle et al. 2007; Oberstein und Olive 2013; Ilic und Ilic 2016). Es handelt sich bei dieser Karzinomart in der Mehrzahl der Fälle um eine Erkrankung des höheren Lebensalters, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 73 Jahren (Männer: 71 Jahre, Frauen 75 Jahre), wobei Männer und Frauen jeweils etwa gleich häufig betroffen sind (Oberstein und Olive 2013). Das Lebenszeitrisiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken liegt bei beiden Geschlechtern bei ca. 1,7% (Saif 2013; RKI 2019).

Da das Pankreaskarzinom in der Regel keine Frühsymptome verursacht und zu einer frühen Metastasierung neigt, erfolgt die Diagnosestellung meist erst in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Nur bei ca. 10 – 15% der Patienten wird die Diagnose in einem lokalisierten, potentiell kurativen Stadium gestellt und auch dort beträgt die 5-Jahresüberlebensrate trotz Tumorresektion nur ca. 10% (Seufferlein et al. 2012). Durch die Erweiterung der Therapie um eine adjuvante Chemotherapie kann die mediane Überlebenszeit von 12 – 15 Monaten (bei alleiniger Resektion) auf ca. 20 – 23 Monate verlängert werden und die 5-Jahres-Überlebensrate erhöht sich auf ca. 20 – 30% (Krempien et al. 2006; Kleger 2014; Kim et al. 2017). Insgesamt ergibt sich, über alle Krankheitsstadien hinweg betrachtet, eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur etwa 6 – 10% (Mann et al. 2006; Seufferlein et al. 2012; Saif 2013; Kleger 2014; Ansari et al. 2015; Cid-Arregui und Juarez 2015; Ilic und Ilic 2016).

Somit besitzt das Pankreaskarzinom unter den soliden malignen Tumorerkrankungen mithin die schlechteste Prognose und rangiert in den häufigsten krebsbedingten Todesfällen in Deutschland auf Rang vier und weltweit auf Rang sieben (Saif 2013; Cid-Arregui und Juarez 2015; Ilic und Ilic 2016).

Tabelle 1: Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Deutschland 2000 – 2020

Jahr	Erkrankungsfälle
2000	12712
2001	12497
2002	12567
2003	12891
2004	13433
2005	14032
2006	14715
2007	15467
2008	15816
2009	16205
2010	16703
2011	16906
2012	17475
2013	17444
2014	17127
2015	18388
2016	18374
Prognose für 2020	19900



Abbildung 2: Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Deutschland 2000 – 2020

Nach RKI (2019).

Pankreastumore können sowohl im exokrinen als auch endokrinen Drüsenanteil entstehen. Maligne endokrine Tumore der Pankreas stellen allerdings insgesamt mit einer Häufigkeit von unter 5% eher eine Rarität dar und haben, wenn sie hormonaktiv sind, durch die meist früher auftretenden klinischen Beschwerden z. B. in Form von Blutzuckerschwankungen und einen dadurch bedingten früheren Therapiebeginn in der Regel eine deutlich bessere Prognose als die Malignome des exokrinen Drüsenanteils (Keutgen et al. 2016). Etwa 95% aller malignen Pankreastumore entstammen dem exokrinen Anteil des Organs, wobei das duktales Adenokarzinom mit über 80% den größten Anteil dieser Tumore darstellt (Kelly und Benjamin 1995; Cid-Arregui und Juarez 2015). Dabei finden sich ca. 75% der Malignome im Kopfbereich des Pankreas, ca. 15 – 20% im Korpus und 5 – 10% im Schwanzbereich (Seufferlein et al. 2012; Pietryga und Morgan 2015).

### 1.1.2 Tumorbiologie

Als histologische Vorläuferläsionen des Pankreaskarzinoms gelten die sogenannten „Pankreatischen Intraepithelialen Neoplasien“ (PanIN) (Cid-Arregui und Juarez 2015). Während der Entwicklung dieser prämaligen Dysplasien zum invasiven Karzinom kommt es im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens zu einer Reihe von Mutationen in den betroffenen Zellen (Adam et al. 2004; Ghaneh et al. 2007; Hidalgo 2012).

Innerhalb des Pankreaskarzinoms zeigt sich eine große zelluläre Heterogenität. Hierzu gehören, neben den eigentlichen Tumorzellen, Tumorstammzellen, die für die hohe Proliferationsrate sowie Resistenzrate gegenüber Chemotherapien mitverantwortlich sind, und Stromazellen (Li et al. 2007). Letztere bilden eine Art Schutzwall aus Fibroblasten, Leukozyten, Endothelzellen, Neuronen und Komponenten der extrazellulären Matrix um die Tumorstammzellen und verhindern so eine Abwehrreaktion des Immunsystems den entarteten Zellen gegenüber (Hidalgo 2012; Oberstein und Olive 2013). Diese desmoplastische Stromareaktion stellt eine weitere Besonderheit des Pankreaskarzinoms dar, da es dadurch zu einer Hypovaskularisierung des Tumors mit konsekutiver Tumorphoxie kommt (Brunner und Stöß 2009; Kleger et al. 2014). Hierdurch erklärt sich auch der aggressive Tumorcharakter und die schwierige Therapie dieser Karzinomart: Durch die Gefäßrarefizierung kommen zum einen Chemotherapeutika häufig nicht in der nötigen Konzentration im Tumorrinneren an, zum anderen führt die chronische Hypoxie im Tumor zu einer Selektion besonders aggressiver Tumorsubzellen mit der Folge einer frühen Invasion der Umgebung und Förderung der Metastasierung (Li et al. 2007). Darüber hinaus beruht ein Teil der zytotoxischen Wirksamkeit einer Radiotherapie auf dem Vorhandensein von Sauerstoff (Oberstein und Olive 2013).

Auf genetischer Ebene weisen Pankreaskarzinome eine Vielzahl an komplexen Mutationen innerhalb der Tumorsuppressorgene, Onkogene und der DNA-Struktur an sich auf. Die vier grundlegendsten Mutationen betreffen das *KRAS2*-Onkogen (ca. 90%) und die Tumorsuppressorgene *Cyclin dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)* (ca. 95%), *p53* (50 – 90%) und *deleted in pancreatic carcinomas locus 4/ mothers against decapentaplegic homolog 4 drosophila (DPC4/SMAD4)* (ca. 50%) (Ghaneh et al. 2007; Hidalgo 2012; Oberstein und Olive 2013; Wolfgang et al. 2013; Cid-Arregui und Juarez 2015; Brunner et al. 2019).

Eine gemeinsame Folge dieser Vielzahl an möglichen Mutationen ist eine ungebremste Aktivierung proliferativer Signalwege und der Verlust von DNA-Reparaturmechanismen.

Darüber hinaus zeigen einige Mutationen, wie beispielsweise im *DPC4*-Gen, ein aggressiveres Potential hinsichtlich Fernmetastasierungen (Hidalgo 2012).

### 1.1.3 Risikofaktoren

Zahlreiche genetische und lebensstilbedingte Faktoren standen im Verdacht das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken zu erhöhen. Eine Evidenz ließ sich für die meisten dieser vermuteten Ursachen allerdings nicht nachweisen. Zu den gesicherten Faktoren, die das Lebenszeitrisko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken erhöhen, gehören: Rauchen, Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2, Chronische Pankreatitiden, Verwandte ersten Grades mit einem Pankreaskarzinom und andere familiäre Tumorerkrankungen (z. B. Peutz-Jeghers-Syndrom, familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), *breast cancer gene (BRCA)*-Mutationen) (Silverman et al. 1994; Everhart und Wright 1995; Lowenfels und Maisonneuve 2004; Tummala et al. 2011; Bosetti et al. 2012; Duell et al. 2012; Seufferlein et al. 2012; Ilic und Ilic 2016).

Etwa 90% der duktaalen Pankreaskarzinome werden als sporadisch angesehen und nur bei 5 – 10% werden genetische Faktoren als Ursache angenommen (Kelly und Benjamin 1995; Greer und Brand 2007; Tummala et al. 2011; Bosetti et al. 2012; Duell et al. 2012; Seufferlein et al. 2012; Ilic und Ilic 2016).

### 1.1.4 Klinik

Das Pankreaskarzinom zeigt in der überwiegenden Zahl der Fälle keine charakteristischen Frühsymptome und auch eine effektive Screeninguntersuchung mit hoher Spezifität und Sensibilität hat sich bisher nicht etablieren können (Welzel et al. 2003; Greer und Brand 2007; Cid-Arregui und Juarez 2015; Ilic und Ilic 2016; Wong 2016).

Zu den klinischen Symptomen des Pankreaskarzinoms zählen Übelkeit, Völlegefühl, Gewichtsverlust, Oberbauchbeschwerden, Stuhlveränderungen, Ikterus, Thrombosen, ein neu aufgetretener Diabetes mellitus, Pankreatitis und besonders in fortgeschrittenen Stadien auch Schmerzen (Kelly und Benjamin 1995; Greer und Brand 2007; Tummala et al. 2011; Duell et al. 2012; Seufferlein et al. 2012; Oberstein und Olive 2013).

### 1.1.5 Diagnostik

Da das Pankreaskarzinom nur in seltenen Fällen im Frühstadium symptomatisch wird, erfolgt eine Diagnostik meist erst in bereits fortgeschrittenen Stadien. Anlass für eine weiterführende Diagnostik sollten beispielsweise anamnestisch neu aufgetretene Oberbauch-/ Rückenschmerzen, ein schmerzloser Ikterus oder B-Symptomatik sein.

Eine grundsätzliche differentialdiagnostische Abklärung eines Pankreaskarzinoms bei neu aufgetretenem Diabetes Mellitus Typ 2 wird beim Fehlen weiterer klinischer Symptome, in



Bezug auf ein Pankreaskarzinom, im Allgemeinen nicht empfohlen (Calle et al. 1998; Chari et al. 2005; Huxley et al. 2005).

Patienten über 50 Jahre, die erstmals eine idiopathische Pankreatitis erleiden, sollten im symptomfreien Intervall einen endoskopischen Ultraschall, ggf. gefolgt von einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder Magnetresonanztomographie (MRCP) erhalten (Balthazar 2005).

Zu der initialen Diagnostik bei Verdacht auf einen Pankreastumor zählt die Abdomensonographie. Hierbei lassen sich Pankreasraumforderungen  $\geq 2$  cm, sowie eventuelle Dilatationen des Ductus pancreaticus bzw. choledochus und Filiae erkennen (Kelly und Benjamin 1995; Ghaneh et al. 2007; Tummala et al. 2011; Lee und Lee 2014).

Einschränkungen ergeben sich bei adipösen Patienten, Meteorismus und durch die starke Abhängigkeit von der Expertise des durchführenden Sonographers. Die Gesamtsensitivität dieser Untersuchungsmethode liegt bei etwa 70-95% (Maringhini et al. 1993; Karlson et al. 1999; Rickes et al. 2002; Ghaneh et al. 2007; Tummala et al. 2011; Lee und Lee 2014; Pietryga und Morgan 2015).

Zu den weiteren grundsätzlichen Verfahren für die Detektion eines Pankreaskarzinoms zählen die Endosonographie, die Oberbauch-Computertomographie (CT)/ -Magnetresonanztomographie (MRT) und gegebenenfalls die MRCP. Die ERCP ist zur alleinigen Diagnose nicht geeignet, da sie primär nur Gangveränderungen und nicht die Raumforderung an sich darstellt und im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren eine höhere Komplikationsrate aufweist (Adamek et al. 2000; Hänninen et al. 2005; Tummala et al. 2011).

Tumormarker wie das Carbohydrate-Antigen 19.9 (CA 19.9) haben aufgrund der geringen Spezifität nur eine geringe diagnostische Aussagekraft. Für die Erstdiagnose, sowie zum Screening, ist das CA 19.9 somit nicht geeignet (Newman et al. 2006). So kann dieser Marker z. B. bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom und einem Mangel am Lewis-Antigen (bei ca. 5 – 10% der Kaukasier) unterhalb der Nachweisgrenze liegen, gleichzeitig können sich aber auch erhöhte Tumormarkerlevel bei benignen Grunderkrankungen mit Cholestase oder Entzündungen wie z. B. einer Pankreatitis zeigen (Ghaneh et al. 2007; Humphris et al. 2012; Cid-Arregui und Juarez 2015).

Sinnvoll erscheint die einmalige präoperative Bestimmung als Ausgangswert sowie im Intervall nach Therapiebeginn, um mögliche Hinweise auf einen Tumorprogress oder ein

Tumorrezidiv zu erhalten (Newman et al. 2006; Ghaneh et al. 2007; Humphris et al. 2012; Seufferlein et al. 2012; Chiorean et al. 2016).

Eine histologische Sicherung des Tumors ist bei bildgebender Raumforderung oder schmerzlosem Ikterus bei älteren Patienten nicht zwingend erforderlich. Differentialdiagnostisch sollte dann jedoch ein Gallenstein oder in Abhängigkeit von der Bildgebung eine Immunglobulin-G4-assoziierte Pankreatitis ausgeschlossen werden. Aufgrund der oft schwierigen Diagnostik bei zum Teil sehr zellarmen Tumoren sollte bei bildgebend resektablen Pankreastumoren die primäre Resektion erfolgen (Leitlinie Pankreaskarzinom 2013). Ein Zeitverlust durch wiederholte Versuche der histologischen Sicherung ist dabei unbedingt zu vermeiden. Eine Indikation zur (präoperativen) histopathologischen Sicherung besteht jedoch bei Irresektabilität, oder metastasenverdächtigen Raumforderungen (Leitlinie Pankreaskarzinom 2013).

In diesen Situationen ist dann eine (pseudo-) neoadjuvante oder palliative Chemotherapie indiziert (Ansari et al. 2015).

Auch bei grenzwertig resektablen Tumoren kann eine neoadjuvante Therapie indiziert sein und ggf. zu einer signifikanten Lebenszeitverlängerung führen (Ghaneh et al. 2020). Hierfür wird dann ebenfalls eine histologische Sicherung benötigt. Diese sollte primär endosonographisch- oder CT-gesteuert erfolgen (Brunner et al. 2019).

### **1.1.6 Staging**

Bei bestehendem Tumorverdacht sollte sich eine (präoperative) Ausbreitungsdiagnostik anschließen.

Die deutsche Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom aus dem Jahre 2013 empfiehlt als Standarduntersuchungen zur Abklärung einer möglichen Filialisierung eine abdominelle Sonographie, sowie eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen (Leitlinie Pankreaskarzinom 2013). Im Rahmen der Abdomensonographie sollte eine genaue Beurteilung des Pankreas, der großen Gefäße, Lymphknoten und der Leber erfolgen.

Ein weiteres häufig eingesetztes bildgebendes Verfahren stellt die Abdomen-CT mit Kontrastmittelgabe dar. Hierbei lassen sich die Tumorgröße, Filiae und die Invasion von Gefäßen und Nerven in der Regel gut beurteilen. Die CT trägt mit am Meisten zur Beurteilung der Frage nach Resektabilität bei und kann mit ca. 90% Genauigkeit eine Irresektabilität vorhersagen (Tummala et al. 2011). Nachteile dieser Untersuchung ist die

Strahlenbelastung für den Patienten, sowie die oft nur schwere Beurteilung von Lymphknotenmetastasen.

Zur Beantwortung der Frage einer Tiefeninfiltration des Primärtumors sowie Gefäßinfiltrationen kann auch eine Endosonographie durchgeführt werden (Newman et al. 2006).

Fakultativ kann die Stagingdiagnostik durch eine MRT oder Staging-Laparoskopie ergänzt werden (Leitlinie Pankreaskarzinom 2013).

Eine MRT des Abdomens wird in der Regel bei bestehenden Kontraindikationen gegen die CT oder zur weiteren Abklärung unklarer CT-Befunde eingesetzt. Ihre Sensitivität ist in etwa der einer CT mit Kontrastmittel gleichzusetzen (Lee und Lee 2014).

Eine Staging-Laparoskopie kann zur Detektion von oberflächlichen Lebermetastasen oder einer Peritonealkarzinose ergänzend durchgeführt werden, falls die bisherige Bildgebung diesbezüglich nicht eindeutig war und somit das Ergebnis der Laparoskopie eine Änderung des primär kurativen Therapieregimes erfordern könnte (Tummala et al. 2011; Lee und Lee 2014; Pietryga und Morgan 2015).

### **1.1.7 Therapie**

Das optimale therapeutische Vorgehen sollte für jeden Patienten individuell im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz beschlossen werden.

#### **1.1.7.1 Chirurgische Therapie**

Die chirurgische R0-Resektion des Tumors stellt bis heute die einzig kurative Therapieoption des Pankreaskarzinoms dar. Leider befinden sich die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasiertem Tumorstadium, so dass nur ca. 10 – 15% für eine potentiell kurative Tumorresektion in Frage kommen (Beger et al. 2003; Neoptolemos 2003; Newman et al. 2006; Brunner et al. 2019). Als allgemeine Kontraindikationen für eine Resektion zählen das Vorhandensein von Fernmetastasen, der Befall der *A. mesenterica superior*, des *Truncus coeliacus* oder der *A. hepatica propria* und schwerwiegende Begleiterkrankungen (v.a. kardiopulmonaler Genese) (Leitlinie Pankreaskarzinom 2013; Wolfgang et al. 2013). Auch wenn im individuellen Fall eine arterielle Resektion technisch machbar erscheint, konnten Studien zeigen, dass diese mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht, ohne das Gesamtüberleben der Patienten zu verbessern (Ghaneh et al. 2007; Seufferlein et al. 2012). Ein Lymphknotenbefall oder eine venöse Tumorbeteiligung der Pfortader, *Vena (V.)*

*mesenterica superior* oder *V. lienalis* stellen hingegen keine generellen Kontraindikationen für eine Tumorsektion dar und waren in Studien nicht mit einer erhöhten postoperativen Morbidität bzw. Mortalität assoziiert (Ghaneh et al. 2007; Nimptsch et al. 2016).

Bei nicht eindeutiger Bildgebung und klinischen Hinweisen auf eine Peritonealkarzinose kann zur Klärung der Frage nach Resektabilität eine Staging-Laparoskopie indiziert sein. Bei etwa 15 – 30% der zuvor als potentiell kurativ therapierbaren Patienten ergeben sich hierdurch Befunde, die eine Resektabilität ausschließen und dem Patienten wird somit eine unnötige Laparotomie erspart (Schachter et al. 2000; Vollmer et al. 2002; Seufferlein et al. 2012).

#### 1.1.7.1.1 Resezierende Verfahren

Da die chirurgische Tumorsektion aktuell die einzig potentiell kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom darstellt, sollte bei der Tumorchirurgie des Pankreas eine R0-Resektion angestrebt werden. Zu den am weltweit verbreitetsten resezierenden Operationsverfahren des Pankreaskopfkarcinoms zählen die klassische Kausch-Whipple Operation und die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire. Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit diese beiden Verfahren bezüglich Operationsdauer, intraoperativem Blutverlust, Komplikationen, Mortalität, Morbidität, Krankenhausverweildauer und Überlebenszeit verglichen und kamen zu dem Ergebnis, dass kein Verfahren dem anderen signifikant überlegen ist und somit beide Verfahren als onkologisch gleichwertig anzusehen sind (Kozuschek et al. 1994; Lin und Lin 1999; Friess et al. 2003; Tran et al. 2004; Seiler et al. 2005; Hüttner et al. 2016; Nimptsch et al. 2016) .

Bei der klassischen Kausch-Whipple-Operation erfolgt die en-bloc Resektion von Pankreaskopf, distalem Magen, Duodenum, Gallenblase, distaler Anteil des *Ductus choledochus* und der regionären Lymphknoten.

Das Resektionsausmaß bei der pyloruserhaltenden partiellen Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire umfasst den Pankreaskopf, das distale Duodenum ab zwei Zentimetern aboral des *Pylorus*, die Gallenblase, den distalen Anteil des *Ductus choledochus* und etwa zehn Zentimeter des proximalen Jejunums. Im Gegensatz zur klassischen Kausch-Whipple-OP erfolgt somit keine Resektion des distalen Magens. Aus diesem Grunde und der damit verbundenen kürzeren Operationsdauer wird dieses Verfahren heutzutage vielfach als die Standardoperation bei tumorbedingten Pankreaskopfresektionen durchgeführt. Als

letzter allgemeiner Operationsschritt, nach der Explorationsphase und Resektionsphase, erfolgt bei beiden Verfahren die Rekonstruktionsphase mit Anlage der enterischen (Duodeno- bzw. Gastrojejunostomie), biliären (meist in Form einer Hepatikojejunostomie) und pankreatischen (Pankreatikojejunostomie) Anastomosen. (Kleespies 2007).

Bei Patienten mit Karzinomen des Pankreaskörpers oder -schwanzes kann eine Pankreaslinksresektion i.d.R. mit en bloc Resektion von Milz und hilären Lymphknoten erfolgen. Die totale Pankreatektomie bei ausgedehntem Organbefall spielt aufgrund der Langzeitfolgen, wie den oft nur schwer einzustellenden Brittle-Diabetes, heutzutage nur noch eine untergeordnete Rolle (Wolfgang et al. 2013).

#### 1.1.7.1.2 Nachsorge

Postoperativ sollte dem Patienten ein Tumornachsorgeprogramm angeboten werden. Bei präoperativ erhöhtem CA 19.9-Wert sollte der Tumormarker in den ersten zwei Jahren alle drei Monate kontrolliert werden. Ebenso kann alle sechs Monate die Durchführung einer Computertomographie des Abdomens erfolgen (Seufferlein et al. 2012). Jedoch besteht auch im Falle einer frühen Detektion eines Tumorzidivs dann eine palliative Situation.

#### 1.1.7.2 Adjuvante und Neoadjuvante Therapie

Die chirurgische Tumoresektion stellt die einzige kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom da, jedoch befinden sich nur etwa 10 – 15% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch in einem operablen Stadium und auch in dieser Patientensubgruppe liegt die 5 Jahresüberlebensraten nach alleiniger Resektion nur bei etwa 10 – 15% (Ghaneh et al. 2007; Humphris et al. 2012). Die Gründe hierfür liegen im Auftreten von Lokalrezidiven und einer meist frühzeitigen (Mikro-) Metastasierung innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Operation (Neoptolemos et al. 2004; Krempien et al. 2006; Wong 2016).

Mit einer adjuvanten Chemotherapie über sechs Monate kann laut Studien die 5-JahresÜberlebensrate von ca. 10 – 15% (nach alleiniger chirurgischer Therapie) auf etwa 20 – 30% angehoben werden (Ghaneh et al. 2007; Humphris et al. 2012; Kleger et al. 2014; Kim et al. 2017). Ein Überlebensvorteil zeigte sich auch bei der Anwendung nach R1-Resektion (Seufferlein et al. 2012).

Zu den angewandten Chemotherapeutika zählen Gemcitabine, 5-Fluoruracil (5-FU) und FOLFIRINOX. Die adjuvante Chemotherapie sollte frühzeitig, sobald es der klinische Zustand des Patienten zulässt, begonnen werden, in der Regel ist dies zwischen dem zehnten und 42. Postoperativen Tag möglich (Oettle H et al. 2007; Murakami et al. 2013; Kim et al. 2017).

Um diesen möglichst nahtlosen Übergang von chirurgischer zu adjuvanter Therapie zu ermöglichen, ist es wichtig postoperative Komplikationen möglichst zu vermeiden bzw. frühzeitig zu erkennen und zu therapieren.

In der adjuvanten Therapie sind Gemcitabine und 5-Fluoruracil als gleichwertig einzustufen, wenn auch erst genanntes ein günstigeres Toxizitätsprofil aufweist.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 22,5% für Gemcitabine, gegenüber 21% bei 5-Fluoruracil (Saif 2013).

Die randomisierte ESPAC-4 Studie konnte im Jahr 2016 eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberleben um ca. 2,5 Monate für die Kombination von Gemcitabine und Capecitabin (28,0 Monate) im Vergleich zur Gemcitabine Monotherapie (25,5 Monate;  $p = 0,032$ ) belegen (Neoptolemos et al. 2017a).

Bei FOLFIRINOX handelt es sich um eine Kombination der Chemotherapeutika Fluoruracil/Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin. Fluoruracil dient als falsches DNA-Substrat und führt dadurch zu einem Abbruch der DNA-Synthese. Irinotecan ist ein Zytostatikum aus der Klasse der Topoisomerase-I-Hemmer, welches über Strangbrüche innerhalb der DNA die Zellapoptose bewirkt. Das Platinderivat Oxaliplatin verursacht Quervernetzungen innerhalb der DNA-Stränge mit konsekutivem Abbruch der DNA-Synthese.

Im Jahr 2011 konnte eine Studie von Conroy et al. bereits eine signifikante Überlegenheit, des FOLFIRINOX-Chemotherapieregimes (11,1 Monate) gegenüber der länger etablierten Gemcitabine-Monotherapie (6,8 Monate), bezüglich der medianen Überlebensdauer bei Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom, zeigen ( $p < 0,001$ ) (Conroy et al. 2011).

Ebenso zeigte sich im Jahr 2018 ein signifikanter Überlebensvorteil bei Anwendung eines modifizierten FOLFIRINOX-Regimes (mediane Gesamtüberlebensrate 54,4 Monate) gegenüber der Gemcitabine-Monotherapie (mediane Gesamtüberlebensrate 35,0 Monate;

$p = 0,003$ ) im adjuvanten Setting (Conroy et al. 2018). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass das FOLFIRINOX-Schema eine wesentlich höhere Toxizität besitzt als Gemcitabine und die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen dritten bzw. vierten Grades unter der modifizierten FOLFIRINOX-Therapie mit einem Vorkommen von 75,9% über 20% häufiger als bei der Gemcitabine-Therapie (52,9%) auftraten (Conroy et al. 2018).

Insbesondere das Risiko für die Entwicklung von Diarrhoen, erhöhten Leberwerten, Parästhesien, Polyneuropathien, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, abdominellen Schmerzen und einer Mukositis waren unter dem FOLFIRINOX-Schema signifikant erhöht (Conroy et al. 2018).

Eine neoadjuvante (Radio-) Chemotherapie kann in Einzelfällen zu einer Tumorreduktion führen und so einen Kurswechsel Richtung kurativer Resektion ermöglichen. Insbesondere Patientin mit sogenannten „Borderline-Tumoren“, also als grenzwertig resektabel eingeschätzte Tumoren, könnten in etwa 1/3 der Fälle von einer solchen Therapie profitieren (Krempien et al. 2006; Christians et al. 2014; Cid-Arregui und Juarez 2015; Wong 2016). Die Anwendung neoadjuvanter Therapieprotokolle findet jedoch bisher nur im Rahmen von Studien statt.

Eine adjuvante Radiochemotherapie konnte in Studien einen individuellen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen adjuvanten Chemotherapie zeigen, wenn ein sehr hohes Risiko für ein lokales Tumorrezidiv, z. B. nach einer R1-Resektion vorlag (Jäger et al. 2019).

Eine generelle Empfehlung hängt aber auch hier noch von weiteren prospektiven Studien ab.

### 1.1.7.3 Palliative Therapie

Auch bei Patienten in einem fortgeschrittenen bzw. metastasiertem Tumorstadium konnte in Studien durch eine palliative Chemotherapie eine Lebenszeitverlängerung sowie Symptomlinderung erreicht werden (Conroy et al. 2011). Hierbei kommen als Zytostatika Gemcitabine, als Mono- oder Kombinationstherapie mit Erlotinib bzw. nab-Paclitaxel, oder das FOLFIRINOX-Schema zur Anwendung.

In einer Studie von Conroy aus dem Jahre 2011 konnte eine signifikante Überlegenheit, hinsichtlich der medianen Überlebensdauer, von FOLFIRINOX (11,1 Monate) gegenüber dem länger etabliertem Gemcitabine (6,8 Monate) gezeigt werden ( $p < 0,001$ ) (Conroy et al. 2011; Kleger 2014). Gleichsinnig zeigte sich unter diesem Therapieschema auch eine mehr

als doppelt so hohe 1-Jahres-Überlebensrate (48% vs. 21% bei Gemcitabine-Monotherapie) unter einer länger erhaltenden Lebensqualität (Conroy et al. 2011; Seufferlein et al. 2012). Auf der anderen Seite zeigte die FOLFIRINOX-Therapie allerdings auch eine erhöhte Rate an unerwünschten Nebenwirkungen. Fast die Hälfte der Patientin entwickeln unter der Therapie eine relevante Neutropenie, die bei etwa 5% einen febrilen Verlauf zeigte (Seufferlein et al. 2012). Zu den weiteren signifikant häufigeren Nebenwirkungen gehören Diarrhoen (ca. 12%), Thrombozytopenie (ca. 9%) und sensorische Polyneuropathien (ca. 9%) (Kleger 2014). Aus diesem Grund gilt die Empfehlung für die Anwendung von FOLFIRINOX als Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom, gemäß dem Studienprotokoll, auch nur für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)- Level 0 – 1), einem Alter  $\leq 75$  Jahre und einem Gesamtbilirubinwert  $< 1,5$  der oberen Normgrenze (Conroy et al. 2011; Seufferlein et al. 2012; Saif 2013). Somit sollte auch in einer palliativen Situation eine rasche Senkung des Serumbilirubins angestrebt werden, um dem Patienten möglichst früh die Chemotherapie zuführen zu können. Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine FOLFIRINOX-Therapie bleibt Gemcitabine bisher weiterhin das Chemotherapeutikum der ersten Wahl.

In ca. 30 – 50% der Pankreaskarzinome kommt es zu einer Überexpression des „*epidermal growth factor receptors*“ (EGFR) (Kleger 2014). In Studien, wie z. B. der von Moore aus dem Jahre 2007, konnte durch die Zugabe des EGFR-Tyrosinkinaseinhibitors Erlotinib eine mediane Verlängerung der Überlebenszeit um ca. zwei Wochen (6,24 vs. 5,91 Monate) gegenüber der Gemcitabine-Monotherapie gezeigt werden. Eine weitere signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 6,2 auf bis zu 10,5 Monate zeigte sich jedoch, wenn der Patient innerhalb von acht Wochen nach Erstanwendung einen typischen Akne-ähnlichen Hautausschlag entwickelte. Ebenso betrug die Ein-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne Hautausschlag 23%, gegenüber 43% nach dessen Auftreten ( $p < 0,001$ ) (Moore et al. 2007). Somit besteht die Empfehlung zur kombinierten Anwendung von Gemcitabine mit Erlotinib nur bei Patienten, die innerhalb des besagten Zeitraums die charakteristische Hautreaktion zeigen und bei Ausbleiben des Hautausschlages sollte die Therapie auf eine Gemcitabine Monotherapie reduziert werden.

Eine weitere Kombinationsmöglichkeit mit Gemcitabine im palliativen Setting ist nab-Paclitaxel (nano-particle albumin bound paclitaxel). Die Wirkweise beruht auf einer Unterbrechung des Zellzyklus durch Bindung an Beta-Tubulin und konsekutive Störung des Abbaus der Mikrotubuli (Kleger 2014).



Durch die Zugabe von nab-Paclitaxel konnte im Mausmodell eine um den Faktor 2,8 erhöhte Gemcitabine-Konzentration innerhalb des Tumors erreicht werden, im Vergleich zur Gemcitabine-Monotherapie (Von Hoff et al. 2013; Cid-Arregui und Juarez 2015).

Laut der MPACT-Studie von von Hoff et al. aus dem Jahre 2013 konnte das mediane Überleben durch die Zugabe von nab-Paclitaxel um ca. zwei Monate im Vergleich zur Gemcitabine-Monotherapie verlängert werden (8,5 Monate vs. 6,7 respektive;  $p < 0,001$ ). Auch hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens zeigte sich ein Vorteil für die Kombination mit nab-Paclitaxel (5,5 Monate vs. 3,7 Monate;  $p < 0,001$ ).

Im Gegenzug kam es bei dieser Kombination zu einer signifikant höheren Rate an Grad 3/4 Neutropenien (38% vs. 27%), Fatigue (17% vs. 7%) und Neuropathien (17% vs. 1%), wobei letztere häufig nur von transitorischem Charakter war (Von Hoff et al. 2013).

Aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen wird dieses Therapieschema aktuell nur bei Patienten mit einem ECOG-Status über eins, sowie einem Gesamtbilirubinwert  $< 1,5x$  der oberen Normgrenze empfohlen (EMA 2009; Vogel et al. 2015)

Zusammenfassend erwies sich sowohl das FOLFIRINOX-Chemotherapieschema, als auch die Kombinationstherapie von Gemcitabine mit nab-Paclitaxel als überlegen gegenüber der Gemcitabine-Monotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom und gutem Allgemeinzustand. Bei beiden Therapieschemata müssen allerdings auch höhere Nebenwirkungsraten in Kauf genommen werden.

Ein weiteres häufiges Problem besteht in der meist ausgeprägten Kachexie bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Eine Pankreasenzymsubstitution kann diesbezüglich helfen, dem Gewichtsverlust, bedingt durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz, entgegenzuwirken und fördert die Lebensqualität der Patienten (Ghaneh et al. 2007; Brunner et al. 2019). Eine routinemäßige dauerhafte parenterale Ernährung hat in Studien eine erhöhte Morbidität gezeigt und sollte deshalb eine Einzelfallentscheidung bleiben (Seufferlein et al. 2012).

Im Falle einer tumorbedingten Duodenalobstruktion kann die Einlage eines expandierbaren Metallstents zur Sicherung der Passage und bei Magenentleerungsstörungen die Gabe von prokinetischen Arzneimitteln indiziert sein. Im individuellen Fall kann auch operative Gastroenterostomie durchgeführt werden

Bezüglich der Schmerztherapie findet das WHO-Stufenschema zur Analgetikagabe Anwendung. Hierbei sollten die Medikamente vorzugsweise oral und zu festen Zeiten sowie zusätzlich bei Bedarf gegeben werden (Andrén-Sandberg et al. 1999). Im Falle eines

schlechten Ansprechens auf Opiate kann auch eine Blockade des *Plexus coeliacus* durchgeführt werden. In Studien zeigte sich hierbei eine Ansprechrate von 50 – 90% mit einer mittleren Wirkdauer von einem Monat bis zu einem Jahr (Andrén-Sandberg et al. 1999; Seufferlein et al. 2012).

#### 1.1.7.4 Therapie der Hyperbilirubinämie

Etwa 70 – 80% der Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom entwickeln im Laufe ihrer Krankheit eine Hyperbilirubinämie (Roque et al. 2015; Vogel et al. 2015). In bis zu 12% der Fälle ist es aber auch der (schmerzlose) Ikterus, der als initiales Symptom die weitere Abklärung hinsichtlich eines möglichen Pankreaskarzinoms bahnt (Schmidt-Hansen et al. 2016; Walter et al. 2016). Die Ursache für diesen Ikterus liegt mehrheitlich in der direkten Kompression des *Ductus hepaticus communis* durch den Pankreaskopftumor selbst, oder aber in der intrahepatischen Obstruktion bzw. Organinsuffizienz durch Lebermetastasen. Diese beeinträchtigt nicht nur in Form von Übelkeit, Erbrechen und Pruritus die Lebensqualität der Patienten, sondern auch die Gesamtüberlebensrate:

Die Voraussetzung für die Applikation einiger Chemotherapeutika (u. a. FOLFIRINOX, nab-Paclitaxel + Gemcitabine) in maximaler Wirkungs-dosis ist ein Gesamtbilirubinwert < 1,5x der oberen Normgrenze, um eine toxische Akkumulation der Metaboliten mit erhöhter Nebenwirkungsrate zu vermeiden (Weston et al. 2008; Vogel et al. 2015). Somit ist es äußerst wichtig eine Hyperbilirubinämie möglichst frühzeitig und effizient zu behandeln.

Diesbezüglich stehen drei etablierte Therapieoptionen zur Verfügung: die chirurgische Durchführung einer biliodigestiven Anastomose, die Einlage eines Stents im Rahmen einer ERCP und die perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD). Hinsichtlich der Effektivität zur Behandlung einer Hyperbilirubinämie konnte in bisherigen Studien keine signifikante Überlegenheit eines der Verfahren gegenüber den anderen Therapiemethoden gesichert werden (Smith et al. 1994; Russell 1999; Taylor et al. 2000; Wagner et al. 2000; Santagati et al. 2003; Nuzzo et al. 2004; Glazer et al. 2014).

##### 1.1.7.4.1 Biliodigestive Anastomose

Bei einer biliodigestiven Anastomose handelt es sich um eine operativ neu hergestellte Verbindung zwischen den Gallengängen und dem Magen-Darm-Trakt. Dieser Umgehungsby-pass wird sowohl bei palliativen Eingriffen im Rahmen einer Pankreaskarzinomes, als auch mit kurativem Ansatz im Zuge einer OP nach Kausch-Whipple oder einer partiellen Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire durchgeführt.

Gegenüber der ERCP mit Stenteinlage bietet diese operative Anastomose den Vorteil einer meist definitiven Umgehung des Passagehindernisses, das zur biliären Obstruktion geführt hat.

Zur Anlage einer biliodigestiven Anastomose stehen verschiedene Techniken zur Verfügung: die Hepatikojejunostomie, die Cholezystojejunostomie, die Choledochoduodenostomie und die intrahepatische biliodigestive Anastomose.

Zu der am häufigsten angewandten und effektivsten Form zur Behandlung der Hyperbilirubinämie zählt die Hepatikojejunostomie (Singh et al. 2008). Hierbei wird das Jejunum ca. 20 – 40 cm distal des Treitz-Bandes (*Flexura duodenojejunalis*) abgesetzt und das proximale Ende blind verschlossen. Es erfolgt nun ein Hochzug dieser Jejunumschlinge vorzugsweise vor die rechte Kolonflexur in den Oberbauch und nach Resektion des *distalen Ductus hepaticus communis* die Anlage der biliodigestiven Anastomose in Form einer End-zu-Seit Hepatikojejunostomie. Zur Vermeidung eines Gallerefluxes erfolgt die Anlage einer Y-Anastomose nach Roux. Hierzu wird das distale Ende des Jejunums ca. 30 – 40 cm von der Gallengangsanastomose entfernt in End-zu-Seit Technik mit dem Duodenum verbunden. Alternativ kann zu diesem Zwecke auch eine sogenannte Braun'sche Fußpunktanastomose angelegt werden, die eine Verbindung zwischen zu- und abführenden Teil der Jejunumschlinge schafft.

#### 1.1.7.4.2 ERCP mit Stenteinlage

Im Rahmen der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) wird ein Endoskop mit seitlicher Optik von oral bis zum Duodenum vorgeschoben. Anschließend erfolgt die Passage der *Papilla Vateri* und die Darstellung des *Ductus choledochus* sowie des *Ductus pancreaticus* mit Hilfe von Kontrastmittel. Stellt sich die Papille als verengt heraus, oder wird diese durch Steine verlegt, kann direkt eine Papillotomie zur Erweiterung derselben und Verbesserung des Galleabflusses durchgeführt werden. Somit besitzt die ERCP sowohl einen Stellenwert als diagnostisches als auch als therapeutisches Verfahren bei vielen Erkrankungen des biliopankreatischen Systems.

Die ERCP mit Stenteinlage bietet gegenüber den chirurgischen Verfahren den Vorteil einer schnelleren Durchführung, einer hohen Akzeptanz durch den Patienten, dem Wegfallen einer Intubationsnarkose mit den dazugehörigen anästhesiologischen Risiken, einer insgesamt niedrigeren Komplikationsrate und der kürzeren Krankenhausverweildauer. Der große Nachteil dieser Methode besteht in den regelmäßig notwendigen Stentwechseln (bei Plastikstents i.d.R. mindestens alle drei bis sechs Monate) sowie der Möglichkeit einer Stentdislokation oder Stentokklusion mit Cholangitis und erneuter Hyperbilirubinämie (Seufferlein et al. 2012).

Bei Patienten mit einer Hyperbilirubinämie, die einer potentiell kurativen Operation zugeführt werden sollen, sollte nur im individuellen Fall eine präoperative ERCP mit Stenteinlage oder PTCD-Anlage erfolgen. Studien zeigten diesbezüglich eine erhöhte postoperative Morbidität, primär bedingt durch biliäre Infektionen (Hodul et al. 2003; Jagannath et al. 2005; van der Gaag et al. 2010; Decker et al. 2011; Roque et al. 2015). Aus diesem Grunde wird eine präoperative Galleableitung nur bei Patienten empfohlen, die präoperativ Symptome einer Cholangitis zeigen, oder bei ikterischen Patienten, wenn der Operationstermin nicht zeitnah, innerhalb von maximal zwei Wochen, nach der Stenteinlage geplant werden kann (Leitlinie Pankreaskarzinom 2013).

### 1.1.8 Prognose

Das Pankreaskarzinom verursacht in der Regel keine spezifischen Frühsymptome und neigt zu einer frühzeitigen Metastasierung. Folglich werden die meisten Patienten erst in einem fortgeschrittenem Tumorstadium diagnostiziert (Neoptolemos et al. 2017; Brunner et al. 2019). Dadurch ergibt sich eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von nur etwa 9% (RKI 2019).

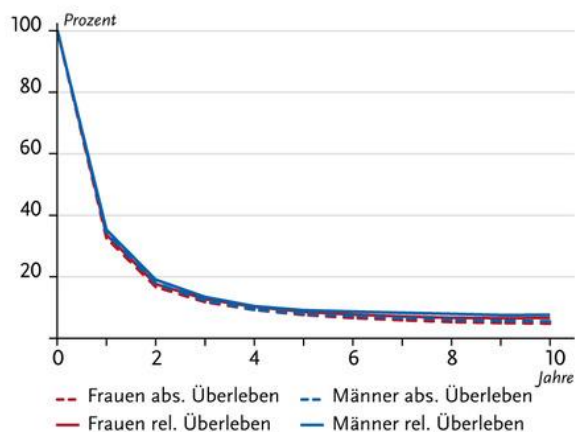


Abbildung 3: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms

Nach RKI (2019). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Robert Koch-Instituts (Hrsg) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019.

Die kurative Resektion gilt als wichtigster prognostischer Parameter. In zertifizierten Zentren liegt die Mortalitätsrate nach Pankreasresektionen mittlerweile unter fünf Prozent (Nimptsch et al. 2016).

Als negative prognostische Faktoren gelten Lymphknotenmetastasen, ein unvollständiger Resektionsstatus, eine geringe Tumordifferenzierung und eine Tumorgöße über 2,5 cm (Geer und Brennan 1993; Sperti et al. 1997; Gebhardt et al. 2000; Sohn et al. 2000; Wenger et al. 2000; Richter et al. 2003; Kuhlmann et al. 2004; Wagner et al. 2004).

Mit einer adjuvanten Chemotherapie über sechs Monate kann laut Studien die 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 10 – 15% (nach alleiniger chirurgischer Therapie) auf etwa 20 – 30% angehoben werden (Ghaneh et al. 2007; Humphris et al. 2012; Kleger et al. 2014; Kim et al. 2017).

Die Studie von Conroy et al. (2018) zeigte im adjuvanten Bereich eine signifikante Verlängerung der medianen Gesamtüberlebensrate um 19,4 Monate bei Anwendung eines modifizierten FOLFIRINOX-Regimes (54,4 Monate) gegenüber der Gemcitabine-Monotherapie (35,0 Monate).

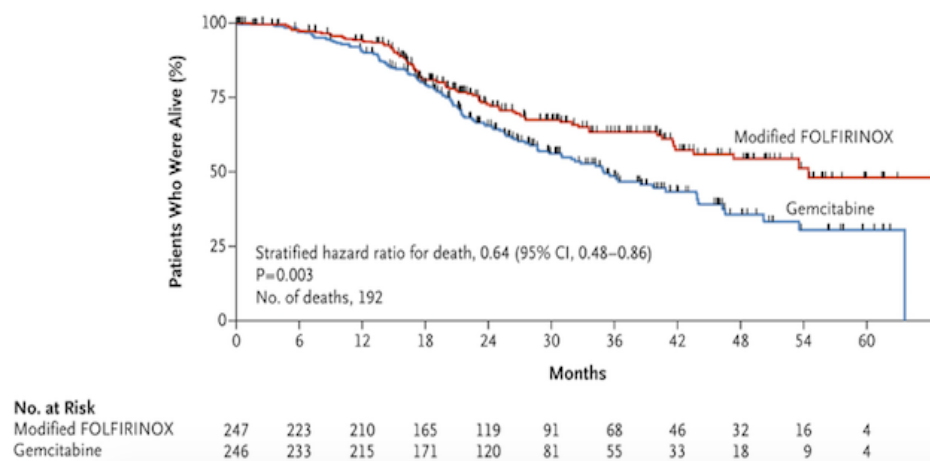


Abbildung 4: Mediane Gesamtüberlebensrate nach adjuvanter Anwendung eines modifizierten FOLFIRINOX-Regimes vs. Gemcitabine nach Pankreaskarzinomresektion

Nach Conroy et al. (2018). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von New England Journal of Medicine, Copyright Massachusetts Medical Society.

Auch bei Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom zeigte sich eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenswahrscheinlichkeit um 4,3 Monate bei Anwendung von FOLFIRINOX (11,1 Monate) gegenüber der Gemcitabine-Monotherapie (6,8 Monate) (Conroy et al. 2011).

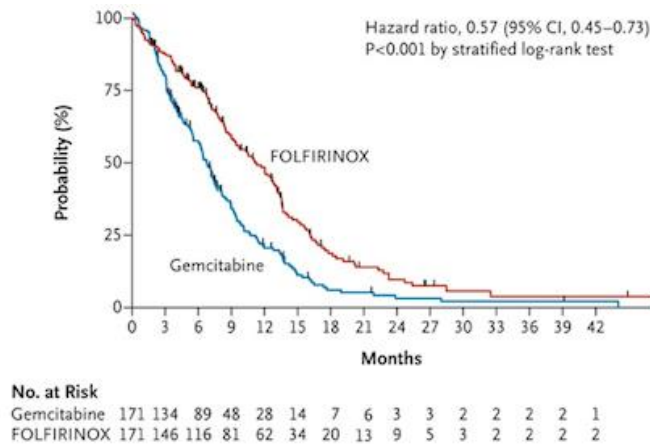


Abbildung 5: Mediane Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei Anwendung von FOLFIRINOX vs. Gemcitabine beim metastasieren Pankreaskarzinom

Nach Conroy et al. (2011). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von New England Journal of Medicine, Copyright Massachusetts Medical Society.

Gemäß der MPACT-Studie von von Hoff et al. (2013) konnte im palliativen Bereich durch die Zugabe von nab-Paclitaxel das mediane Überleben um ca. zwei Monate im Vergleich zur Gemcitabine-Monotherapie verlängert werden (8,5 Monate vs. 6,7 respektive;  $p < 0,001$ ).

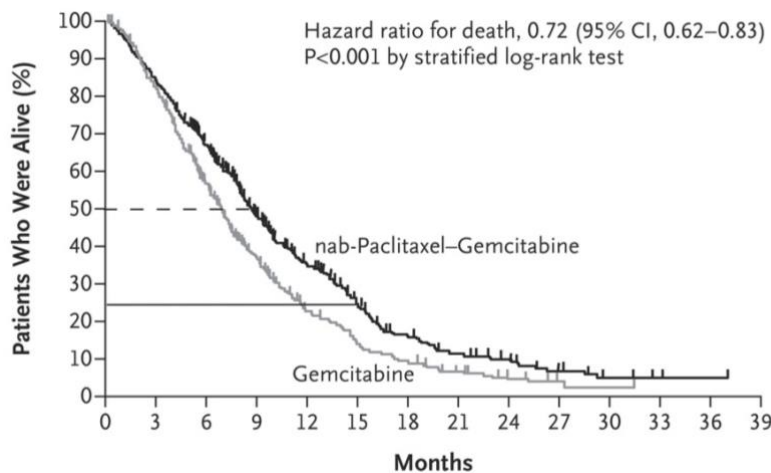


Abbildung 6: Mediane Gesamtüberlebensrate nach Anwendung von nab-Paclitaxel-Gemcitabine vs. Gemcitabine-Monotherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom

Nach von Hoff et al. (2013). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von New England Journal of Medicine, Copyright Massachusetts Medical Society.

Ein verspäteter Beginn einer adjuvanten bzw. palliativen Chemotherapie war in einigen Studien ebenfalls mit einer geringeren Gesamtüberlebensrate assoziiert (Wong 2016; Kim et al. 2017).

## 1.2 Zielsetzung der Dissertation

Der möglichst frühzeitige Beginn einer adjuvanten Chemotherapie, optimalerweise innerhalb von 20 – 30 Tagen nach der Operation, zeigte in Studien einen signifikanten Überlebensvorteil, sowohl was das Gesamtüberleben, als auch die Krankheitsfreie Überlebenszeit angeht (Murakami et al. 2013; Wong 2016; Kim et al. 2017).

Der theoretische Hintergrund liegt in der frühzeitigen effektiven Beseitigung von chirurgisch nicht erfassten Mikrometastasen und einer damit verbundenen Verhinderung eines frühen Lokalrezidivs. In der Praxis wird die adjuvante Chemotherapie meist zwischen der vierten und achten postoperativen Woche begonnen, beim Auftreten postoperativer Komplikationen auch später. Um einen möglichst nahtlosen Übergang von chirurgischer zu adjuvanter Chemotherapie zu ermöglichen, ist es deshalb wichtig postoperative Komplikationen möglichst zu vermeiden bzw. frühzeitig zu erkennen und zu therapieren.

Insbesondere die Hyperbilirubinämie stellt, sowohl im adjuvanten, als auch im palliativen Setting, oft ein Hindernis für die Initiation der Chemotherapie dar. Der Grund hierfür liegt darin, dass die Mehrzahl der Studien und Chemotherapieprotokolle einen Gesamtbilirubinwert  $< 1,5 \times$  der oberen Normgrenze verlangen, um eine toxische Akkumulation des Zytostatikums oder auch mangelnde Aktivierung eines Prodrug, wie Gemcitabine, durch Cytochrom P450 Isoenzyme zu vermeiden (Vogel et al. 2015).

Im palliativen Bereich konnte die MPACT-Studie von von Hoff et al. aus dem Jahre 2013 eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens um ca. zwei Monate bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom durch die Zugabe von nab-Paclitaxel im Vergleich zur Gemcitabine-Monotherapie zeigen (8,5 Monate vs. 6,7 respektive;  $p < 0,001$ ). Auch hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens erwies sich diese Kombination als Überlegen (5,5 Monate vs. 3,7 Monate;  $p < 0,001$ ) (Von Hoff et al. 2013).

Da nab-Paclitaxel zu ca. 70% biliär ausgeschieden wird, kommt es bereits bei einem Anstieg des Gesamtbilirubins um 0,6 mg/dl zu einer um bis zu 20% verminderten Ausscheidung von nab-Paclitaxel und somit auch deutlich häufiger zu hämatologischen und nicht-hämatologischen unerwünschten Nebenwirkungen (Vogel et al. 2015). Aus diesem Grund besteht die Empfehlung zur Anwendung von nab-Paclitaxel + Gemcitabine in voller Dosierung aktuell nur bei einem Gesamtbilirubinwert  $< 1,5 \times$  der oberen Normgrenze (EMA 2009; Vogel et al. 2015).



Seit der Studie von Conroy et al. aus dem Jahre 2011 gilt das FOLFIRINOX-Chemotherapieschema als Firstline-Therapie beim metastasierten Pankreaskarzinom. Diese Kombination konnte eine signifikante Überlegenheit ( $p < 0,001$ ), hinsichtlich der medianen Überlebensdauer, gegenüber der lange etabliertem Gemcitabine-Monotherapie (11,1 Monate vs. 6,8 Monate) zeigen (Conroy et al. 2011; Kleger 2014). Ebenso ergab sich unter diesem Therapieschema auch eine mehr als doppelt so hohe 1-Jahres-Überlebensrate (48% vs. 21% bei Gemcitabine-Monotherapie) unter einer Verbesserung der Lebensqualität.

Voraussetzung für die Applikation von FOLFIRINOX als Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom ist jedoch, gemäß des Studienprotokolls, u. a. ein Gesamtbilirubinwert  $< 1,5x$  der oberen Normgrenze (Conroy et al. 2011; Seufferlein et al. 2012; Saif 2013).

Andere Studienprotokolle wiederum setzen für die Teilnahme bzw. Chemotherapiegabe ein Gesamtbilirubinwert  $\leq 2,5$  mg/dl voraus (Raymond et al. 2002; Fleming et al. 2003; Khalid et al. 2018; Alliance for Clinical Trials in Oncology 2019) und in der klinischen Praxis wird die Grenze für das Gesamtbilirubin oftmals bei  $< 5$  mg/dl angesetzt, um eine Chemotherapie, gegebenenfalls in angepasster Dosierung, beginnen zu können (Vogel et al. 2015; Shibata et al. 2016; Gong et al. 2017; Martín et al. 2018; Noventa et al. 2020).

Somit ist ersichtlich, dass auch in einer palliativen Situation eine rasche Senkung des Serumbilirubins angestrebt werden sollte, um den Patienten möglichst früh die optimale Chemotherapie zuführen zu können.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun die Fragestellung behandelt werden, ob das Gesamtbilirubin bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom schneller und effektiver mittels der Anlage einer biliodigestiven Anastomose (Arm A) oder der Durchführung einer ERCP mit Stenteinlage (Arm B) unter die drei Grenzwerte von  $\leq 1,8$  mg/dl (Zielereignis I),  $\leq 2,5$  mg/dl (Zielereignis II) oder  $< 5$  mg/dl (Zielereignis III) innerhalb eines Krankenaufenthaltes gesenkt werden kann, damit die Patienten möglichst frühzeitig ihre optimale adjuvante bzw. palliative Chemotherapie erhalten können.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Datenerhebung**

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Daten von insgesamt 515 Patienten retrospektiv untersucht (351 mit chirurgischer Intervention (Arm A) und 164 mit nicht-chirurgischer Intervention Arm (B)). Die Datenerhebung erstreckte sich über den Zeitraum vom 1. Januar 2009 bis zum 31. März 2014. Hierfür wurden folgende SAP-Datenbankabfragen durchgeführt:

ICD-10-Ziffer „C25.-“ („bösartige Neubildung des Pankreas“), OPS-301-Schlüssel „5-512“ („biliodigestive Anastomose von Ductus hepaticus, Ductus choledochus und Leberparenchym“), OPS-301-Schlüssel „5-513“ („Endoskopische Operationen an den Gallengängen“) (DIMDI 2018).

Die Daten der Patienten, wurden anschließend anonymisiert in Form einer Fallnummerliste sortiert. Zur Weiteren Datenerhebung wurde das Web-basierte Patientenverwaltungsprogramm ixserv (Version ixserv.4) genutzt. Hierüber konnten u. a. die Patientenstammdaten, OP-/ERCP-Berichte, Arztbriefe, Histologiebefunde, Laborparameter, Untersuchungsergebnisse, Bildgebungen und Tumorkonferenz-Protokolle aufgerufen werden.

Weitere Daten wurden aus Archivordnern mit darin abgelegten Arzt- und Nachsorgebriefen erhoben.

### **2.2 Auswahlkriterien**

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien, nach denen Patienten für die statistische Auswertung einbezogen wurden, lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Mindestalter zum Zeitpunkt der Diagnose 18 Jahre, klinisch/ histologisch gesichertes Pankreaskarzinom, Gesamtbilirubin präoperativ/-interventionell  $\geq 5,0$  mg/dl, Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder erste ERCP mit Stenteinlage in der Universitätsklinik Göttingen (UMG) im Zeitraum von 01.01.2009 – 31.03.2014.

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Patienten, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden aus der Weiteren Datenauswertung herausgenommen:

Unvollständige Patientenakte, benigne Grunderkrankung, andere maligne Erkrankung als Pankreaskarzinom, Gesamtbilirubin präoperativ/-interventionell  $< 5,0$  mg/dl, präoperative ERCP mit Stenteinlage oder PTCD vor Anlage der biliodigestiven Anastomose, erste ERCP mit Stenteinlage oder Anlage einer biliodigestiven Anastomose außerhalb der Erhebungszeitraumes von 01.01.2009 – 31.03.2014.

175 Patienten (126 (Arm A); 49 (Arm B)) wurden aufgrund einer rein benignen Grunderkrankung aus der Weiteren Auswertung ausgeschlossen. Insgesamt 45 Patienten (14 (Arm A); 31 (Arm B)) konnten wegen mangelnder prä-/ und posttherapeutischen Daten (z. B. unvollständige OP-/ERCP-Berichte, fehlende Bilirubin-Werte) in der weiteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt werden.

Sollte ein Patient mehrere ERCPs mit Stenteinlagen innerhalb des Erhebungszeitraumes erhalten haben, so wurden die Befunde des ersten Eingriffs betrachtet.

Die Einschlusskriterien für diese Arbeit, sowie das verbleibende Patientenkollektiv veranschaulichen folgende Flow-Charts:

## Chirurgische Intervention (Arm A):

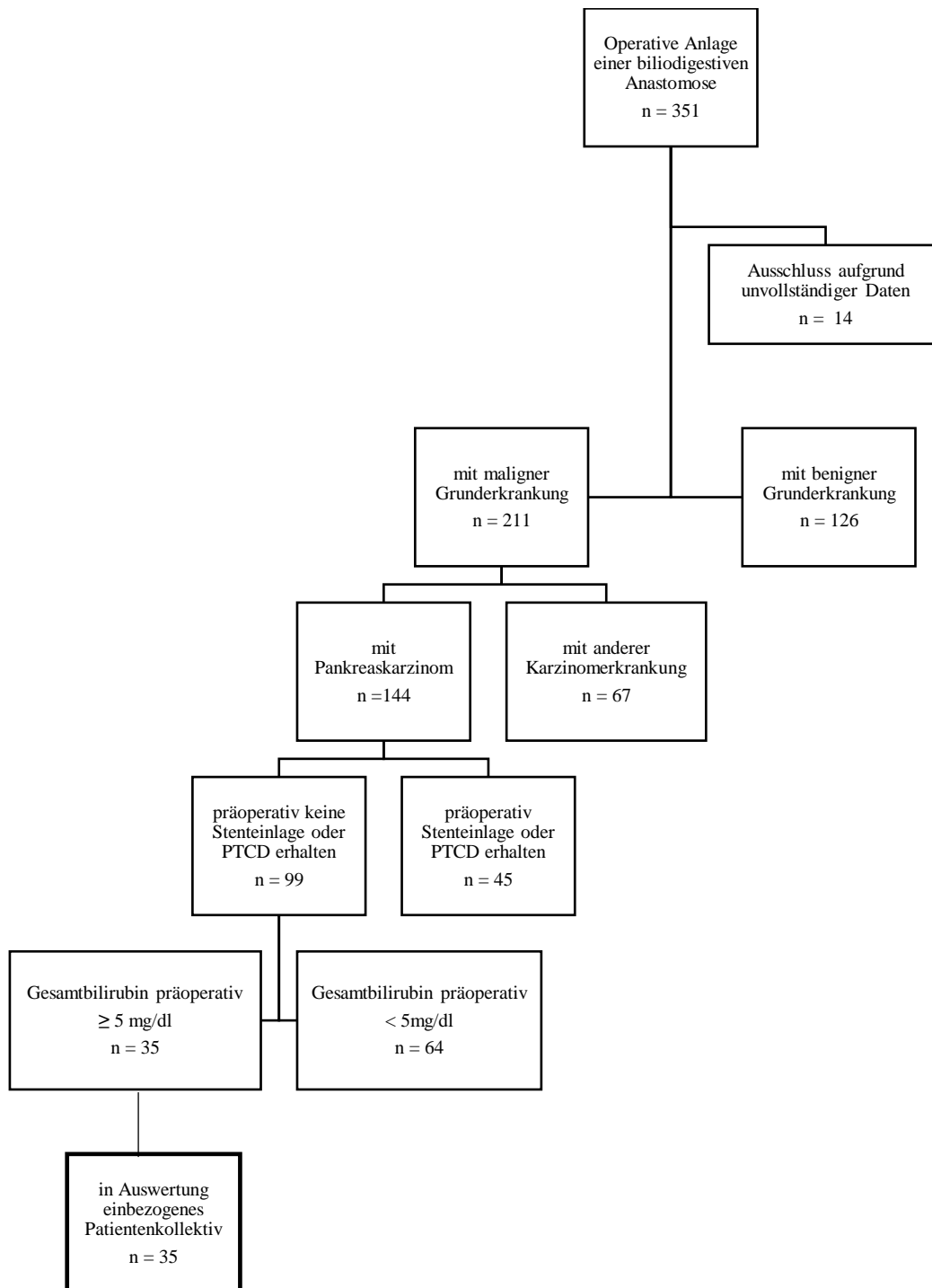


Abbildung 7: Einschlusskriterien (Arm A)

## ERCP mit Stenteinlage (Arm B):

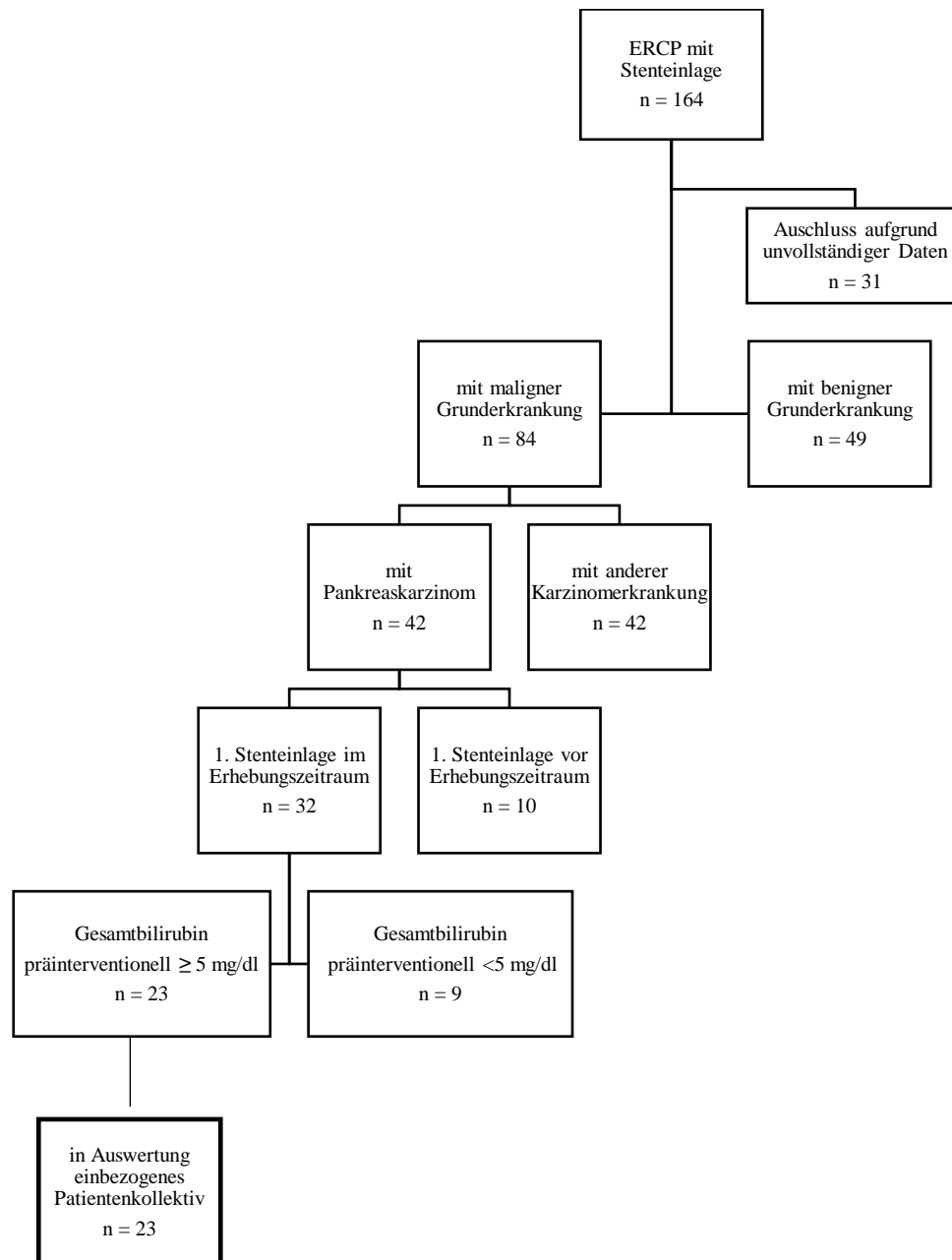


Abbildung 8: Einschlusskriterien (Arm B)

Zusammenfassend wurden somit die Daten eines Patientenkollektivs von  $n = 58$  retrospektiv analysiert.

Davon erhielten 35 Patienten im Zeitraum von Januar 2009 bis März 2014 eine biliodigestive Anastomose und 23 Patienten eine ERCP mit Stenteinlage, aufgrund einer vorliegender Hyperbilirubinämie bei einem Pankreaskarzinom.

## 2.4 Messgrößen

In Form einer Übersichtstabelle wurden mit Microsoft Excel (Version Excel 16.18) verschiedene Parameter retrospektiv bei dem Patientenkollektiv erfasst. Die Daten dazu stammten aus dem Patientenverwaltungsprogramm ixserv, externen Arztbriefen sowie archivierten Patientenakten.

An allgemeinen Patientencharakteristika wurden dabei Geburtsdatum, Geschlecht, klinische Diagnose, Datum des OP-/Interventionstages, Alter am OP-/Interventionstag, genaue Bezeichnung der durchgeführten Operation/ Intervention sowie die stationäre Verweildauer in der Klinik vor und nach der Operation bzw. Intervention erfasst. In Bezug auf die Tumordiagnose wurden folgende Parameter erhoben: Histopathologischer Befund, TNM-Klassifikation, Tumor-Grading, UICC-Stadium, Lokalisation von vorhandenen Fernmetastasen, das geplante bzw. durchgeführte Chemotherapieregime und der Verlauf des Gesamtbilirubins. Diesbezüglich wurde als Tag Null der Tag der Operation bzw. Intervention festgelegt. Als Normwerte für das Gesamtbilirubin wurde der vorgegebene Referenzbereich des UMG Labors von  $\leq 1,2$  mg/dl übernommen.

Als Zielereignisse wurden der Abfall des Gesamtbilirubinwertes auf  $\leq 1,8$  mg/dl (Zielereignis I),  $\leq 2,5$  mg/dl (Zielereignis II), sowie  $< 5,0$  mg/dl (Zielereignis III) definiert. Diese Gesamtbilirubinwerte leiten sich aus unterschiedlichen Grenzwerten ab, ab denen eine Chemotherapie verabreicht werden kann. Erfasst wurden die Gesamtbilirubinwerte über den stationären Aufenthalt – höchstens jedoch bis zum 20. Tag nach dem jeweiligen Eingriff. Wurde ein Patient früher aus der Klinik entlassen, so wurde der zuletzt erfasste Gesamtbilirubinwert bewertet. Allen drei Zielereignissen ist gemein, dass dieser Gesamtbilirubinwert in erneuten laborchemischen Kontrollen innerhalb dieses Krankenhausaufenthaltes nicht erneut überschritten werden durfte.

Je nach Eingriff wurden noch weitere Daten erhoben: Bei den Patienten, die eine biliodigestive Anastomose erhielten, wurden die allgemeinen und operationsspezifische Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz, Postoperative Pankreasfistel, Nachblutung, Magenentleerungsstörungen, Chylusfistel, akute Cholangitis, Sepsis-assoziierte Infektionen im OP-Gebiet, operative Revision, notwendige operative Intervention bei Wundheilungsstörung), ob zeitgleich eine Pankreasresektion oder Gastroenterostomie stattfand, sowie der Resektionsstatus und die 30-Tage-Mortalität erfasst.

Bei den Patienten, die eine ERCP mit Stenteinlage erhielten wurden analog dazu die akuten Komplikationen (akute Pankreatitis, akute Cholangitis, Nachblutung, Perforation, frustrane ERCP), die später im Verlauf auftretenden Langzeitkomplikationen (Stentokklusion und Stentmigration), die Gesamtanzahl der durchgeführten ERCPs pro Patient im Erhebungszeitraum, die Größe und das Material des eingelegten Stents, ob eine biliodigestive Anastomose im Verlauf stattfand, sowie die Anzahl an durchgeführten Stentwechseln und die 30-Tage-Mortalität erfasst.

## 2.5 Begriffsklärungen

### 2.5.1 TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

Die TNM-Klassifikation umfasst die Tumorgöße und dessen Ausbreitung (T), den Befall von Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinomes

TNM-Klassifikation	
T-Klassifikation	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (inkl. PanIN III)
T1	Tumor in größter Ausdehnung 2 cm oder weniger (inkl. Peripankreane Infiltration)
T2	Tumor in größter Ausdehnung mehr als 2 cm, weniger als 4 cm (inkl. Peripankreane Infiltration)
T3	Tumor in größter Ausdehnung mehr als 4 cm (inkl. Peripankreane Infiltration), breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus, der Arteria (A.) mesenterica superior oder der A. hepatis communis
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus/ A. mesenterica superior/ A. hepatis communis
N-Klassifikation	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen in 1-3 regionären Lymphknoten vorhanden
N2	Lymphknotenmetastasen in mindestens 4 regionären Lymphknoten vorhanden
M-Klassifikation	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Nach Wittekind et al. (2017).

### 2.5.2 Grading des Pankreaskarzinoms

Im Rahmen des Grading beschreibt der Pathologe, wie stark die Histologie des Tumors von der gesunden Gewebes abweicht. Diese histopathologische Einteilung ist ebenfalls prognostisch relevant. Die Kriterien für die Zuteilung zu den Graduierungsstadien sind die Drüsenanzahl bzw. -architektur, die mitotische Aktivität, sowie zytologische Faktoren wie Kernatypien.

Tabelle 3: Grading des Pankreaskarzinoms

G-Klassifikation	Beschreibung der Graduierung	Drüsenarchitektur	Mitosefiguren pro 10 HPF	Kernatypien
GX	nicht bestimmbar			
G1	gut differenziert	Glanduläre Differenzierung, intensive Schleimproduktion	$\leq 5$	Wenig Kernpleomorphismus, polare Ausrichtung
G2	mäßig differenziert	mittelgradig differenzierte gangartige Strukturen oder tubuläre Drüsen, mäßige Schleimproduktion	6-10	Mäßiger Kernpleomorphismus
G3	schlecht differenziert	gering differenzierte Drüsen, eventuell mukoepidermoide und pleomorphe Strukturen, abortive Schleimproduktion	$> 10$	Ausgeprägter Kernpleomorphismus, stark verschobene Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns

Nach Bosman FT et al. (2010).

### 2.5.3 UICC-Stadien des Pankreaskarzinoms

Die drei Kriterien der TNM-Klassifikation erlauben eine weitere Einteilung des Tumorstadiums zur Planung der weiteren Therapie sowie Abschätzung der Prognose.



Tabelle 4: UICC-Stadium des Pankreaskarzinoms

Stadium UICC 2010	TNM-System		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Nach Bosman FT et al. (2010).

### 2.5.4 Residualtumorstatus bei durchgeführter Resektion (R-Status)

Unter dem R-Status wird das Ausmaß des Residualtumors nach der Operation verstanden. Dabei gilt die nachfolgende Einteilung von RX-R2.

Tabelle 5: Residualtumorstatus

R= Residualtumor	
RX	Residualtumor kann nicht bestimmt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
R2	Makroskopisch sichtbarer Residualtumor

Nach Wittekind et al. (2002).

### 2.5.5 Definition von Komplikationen

Unter einer Komplikation wird eine Abweichung des klinischen Zustandes eines Patienten vom normal zu erwartenden postoperativen bzw. postinterventionellem Verlauf verstanden. Insbesondere sind hierbei Zwischenfälle aufgeführt, die zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes, einer (erneuten) Hyperbilirubinämie und somit insgesamt zu einer Verzögerung bzw. nicht Erreichen des primären Zielereignisses, einem Gesamtbilirubinwert  $\leq 1,8$  mg/dl nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose bzw. ERCP mit Stenteinlage, geführt haben.

Hierbei sind allgemeine von eingriffsspezifischen Komplikationen zu unterscheiden. Zu den allgemeinen Operationsrisiken zählen Nachblutung, Infektion, Wundheilungsstörungen, Verletzung von Nachbarorganen, sowie kardiopulmonale Beeinträchtigungen. Spezifisch für die Pankreaschirurgie ist das Risiko für Anastomoseninsuffizienzen, Pankreasfisteln, Chylusfisteln und Magenentleerungsstörungen (DGE: *delayed gastric emptying*).

Seit 2005 gibt es die Studiengruppe *International Study Group on Pancreatic Surgery* (ISGPS), die diese Komplikationen genau definiert und somit eine bessere Vergleichbarkeit der Kliniken und Studien untereinander ermöglicht.

Die Pankreasanastomose zeigt eine hohe Neigung zu Insuffizienzen und weiteren Komplikationen wie z. B. Fistel- und/oder Abszessbildung oder auch Arrosionsblutungen. Um die Anastomoseninsuffizienz von der postoperativen Pankreasfistel abzugrenzen, wird im Rahmen dieser Arbeit auf die klinische Definition zurückgegriffen. Eine Anastomoseninsuffizienz wurde also nur als solche erfasst, wenn zeitgleich auch klinische Hinweise hierfür vorlagen. Hierzu zählten die Zeichen eines abdominellen Infektes wie Bauchschmerzen, Peritonismus, Fieber, Leukozytose. Auch wurden die Fälle registriert in denen radiologisch oder direkt intraoperativ eine Anastomoseninsuffizienz diagnostiziert wurde.

Bis heute gilt die postoperative Pankreasfistel als eine der häufigsten Komplikationen nach einer Operation am Pankreas. Die Prävalenz beträgt in der Literatur 2 – 20%, jedoch war die Definition der Pankreasfistel in der Vergangenheit oft uneinheitlich ((Bassi et al. 2004; Ho et al. 2005; Crippa et al. 2007). Gemäß der *International Study Group on Pancreatic Fistula* (ISGPF) von 2005 spricht man von einer Pankreasfistel, wenn in einer externen Drainage am dritten postoperativen Tag Pankreassekret mit der dreifachen Menge an Amylasegehalt im Vergleich zum normalen Serumreferenzwert vorliegt. Somit wird die Pankreasfistel hier vorwiegend biochemisch anhand von Laborwerten definiert. Je nach Schweregrad der Pankreasfistel und dem notwendigen Interventionsbedarf kann eine weitere Einteilung in die Stadien A – C erfolgen:

Tabelle 6: Einteilung der postoperativen Pankreasfistel nach der ISGPF

	Grad A	Grad B	Grad C
Amylasegehalt im Drainagesekret	> Dreifache der oberen Normgrenze der Serumamylase	> Dreifache der oberen Normgrenze der Serumamylase	> Dreifache der oberen Normgrenze der Serumamylase
Klinischer Zustand des Patienten	Gut	i.d.R. Gut	Reduziert
Spezifische Therapie notwendig	Nein	Ja/Nein	Ja

Sonographie- bzw. CT-Befund	Negativ	Negativ/ positiv	Positiv
	Grad A	Grad B	Grad C
Drainagedauer > 3 Wochen	Nein	i.d.R. Ja	Ja
Infektionszeichen (Körpertemperatur > 38°C, Leukozytose, lokales Erythem, eitriges Sekret)	Nein	Ja	Ja
Wiederaufnahme ins Krankenhaus innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung	Nein	Ja/Nein	Ja/Nein
Sepsis	Nein	Nein	Ja
Operative Revision notwendig	Nein	Nein	Ja
Todesursache steht im Zusammenhang mit der Pankreasfistel	Nein	Nein	Ja

Modifiziert nach Bassi et al.2004, Machado et al. (2012) (CC BY 3.0).

Gemäß der ISGPS kann die Einteilung einer Nachblutung anhand der Kriterien Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation und Schweregrad eingeteilt werden. Hinsichtlich des Zeitpunktes wird zwischen einer frühen Blutung innerhalb von 24 Stunden nach dem Ersteintritt und einer späten Form nach über 24 Stunden unterschieden. Frühe Blutungen machen den Großteil der Blutungskomplikationen aus und sind meist auf unzureichende intraoperative Gefäßligaturen oder Blutstillung zurückzuführen. Bezüglich der Lokalisation finden sich extraluminale intraabdominelle (venöse oder arterielle Blutung, septische Arrosionsblutung) und intraluminale (innerhalb der biliodigestiven Anastomose, Stressulcera, Pseudoaneurysmen, etc.) Blutungsquellen. Die Einteilung des Schweregrades erfolgt anhand der Klinik, des Ausmaßes des Hämoglobinwertabfalls, dem Transfusionsbedarf und der weiteren diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen.

Magenentleerungsstörungen zählen zu den besonders häufigen Komplikationen nach einer Duodenopankreatektomie und treten in bis zu 30% der Fälle auf (Berberat et al. 1999; Halloran et al. 2002; Riediger et al. 2003; Ho et al. 2005; Tani et al. 2006; Kleespies 2007;

Keck et al. 2007). Ursächlich gesehen werden hierfür andere intraabdominelle Komplikationen, sowie neuronale Störungen und ein verminderter Motilinspiegel. Nach der ISGPS definiert sich das DGE über die notwendige Ernährung über eine Magensonde oder Erbrechen über den dritten postoperativen Tag hinaus. Eine weitere eingriffsspezifische Komplikation ist das Auftreten einer Chylusfistel. Die Definition erfolgte hierbei ebenfalls nach der ISGPS. Demzufolge kommt es zu einer Absonderung eines milchigen Sekretes mit einem Triglyzeridgehalt  $> 110$  mg/dl in der Zieldrainage oder Operationswunde über den dritten postoperativen Tag hinaus (Besselink et al. 2017).

Zur Definition einer Cholangitis wurden in dieser Arbeit die sogenannten Tokyo Guidelines von 2012 angewandt (Kiryama et al. 2012). Demnach spricht man von einer gesicherten akuten Cholangitis, wenn der klinische Symptomkomplex aus (intermittierenden) Fieber, abdominellen Schmerzen und Ikterus erfüllt ist, oder zwei der unten aufgeführten klinische Merkmale in Kombination mit typischen Laborwertveränderungen und Hinweisen in der Bildgebung vorliegen:

Tabelle 7: Tokyo Guidelines 2012

Klinik	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. positive Anamnese für biliäre Erkrankungen</li> <li>2. Fieber und/oder Schüttelfrost</li> <li>3. Ikterus</li> <li>4. Abdominelle Schmerzen</li> </ol>
Labor	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Erhöhte Entzündungsparameter (Leukozytose, CRP-Anstieg)</li> <li>6. Erhöhte Leberenzyme</li> </ol>
Bildgebung	<ol style="list-style-type: none"> <li>7. Dilatierte Gallengänge oder andere Veränderungen, die für eine hepatobiliäre Genese sprechen</li> </ol>

Modifiziert nach Kiriyama et al. (2012) (CC BY 3.0)

Unter einem abdominellen Abszess wird eine Ansammlung von eitrigem, infiziertem Sekret innerhalb der Abdominalhöhle verstanden. Je nach Lokalisation kann dieser weiter eingeteilt werden in intraperitoneale Abszesse bzw. Empyeme, retroperitoneale Abszesse oder Abszesse in intraabdominell gelegenen Organen wie z. B. der Leber. Klinisch präsentiert sich ein Abszess durch unspezifische abdominelle Schmerzen, (abendliches) Fieber und erhöhten serologischen Infektparametern (z. B. Leukozytose, CRP-Erhöhung). In dieser Arbeit wurden nur abdominelle Abszesse aufgeführt, die durch eine Probepunktion und/oder

dem Nachweis eines typischen Flüssigkeitsverhalts in der Bildgebung z. B. in der abdominalen Computertomographie gesichert wurden.

Unter der Komplikation „operative Revision“ wurden diejenigen Patienten aufgeführt, die während ihres stationären Aufenthaltes aufgrund von Komplikationen oder unzureichendem Erfolg der ersten Operation erneut laparotomiert wurden. Eine erneute Operation aufgrund von „Wundheilungsstörungen“ wurde separat erfasst. Darunter versteht man das Abweichen der Wundheilung vom physiologischen Wundheilungsablauf. Es kommt zu einem irregulären Durchlaufen der Wundheilungsphasen Exsudation, Granulation und Epithelisierung, insbesondere mit einer Verlängerung der Exsudationsphase.

Gemäß der Definition des amerikanischen *Center of Disease Control* (CDC) von 2017 spricht man von einer postoperativen Wundinfektion, wenn innerhalb von 30 Tagen nach der Operation eine Infektion an der Inzisionsstelle vorliegt. Je nach Ausbreitungsgrad unterscheidet man oberflächliche von tiefen Wundinfektionen. Klinische Charakteristika der postoperativen Wundheilungsstörung sind die Entzündungszeichen Überwärmung (ggf. Fieber), Rötung, Schwellung, sowie eine eingeschränkte Funktion des betroffenen Körperabschnittes, eine eitrig-sekretorische Wundsekretion, sowie der kulturelle Erregernachweis (Berríos-Torres et al. 2017).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden nur solche Wundheilungsstörungen erfasst, die eine operative Intervention bedingten. Hierzu zählten eine sekundäre Wundnaht, die Anlage eines Vakuumverbandes und das Wunddébridement.

Zur Erfassung einer akuten bzw. post-ERCP Pankreatitis wurde in dieser Arbeit die Definition der aktualisierten Atlanta-Kriterien von 2012 herangezogen (Banks et al. 2013). Demnach spricht man von dieser Komplikation, wenn mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind:

Tabelle 8: Aktualisierte Atlanta-Kriterien

Klinik	Abdominelle Schmerzen, die zu einer Pankreatitis passen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- plötzlicher Beginn</li> <li>- stark, persistierend</li> <li>- epigastrische Lokalisation</li> <li>- oft gürtelförmige Ausstrahlung in den Rücken</li> </ul>
--------	---

Labor	Lipasewert (gegebenenfalls Amylase) $\geq$ 3x der oberen Normgrenze
Bildgebung	Hinweise auf eine akute Pankreatitis in der abdominalen CT mit Kontrastmittel, MRT oder Abdomensonographie

Modifiziert nach Banks et al. (2013). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von BMJ Publishing Group Ltd.

Sollte in den Tagen vor Symptombeginn eine ERCP stattgefunden haben, so bezeichnet man diese als eine post-ERCP-Pankreatitis (Vandervoort et al. 2002).

Unter der Komplikation „Perforation“ wurden die Fälle aufgeführt, bei denen es zu einer iatrogenen Verletzung innerer Organe kam. Insbesondere der Dünndarm ist bei der Passage mittels Endoskops perforationsgefährdet.

Eine Verlegung des Stentlumens beispielweise durch Gallensludge, Konkremente oder tumorbedingt wird im Rahmen dieser Arbeit als Stentokklusion definiert. Kam es hingegen zu einem Abgang des Gallengangsstents oder anderweitige Veränderung der ursprünglichen Lage wird diese eingriffsspezifische Komplikation hier als Stentmigration bezeichnet.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten wurden mittels der Programme Microsoft Excel (Version 16.18), IBM SPSS Statistics (Version 1.0.0.1508), sowie Statistica (Version 13.0) mit Hilfe der freundlichen Unterstützung der Abteilung für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen, durchgeführt. Für die Datenkorrelierung wurden verschieden statistische Methoden und Tests verwendet. Zur Erfassung von Häufigkeiten wurden unterschiedliche deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Median, Minimum und Maximum, *Range*, Standardabweichung, sowie relative Anzahl bei nominalen Variablen verwendet. Diese dienten der Darstellung von Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika.

Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen der Zielereignisse I-III, wurde über Chi-Quadrat-Tests (gegebenenfalls mit Yates-Kontinuitäts-Korrektur) berechnet. Zur weiteren Überprüfung eines statistischen Zusammenhanges zwischen den erhobenen Parametern und den drei Zielereignissen wurden logistische-Regressionsanalysen, weitere Chi-Quadrat-Tests (gegebenenfalls mit Yates-Kontinuitäts-Korrektur), sowie Omnibus-Tests (Likelihood Chi-Quadrat-Tests) durchgeführt. Der Vergleich der Krankenhausverweildauern, sowie der Gesamtbilirubinmittelwerte zwischen den Studienarmen erfolgte bei heterogenen Varianzen und mangelnder Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Tests.

Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  angesetzt.

Gemäß der Sitzung des Ethikrates der Universitätsmedizin Göttingen vom 19.05.2021 (Antragsnummer 18/5/21) bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die retrospektiven Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Häufigkeitsverteilungen der Patientenkollektive

#### 3.1.1 Alter

Zum Zeitpunkt des Operations- bzw. Interventionstages lag der Altersmedian des Gesamtkollektives bei 64 Jahren mit einem Mittelwert von 64,9 Jahren. Der jüngste Patient war 27, der Älteste 92 Jahre alt. Die genaue Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs gehen aus der Tabelle 9, sowie der Abbildung 9 hervor.

Tabelle 9: Alter am Operations- bzw. Interventionstag

Alter [Jahre]		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Median (Range)		64 (27 – 78)	70 (56 – 80)	65 (27 – 80)	64 (48 – 92)	64 (27 – 92)
Altersverteilung	<50	4 (16,0%)	0	4 (11,4%)	3 (13,0%)	7 (12,1%)
	50 – 59	4 (16,0%)	2 (20,0%)	6 (17,1%)	5 (21,7%)	11 (18,9%)
	60 – 69	8 (32,0%)	3 (30,0%)	11 (31,4%)	5 (21,7%)	16 (27,6%)
	70 – 79	9 (36,0%)	4 (40,0%)	13 (37,1%)	7 (30,4%)	20 (34,5%)
	80 – 89	0	1 (10,0%)	1 (2,8%)	2 (8,7%)	3 (5,2%)
	>= 90	0	0	0	1 (4,3%)	1 (1,7%)



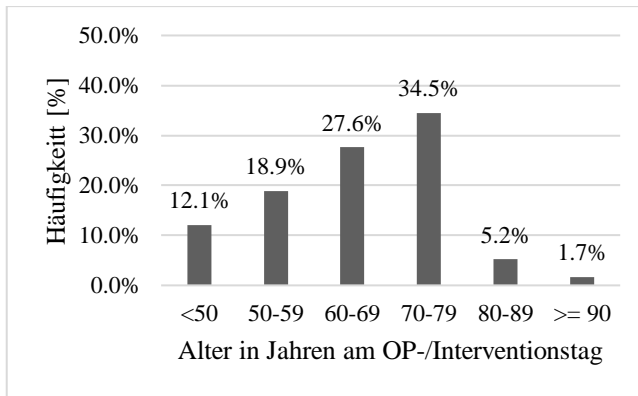


Abbildung 9: Alter am Operations- bzw. Interventionstag (n = 58)

### 3.1.2 Geschlecht

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 58 Patienten, davon waren 25 (43,1%) weiblichen und 33 (56,9%) männlichen Geschlechts. Einen Überblick über die Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Patientengruppen liefert Tabelle 10.

Tabelle 10: Geschlechterverteilung

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Weiblich	11 (44,0%)	2 (20,0%)	13 (37,1%)	12 (52,2%)	25 (43,1%)
Männlich	14 (56,0%)	8 (80,0%)	22 (62,8%)	11 (47,8%)	33 (56,9%)

### 3.1.3 Tumorlokalisation im Pankreas

Die überwiegende Mehrheit der Tumore befand sich im Pankreaskopf (91,4%), gefolgt von einer multizentrischen Tumorlokalisation, im Sinne einer disseminierten Ausbreitung über mehrere Abschnitte des Pankreas (6,9%). Nur bei einem einzigen Patienten befand sich der Pankreastumor primär im Pankreaskörper (1,7%). Eine Zusammenfassung der Tumorlokalisation innerhalb des Patientenkollektivs bietet Tabelle 11.

Tabelle 11: Primäre Tumorlokalisation im Pankreas zum Diagnosezeitpunkt

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Kopf	24 (96,0%)	8 (80,0%)	32 (91,4%)	21 (91,3%)	53 (91,4%)
Körper	0	0	0	1 (4,34%)	1 (1,7%)
Multizentrisch	1 (4,0%)	2 (20,0%)	3 (8,7%)	1 (4,3%)	4 (6,9%)



### 3.1.4 Tumorpathologie

Zum Zeitpunkt der Operation bzw. Intervention lag bei der Mehrheit der Patienten (81,0%) schon ein fortgeschrittenes Tumorstadium  $\geq$  T2 vor. Ebenso konnten beim Großteil des Patientenkollektivs (72,4%) bereits Lymphknotenmetastasen festgestellt werden und bei knapp der Hälfte der Patienten (46,5%) lagen Fernmetastasen vor. Der Differenzierungsgrad der Tumorzellen wurde überwiegend als G2, also mäßig differenziert, eingestuft (65,5%). Die genaue Verteilung der Patienten innerhalb der TNM-Klassifikation zeigen die Tabelle 12, sowie die Abbildung 10.

Tabelle 12: Tumorstadium gemäß TNM-Klassifikation zum OP-/Interventionszeitpunkt

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tx	0	2 (20,0%)	2 (5,7%)	0	2 (3,4%)
T1	1 (4,0%)	0	1 (2,8%)	1 (4,3%)	2 (3,4%)
T2	2 (8,0%)	0	2 (5,7%)	5 (21,7%)	7 (12,1%)
T3	20 (80,0%)	7 (70,0%)	27 (77,1%)	14 (60,9%)	41 (70,7%)
T4	2 (8,0%)	1 (10,0%)	3 (8,6%)	3 (13,0%)	6 (10,3%)
Nx	0	0	6 (17,1%)	6 (26,1%)	12 (20,7%)
N0	2 (8,0%)	0	2 (5,7%)	2 (8,7%)	4 (6,9%)
N1	23 (92,0%)	4 (40,0%)	27 (77,1%)	15 (65,2%)	42 (72,4%)
Mx	12 (48,0%)	1 (10,0%)	13 (37,1%)	6 (26,1%)	19 (32,7%)
M0	8 (32,0%)	0	8 (22,8%)	4 (17,4%)	12 (20,7%)
M1	5 (20,0%)	9 (90,0%)	14 (40,0%)	13 (56,5%)	27 (46,5%)

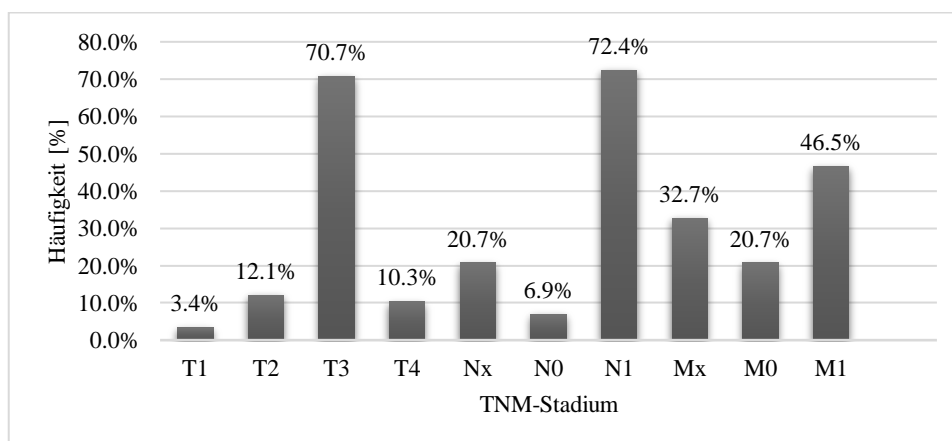


Abbildung 10: Tumorstadium gemäß TNM-Klassifikation zum OP-/Interventionszeitpunkt (n = 58)

### 3.1.5 Lokalisation der Fernmetastasen

Bei insgesamt 46,5% der Patienten lagen zum Zeitpunkt der Durchführung der biliodigestiven Anastomose bzw. ERCP mit Stenteinlage Fernmetastasen vor (n = 27). Letztere befanden sich hauptsächlich in der Leber (77,8%), gefolgt von Lunge und Peritoneum (jeweils 25,9%) und Knochen (11,1%). Die Tabelle 13, sowie die Abbildung 11 geben hierzu einen detaillierten Überblick.

Tabelle 13: Lokalisation der Fernmetastasen bei M1-Status gemäß TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Operation bzw. Intervention

	Biliodigestive Anastomose (n = 14)			ERCP mit Stenteinlage (n = 13)	Total (n = 27)
	Mit Pankreasresektion (n = 5)	Ohne Pankreasresektion (n = 9)	Gesamt (n = 14)		
Leber	5 (100,0%)	7 (77,8%)	12 (85,7%)	9 (69,2%)	21 (77,8%)
Lunge	1 (20,0%)	1 (11,1%)	2 (14,3%)	1 (7,7%)	7 (25,9%)
Peritoneum	0	6 (66,7%)	6 (42,8%)	1 (7,7%)	7 (25,9%)
Knochen	1 (20,0%)	0	1 (7,1%)	2 (15,4%)	3 (11,1%)

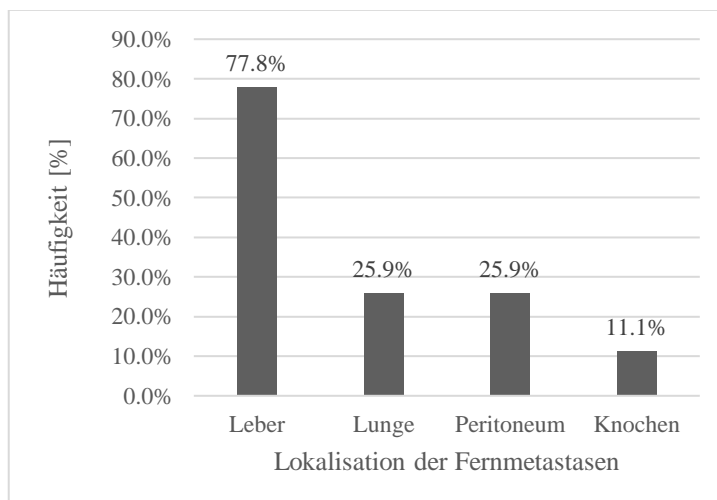


Abbildung 11: Lokalisation der Fernmetastasen bei M1-Status gemäß TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Operation bzw. Intervention (n = 27)

### 3.2 Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausverweildauer betrug für die Gruppe A im Median 19 Tage und für die Gruppe B 14 Tage. Betrachtet man beide Gruppen zusammen, so lag der Median bei 17,5 Tagen (Range 4 – 90 Tage). Hierbei wurden sowohl die Tage vor als auch nach der Operation bzw. Intervention addiert. Die reine postoperative bzw. postinterventionelle Verweildauer wurde in Tabelle 14 und Abbildung 12 dann nochmals separat erfasst.

Tabelle 14: Verweildauer der Patienten insgesamt in Tagen (vor und nach Operation bzw. Intervention summiert)

Verweildauer insgesamt [Tage]	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Median (Range)	20 (10 – 90)	17,5 (10 – 22)	19 (10 – 90)	14 (4 – 61)	17,5 (4 – 90)
Mittelwert ± SD	28,12 ± 14,9	16,8 ± 14,2	24,88 ± 18,9	17,86 ± 14,1	22,10 ± 17,5

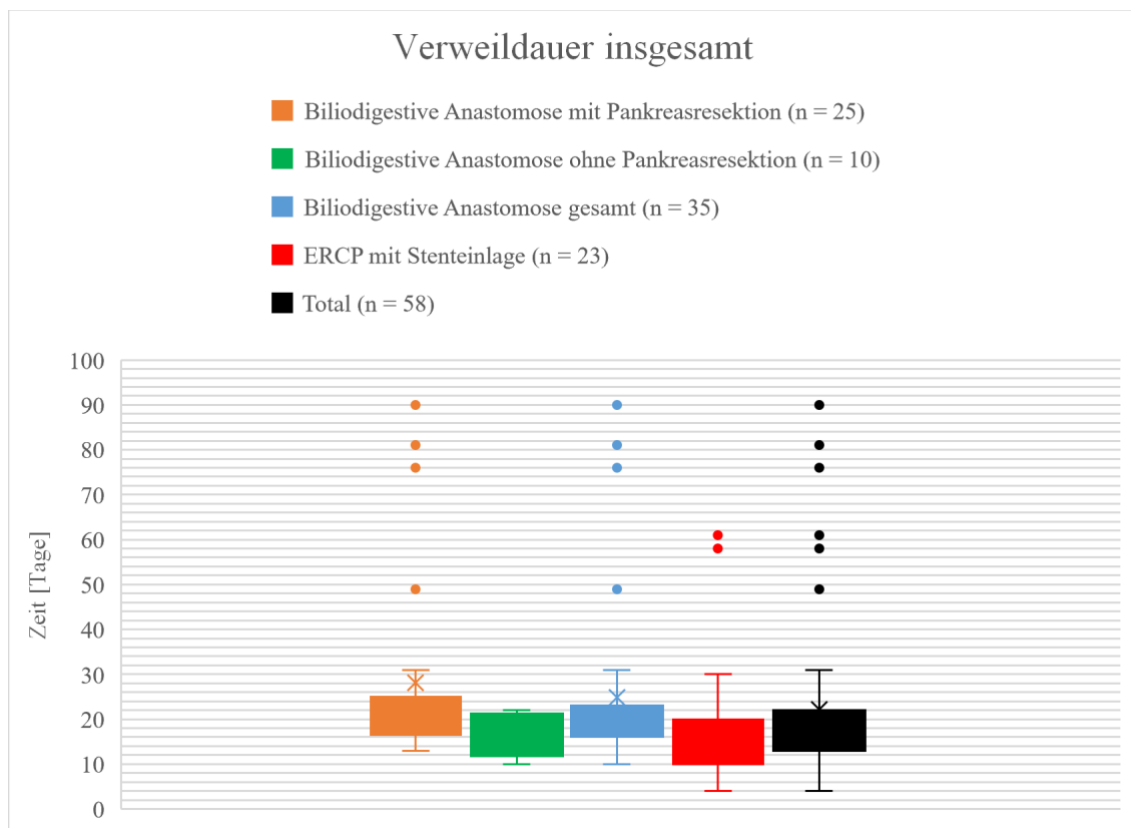


Abbildung 12: Verweildauer der Patienten in Tagen insgesamt (vor und nach der Operation bzw. Intervention summiert) mit Subgruppen

Betrachtet man alleine die Verweildauer der Patienten nach Durchführung der Operation bzw. Intervention, ergab sich, gemäß der Tabelle 15, eine mediane Hospilisationsdauer von 13 Tagen (Minimum 1 Tag, Maximum 81 Tage). Patienten, an denen zusätzlich eine Pankreasresektion durchgeführt wurde, verblieben postoperativ im Median 17 Tage stationär, im Gegensatz zu 13 Tagen bei Anlage der biliodigestiven Anastomose ohne Pankreasresektion. Dieser Unterschied in der Verweildauer war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) und entsprach mit einer Effektstärke nach Cohen von  $r = 0,51$  einem starken Effekt (Cohen 1988).

Im Median verbrachten die Patienten, die eine ERCP mit Stenteinlage erhielten, für diesen spezifischen Aufenthalt fünf Tage weniger im Krankenhaus, als die, an denen eine biliodigestive Anastomose durchgeführt wurde. Dieser Unterschied in der Krankenhausverweildauer (Arm A vs. Arm B) erwies sich ebenfalls als statistisch signifikant ( $p = 0,005$ ) und wies eine mittlere Effektstärke nach Cohen auf ( $r = 0,47$ ) (Cohen 1988).

Tabelle 15: Verweildauer der Patienten in Tagen nach der Operation bzw. Intervention

Verweildauer postoperativ/ -interventionell [Tage]	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Median (Range)	17 (10 – 81)	13 (9 – 17)	14 (9 – 81)	9 (1 – 33)	13 (1 – 81)
Mittelwert $\pm$ SD	24,48 $\pm$ 14,8	12,4 $\pm$ 14,1	21,02 $\pm$ 17,6	10,95 $\pm$ 8,3	17,03 $\pm$ 15,4

Eine graphische Darstellung der postoperativen bzw. postinterventionellen Krankenhausverweildauer zeigt die Abbildung 13 und die Ergebnisse des statistischen Mann-Whitney-U-Tests befinden sich in den Tabellen 16 und 17.

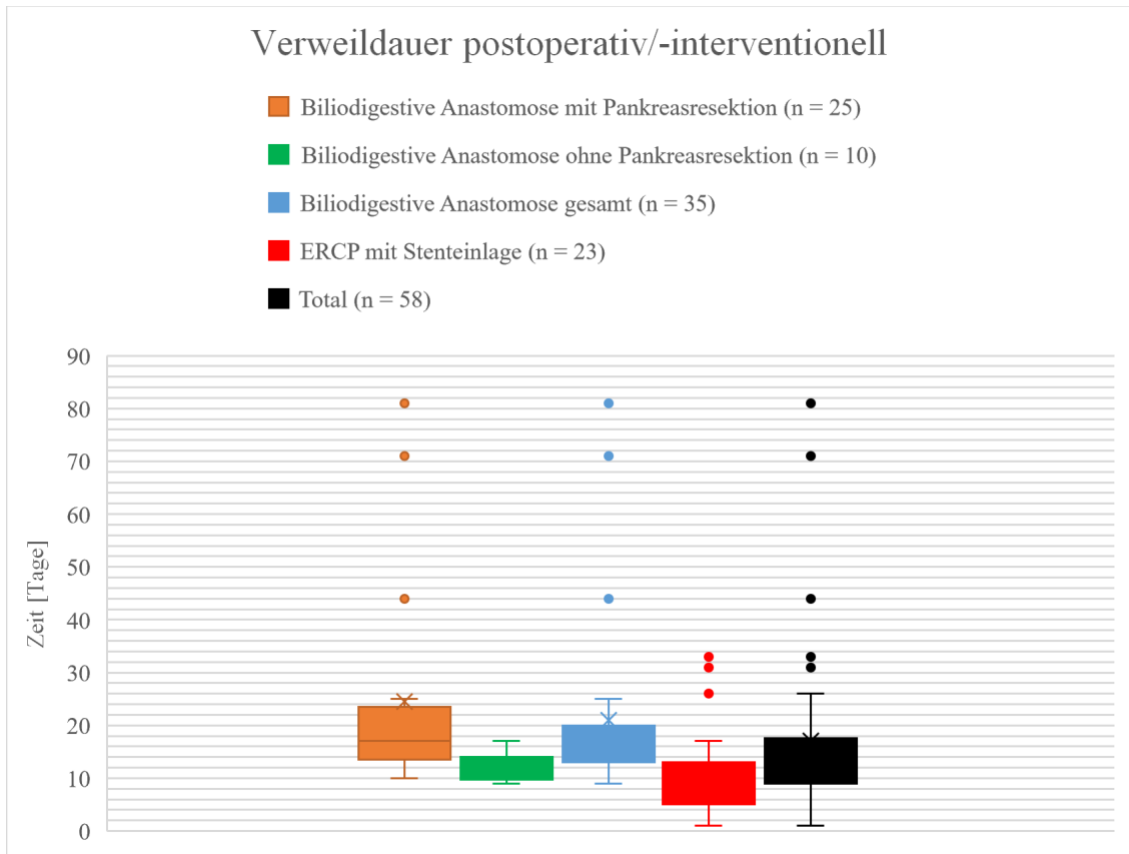


Abbildung 13: Verweildauer der Patienten in Tagen nach der Operation bzw. Intervention mit Subgruppen

Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test der postoperativen/-interventionellen Verweildauer (Gruppe A vs. Gruppe B)

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)
Varianz	366,5	207,0
Mann-Whitney-U-Test	158,5	
Z-Statistik	-3,9	
Cohen (d)	0,5	
p-Wert (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)	< 0,001	



Tabelle 17: Mann-Whitney-U-Test der postoperativen/-interventionellen Verweildauer (mit vs. ohne Pankreasresektion)

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)	
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)
Varianz	406,3	6,7
Mann-Whitney-U-Test	48,0	
Z-Statistik	-2,8	
Cohen (d)	0,5	
p-Wert (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)	0,005	

### 3.3 Chirurgische Therapie

#### 3.3.1 OP-Verfahren

Bei den 35 chirurgischen Patienten (Arm A) wurde bei 25 im Rahmen der Operation auch eine Pankreasresektion durchgeführt. Die restlichen zehn Patienten erhielten nur die Anlage einer biliodigestiven Anastomose, wobei in acht Fällen noch zusätzlich eine Gastroenterostomie in palliativer Intention durchgeführt wurde. Die Pankreasresektion erfolgte in 88% der Fälle in Form einer pyloruserhaltenden Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire, nur jeweils ein Patient erhielt eine klassische Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple bzw. eine erweiterte Pankreaslinksresektion bei einem sehr fortgeschrittenem zystischem Tumorbefund im Pankreaskorpus- und Pankreasschwanzbereich mit ausgeprägtem Befall des peripankreatischen Gewebes und einer Gallengangskompression.

Auf eine weitere Resektion des Restpankreas wurde hier aufgrund persistierender R1-Resektionsränder verzichtet.

Bei einem anderen Patienten wurde bei Z.n. Billroth-II-Magenresektion eine Pankreaskopfresektion bei einem Karzinom durchgeführt. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, an denen eine alleinige biliodigestive Anastomose ohne Pankreasresektion angelegt wurde (n = 10), wurden für die weiteren Auswertungen diese in der Regel zusammen mit den Patienten, an denen auch eine Pankreasresektion durchgeführt wurde (n = 25), betrachtet.

Tabelle 18: OP-Verfahren mit bzw. ohne Pankreasresektion

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)
OP mit Pankreasresektion	25 (71,4%)
OP ohne Pankreasresektion	10 (28,6%)

Bei 28% der Patienten, die sich einer Pankreasresektion unterzogen haben, wurde simultan auch eine Pfortaderteilresektion bei Tumorbefall durchgeführt (n = 7).

Aufgrund vorhandener Lebermetastasen entschied man sich bei 16% der Patienten im Zuge der Pankreasresektion auch zu einer Leberteileresektion (n = 4).

### 3.3.2 Simultane Gastroenterostomie

Im vorliegenden Patientenkollektiv erhielten acht der zehn Patienten (80%) ohne Pankreasresektion eine doppelte Bypassoperation mit simultaner Anlage einer biliodigestiven Anastomose, sowie einer (prophylaktischen) Gastroenterostomie.

### 3.3.3 Residualtumorstatus

Bei 25 der chirurgischen Patienten wurde während der Operation auch eine Pankreasresektion vorgenommen. Im Zuge der mikroskopischen sowie makroskopischen Betrachtung der Resektionspräparate wiesen dreizehn Präparate einen R0-Status auf. Bei zwölf Resektaten zeigte sich ein R1-Status mit mikroskopisch nachweisbarem verbliebenen Tumorgewebe. Eine R2-Resektion mit makroskopisch sichtbarem Resttumorgewebe fand nicht statt.

Tabelle 19: Residualtumorstatus

	Biliodigestive Anastomose mit Resektion (n = 25)
R0	13 (52,0%)
R1	12 (48,0%)
R2	0

### 3.4 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

Alle 23 Patienten erhielten im Rahmen der ERCP auch eine Stenteinlage in den Gallengang. Dabei erhielten 21 Patienten einen Stent aus Plastik und nur bei zwei Patienten wurde ein selbstexpandierender Metallstent (SEMS) gewählt. Insgesamt wurde bei 19 Patienten in der gleichen Sitzung auch noch eine elektrische Papillotomie (EPT) der Papilla vateri zur Verbesserung des Galleabflusses durchgeführt.

Tabelle 20: Intervention im Rahmen der ERCP

	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)
Stenteinlage	23 (100%)
Gleichzeitige EPT	19 (82,6%)

Tabelle 21: Stentmaterial

	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)
Plastikstent	21 (91,3%)
Metallstent	2 (8,7%)

#### 3.4.1 Anzahl der durchgeführten ERCPs pro Patienten

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes vom 1. Januar 2009 bis 31. März 2014 erfolgten beim vorliegenden Patientenkollektiv im Mittel 2,6 ERCPs pro Patienten bei einem medianen Wert von zwei Interventionen. Insgesamt erfolgte bei jedem Patienten mindestens eine und maximal sechs ERCPs innerhalb des oben genannten Zeitraumes.

#### 3.4.2 Stentwechsel

Im Rahmen des Beobachtungszeitraumes benötigten 14 von 23 Patienten eine erneute ERCP, bei elf von ihnen wurde im Zuge dieser auch ein Stentwechsel durchgeführt. Neun von diesen elf Stentwechseln erfolgten innerhalb von drei Monaten nach der initialen Stenteinlage.

Bei acht Patienten fand sich jeweils eine ERCP, nach der das Gesamtbilirubin innerhalb des Krankenhausaufenthaltes unter den Grenzwert I von  $\leq 1,8$  mg/dl sank, keine akuten oder späten Komplikationen auftraten und kein Stentwechsel innerhalb von drei Monaten

erforderlich war. Dabei lag die mediane Anzahl der dafür benötigten ERCPs bei 2,6, mit einer Range von einer bis fünf notwendigen Interventionen.

### 3.5 Komplikationen

Bei insgesamt 58 durchgeführten biliodigestiven Anastomosen bzw. ERCPs mit Stenteinlagen kam es bei 14 Patienten zu (zum Teil multiplen) Komplikationen im weiteren Verlauf.

Tabelle 22: Auftreten von post-operativen bzw. post-interventionellen Komplikationen

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
Keine Komplikation(en)	21 (60,0%)	17 (73,9%)	38 (65,5%)
Mit Komplikation(en)	14 (40,0%)	6 (26,1%)	20 (34,5%)

#### 3.5.1 Nach chirurgischer Therapie

Wie bei jedem operativen Eingriff, gibt es auch bei der Anlage einer biliodigestiven Anastomose verfahrenstypische Komplikationen. Hierbei wurde nochmals unterschieden, ob es sich um ein Operationsverfahren mit oder ohne Pankreasresektion gehandelt hat.

Tabelle 23: Postoperative Komplikationen nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose (n = 35)

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)		
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)
Keine Komplikation(en)	14 (56,0%)	7 (70,0%)	21 (60,0%)
Mit Komplikation(en)	11 (44,0%)	3 (30,0%)	14 (40,0%)

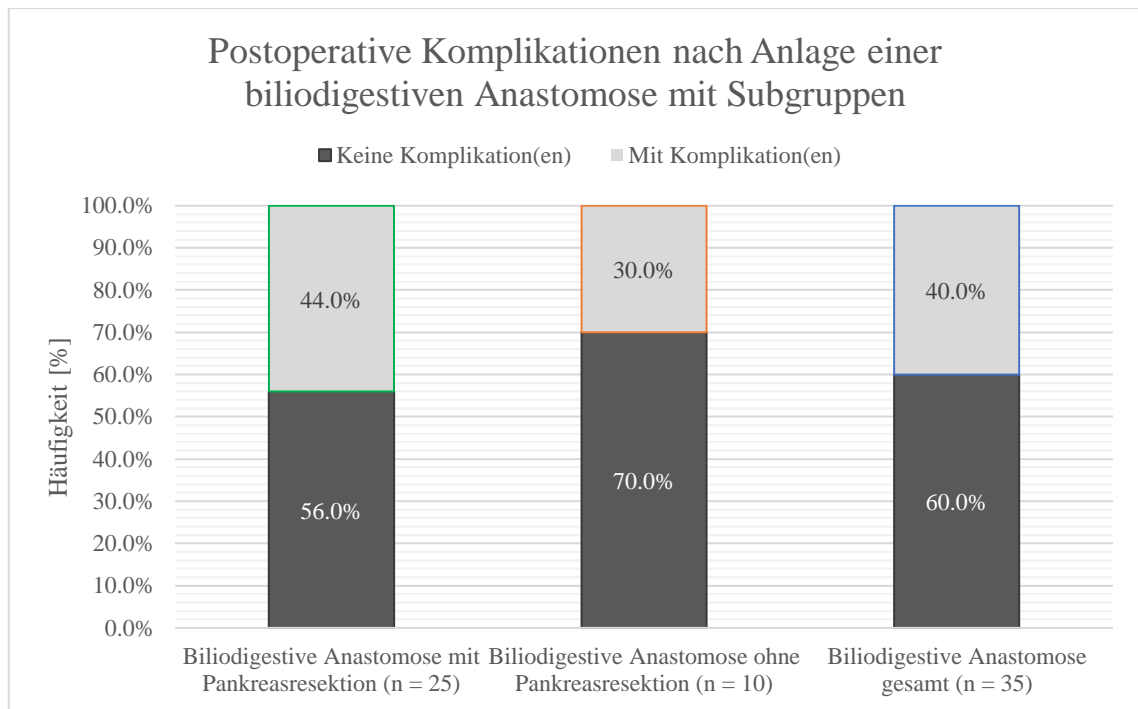


Abbildung 14: Postoperative Komplikationen nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose mit Subgruppen

Bei insgesamt 35 durchgeführten Operationen (mit bzw. ohne Pankreasresektion) im Patientenkollektiv kam es im Verlauf in 14 Fällen zu z. T. multiplen Komplikationen, so dass insgesamt 17 verschiedene Komplikationen erfasst wurden. Diese bildet die Tabelle 24 ab.

Tabelle 24: Komplikationen nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose mit Subgruppen

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)		
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)
Chylusfistel	4 (16,0%)	0	4 (11,4%)
Pankreasfistel	3 (12,0%)	0	3 (8,6%)
Anastomosensuffizienz	2 (8,0%)	0	2 (5,7%)
Nachblutung	1 (4,0%)	1 (10,0%)	2 (5,7%)
Magenentleerungsstörung (DGE)	1 (4,0%)	1 (10,0%)	2 (5,7%)
Cholangitis	1 (4,0%)	1 (10,0%)	2 (5,7%)
Intraabdomineller Abszess	1 (4,0%)	0	1 (2,8%)
Wundheilungsstörung mit operativer Intervention	1 (4,0%)	0	1 (2,8%)

Nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose (ohne zusätzliche Pankreasresektion) kam es bei drei Patienten im Verlauf zu Komplikationen. Hierbei kam es in jeweils einem Fall zu einer postoperativen Nachblutung, mit notwendiger Relaparotomie, einer Magenentleerungsstörung und einer Cholangitis. Bei 70 % der Patienten dieses Kollektives traten keine Komplikationen auf.

Wurde im Rahmen der Anlage der biliodigestiven Anastomose auch eine Pankreasresektion durchgeführt, so kam es bei 44% der Eingriffe postoperativ zu Komplikationen. Bei insgesamt vier dieser Patienten musste aus diesem Grunde eine erneute Laparotomie durchgeführt werden. Die Gründe für die Relaparotomie waren jeweils eine Nachblutung, eine Chylusfistel und bei zwei Patienten eine Insuffizienz der biliodigestive Anastomose. Die nach Durchführung einer Pankreasresektion am häufigsten registrierte Komplikation war eine Chylusfistel, die postoperativ bei 16% dieser Patientengruppe auftrat. Diese konnte in drei Fällen erfolgreich konservativ durch Drainageableitung sowie *medium-chain triglycerides* (MCT)-fetthaltiger Kost behandelt werden, bei einer Patientin war eine operative Umstechung der Fistel notwendig. Als zweithäufigste Komplikation trat bei 12% der Patienten eine postoperative Pankreasfistel auf. Diese konnte in allen drei Fällen durch das längere Belassen der Robinsondrainagen >12 Tage erfolgreich therapiert werden. In zwei Fällen (8,0%) kam es zu einer Anastomoseninsuffizienz, ein Patient geriet bei einer Blutung aus der Pfortader in den kardiogenen Schock, was eine notfallmäßige Relaparotomie notwendig machte.

### **3.5.2 Nach ERCP mit Stenteinlage**

Zu den eingriffstypischen akuten Komplikationen nach einer ERCP mit Stenteinlage, über die ein Patient vor Durchführung dieses Eingriffes auch aufgeklärt werden sollte, zählen Pankreatitis, Cholangitis, Perforation, Nachblutung, sowie die frustrane ERCP mit konsekutivem Untersuchungsabbruch. Als Langzeitkomplikation sind die Stentmigration und Stentverschluss zu nennen. Bei insgesamt 23 durchgeführten Untersuchungen kam es in zwei Fällen zu akuten Komplikationen. In einem Fall trat eine postinterventionelle Cholangitis auf, im anderen kam es zu einer klinisch relevanten Nachblutung an der Papillenregion mit einem Abfall des Hämoglobinwertes. Im Langzeitverlauf kam es bei einem Patienten zu einer Stentmigration, innerhalb des ersten Jahres nach Intervention, mit folgender Cholestase durch die nun falsche Lage des Stents. Bei einer erneut durchgeführten

ERCP wurde in diesem Fall bei stark fortgeschrittenem Tumorbefund auf eine erneute Stenteinlage verzichtet.

In drei Fällen kam es trotz korrekter Lage zu einer Okklusion des Stentlumens mit symptomatischer Hyperbilirubinämie. Diese Stentokklusionen ereigneten sich innerhalb von ein bis drei Monaten nach Stentimplantation und machten in allen drei Fällen eine erneute ERCP mit Stenteinlage notwendig. Eine Zusammenschau über die aufgetretenen Komplikationen im Patientenkollektiv findet sich in Tabelle 25.

Tabelle 25: Aufgetretene Komplikationen nach ERCP mit Stenteinlage (n = 23)

	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)
Stentokklusion	3 (13,0%)
Stentmigration	1 (4,3%)
Cholangitis	1 (4,3%)
Nachblutung	1 (4,3%)
Pankreatitis	0
Perforation	0

### 3.6 30-Tage-Mortalität

Innerhalb von 30 Tagen nach Durchführung der Operation bzw. Intervention kam es bei beiden Patientengruppen zu jeweils einem Todesfall. Ein Patient verstarb zu Hause am 18. Tag nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose, ohne durchgeführter Pankreasresektion, ein weiterer 30 Tage nach komplikationsloser Stentimplantation im Rahmen einer ERCP. Beide verstarben am ehesten an ihrer fortgeschrittenen Grunderkrankung, ohne Hinweise auf einen direkten Zusammenhang mit der Operation bzw. Intervention.



### 3.7 Bilirubinverlauf

Zur objektiven Einordnung des klinischen Symptomes des Ikterus und der zugrundeliegenden Hyperbilirubinämie, erfolgte (soweit vorhanden) die retrospektive Erfassung des in den Patientenakten vorliegenden Gesamtbilirubinwertes jedes einzelnen Patienten. Hierfür wurde der Mittelwert dieses Laborwertes, sowie das Maximum, Minimum, sowie der Median für jede der beiden Patientengruppen (und gegebenenfalls der Subgruppen) erfasst.

Da es sich hierbei um eine retrospektive Analyse handelt und nicht bei jedem Patienten an jedem einzelnen Tag eine Blutentnahme zur Bestimmung des Gesamtbilirubins stattfand, erfolgt hier zur tabellarischen Darstellung des Verlaufes des Gesamtbilirubinwertes eine Zusammenfassung der Laborwerte gruppiert über jeweils drei Tage bis zum 20. Tag nach der Intervention bzw. Operation. Nach 20 Tagen lagen nur noch vereinzelte Gesamtbilirubinwerte vor, da ein Großteil der Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits aus dem Krankenhaus entlassen waren. Entsprechend wurde der Untersuchungszeitraum auf diesen Zeitraum beschränkt.

Präoperativ bzw. -interventionell zeigte sich in beiden Patientenkollektiven ein medianes Gesamtbilirubin von 11,9 mg/dl bei einem Mittelwert von 13,4 mg/dl im chirurgischen Arm A und 14,7 mg/dl im interventionellen Arm B. Dieser Unterschied in den Ausgangsbilirubinwerten war gemäß des Mann-Whitney-U-Tests (Tabelle 26) statistisch nicht signifikant ( $p = 0,71$ ).

Tabelle 26: Mann-Whitney-U-Test der präoperativen/-interventionellen (Gruppe A vs. Gruppe B)

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)
Varianz	47,0	59,1
Mann-Whitney-U-Test	379,0	
Z-Statistik	-0,4	
Cohen (d)	0,05	
p-Wert (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)	0,71	

Hierbei ist nochmals zu beachten, dass nur Patienten in diese Arbeit einbezogen wurden, deren Gesamtbilirubinwert vor der Operation bzw. Intervention  $\geq 5$  mg/dl war.

Somit betrug der in diesem Zusammenhang am niedrigsten gemessene präoperative bzw. -interventionelle Wert im Arm A 5,0 mg/dl bzw. 5,2 mg/dl im Arm B und der Höchstwert 33,5 mg/dl im Arm A bzw. 29,8 mg/dl im Arm B.

Im Verlauf zeigt sich bei Betrachtung der Medianwerte ein kontinuierlicher Rückgang des Gesamtbilirubinwertes in beiden Gruppen nach der Operation bzw. Intervention. Eine Ausnahme zeigt sich am Tag 9 – 11 nach einer ERCP mit Stenteinlage (Arm B) bei einem leichten Anstieg des medianen Gesamtbilirubins von 4,6 mg/dl am Tag 6 – 8 auf 5 mg/dl am Tag 9 – 11.

Der Median für die zuletzt erfassten Gesamtbilirubinwerte lag im Arm A bei 2,0 mg/dl und im Arm B bei 2,8 mg/dl. Dieser Unterschied war gemäß des Mann-Whitney-U-Tests (Tabelle 27) statistisch signifikant ( $p = 0,04$ ), zeigte nach Cohen mit einem Wert von 0,3 aber nur eine geringe Effektstärke (Cohen 1988).

Tabelle 27: Mann-Whitney-U-Test der postoperativen/-interventionellen Gesamtbilirubinwerte (Gruppe A vs. Gruppe B)

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)
Varianz	14,9	11,3
Mann-Whitney-U-Test	275,5	
Z-Statistik	-2,0	
Cohen (d)	0,3	
p-Wert (asymptotische Signifikanz, 2-seitig)	0,04	

Betrachtet man die Mittelwerte des Gesamtbilirubins im Verlauf (siehe Abbildung 15), so zeigt sich auch hier ein kontinuierlicher Rückgang des Laborwertes bei den Patienten, die eine biliodigestive Anastomose (Arm A) erhielten. Ähnlich verhält es sich auch bei denjenigen, die eine ERCP mit Stenteinlage (Arm B) erhielten, jedoch zeigt sich auch hier ein einmaliger Anstieg des Mittelwertes des Gesamtbilirubins an den Tagen 15 – 17 auf 4,1 mg/dl im Vergleich zu 3,6 mg/dl an den Tagen 12 – 14. Anzumerken ist hierbei jedoch, dass bei insgesamt schon relativ kleiner Gruppengröße von 23 Patienten im Arm B, zwischen dem 9. und 17. postinterventionellen Tag täglich nur zwischen drei und sieben Gesamtbilirubinwerte bestimmt worden sind.

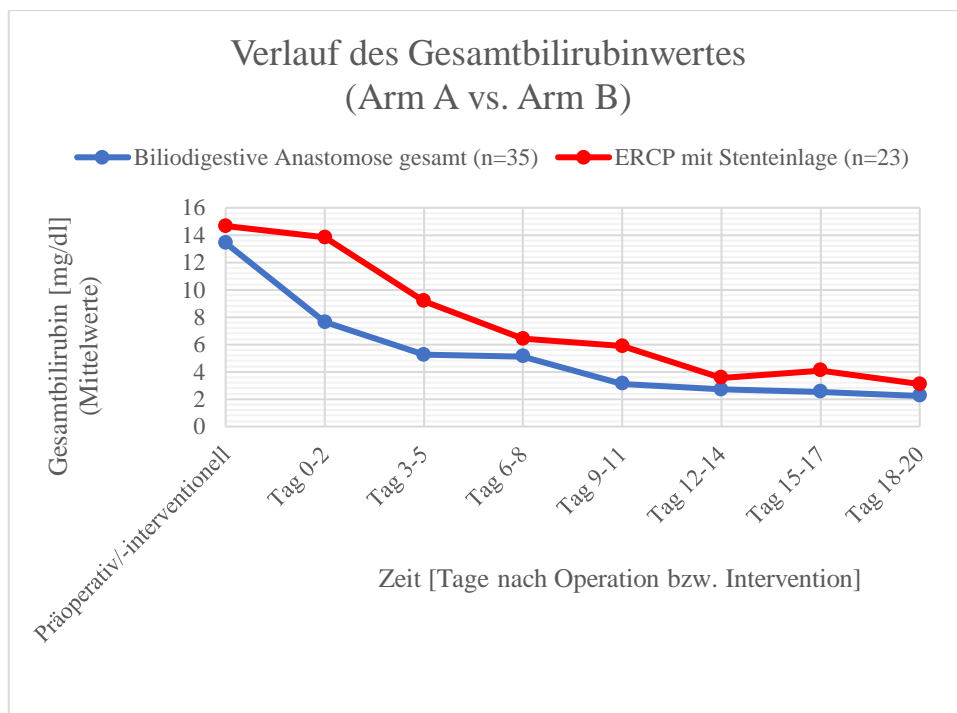


Abbildung 15: Verlauf des Gesamtbilirubinwertes (Arm A vs. Arm B)

Betrachtet man separat die Patientengruppe, bei der zusätzlich auch eine Pankreasresektion durchgeführt wurde, so zeigt sich hier, ebenso wie bei der Patientengruppe ohne Resektion, ein kontinuierlicher Abfall des Gesamtbilirubinwertes (siehe Abbildung 16).

Eine Ausnahme zeigt sich bei der Patientengruppe ohne Pankreasresektion am Tag 6 – 8, wo es zu einem erneuten Anstieg des Gesamtbilirubinwertes kam. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass es an diesen drei Tagen in dieser Subgruppe nur insgesamt zehn Bilirubinwerte zur Auswertung vorlagen und ein Patient einen hohen Bilirubinwert von über 25mg/dl aufwies.

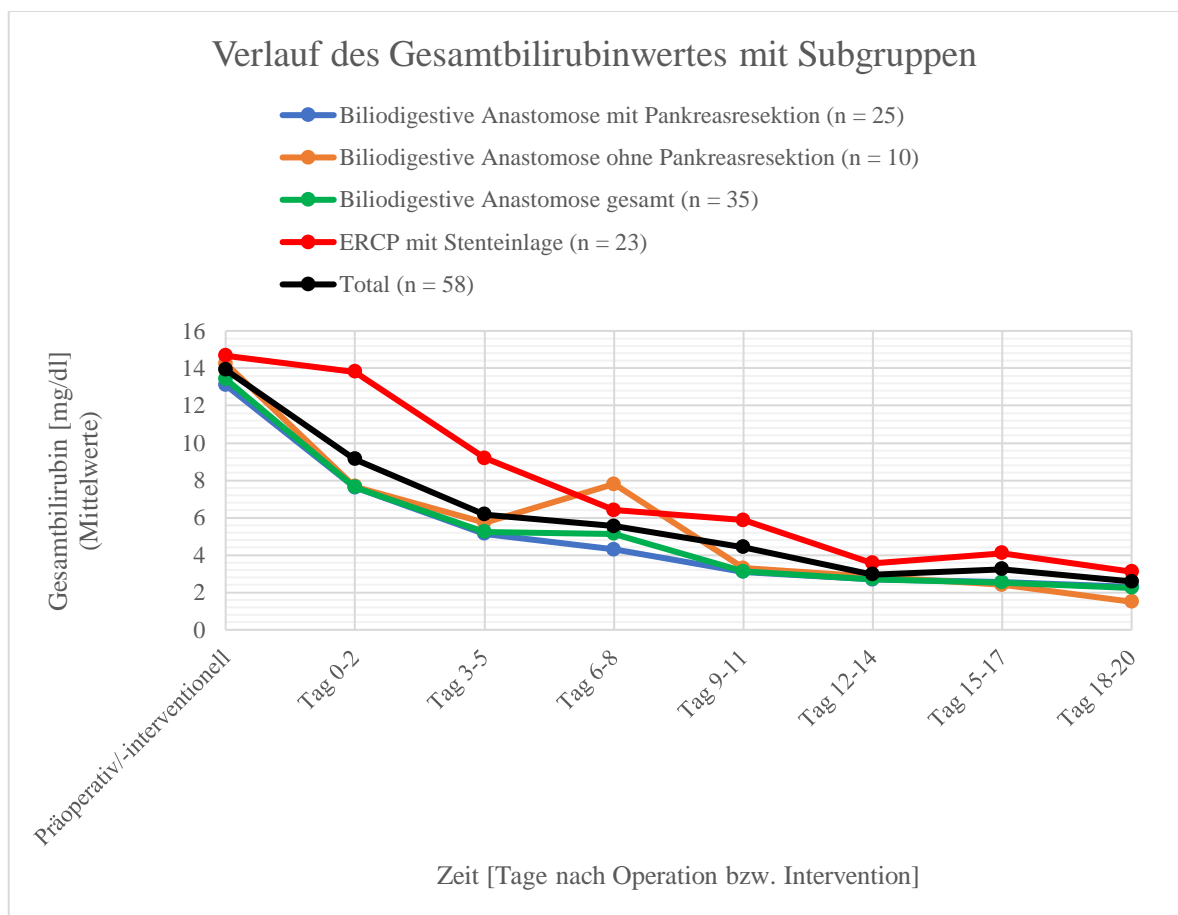


Abbildung 16: Verlauf des Gesamtbilirubinwertes mit Subgruppen

Einen detaillierten Überblick über den Verlauf der Gesamtbilirubinwerte gibt die Tabelle A5 im Anhang dieser Arbeit.

### 3.8 Erreichen der Zielereignisse

Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war es zu untersuchen, ob die Anlage einer biliodigestive Anastomose oder die Durchführung einer ERCP mit Stenteinlage bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom die effektivere Therapie der Hyperbilirubinämie darstellt, um diesen Patienten dann möglichst frühzeitig eine Chemotherapie zukommen lassen zu können. Eine konsequente Therapie der Hyperbilirubinämie gilt als Voraussetzung für die Durchführung einer adjuvanten bzw. palliativen Chemotherapie in geplanter maximaler Dosierung. Da in der Literatur, in Studienprotokollen, sowie in der klinischen Praxis unterschiedliche Schwellenwerte für das Gesamtbilirubin angegeben werden, ab denen eine Chemotherapie verabreicht werden kann, wurden in dieser Arbeit drei unterschiedlich hohe Zielereignisse erfasst (EMA 2009; Conroy et al. 2011; Vogel et al. 2015; Shibata et al. 2016; Gong et al. 2017; Martín et al. 2018; Noventa et al. 2020).

#### 3.8.1 Zielereignis I

Das primäre Zielereignis (= Zielereignis I) wurde als erreicht angesehen, wenn ein Patient nach Durchführung einer biliodigestiven Anastomose oder ERCP mit Stenteinlage, im Rahmen seines Krankenhausaufenthaltes, dauerhaft ein Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl aufwies. Insgesamt erreichten 19 von 58 Patienten dieses Zielereignis I. Von diesen 19 Patienten hatten 14 eine biliodigestive Anastomose und fünf eine ERCP mit Stenteinlage erhalten. Somit wiesen 40% der Patienten nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose und 21,7% der Patienten nach ERCP mit Stenteinlage nach der Operation bzw. Intervention ein Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl auf.

Ob eine Biliodigestive Anastomose (Arm A) oder eine ERCP mit Stenteinlage (Arm B) durchgeführt wurde, hatte mit einem p-Wert von 0,24 keinen signifikanten Einfluss darauf, ob das Zielereignis I erreicht wurde.

Im Mittel wurde dieser Bilirubingrenzwert nach 9,9 Tagen postoperativ bzw. postinterventionell erreicht. Die frühesten Patienten wiesen zwei Tage postoperativ, die Spätesten nach 19 Tagen ein Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl auf. Dabei wiesen die beiden Patienten, die bereits am zweiten postoperativen Tag dieses Zielereignis I erreichten einen präoperativen Gesamtbilirubinwert von 5,0 mg/dl bzw. 5,7 mg/dl auf und hatten beide eine biliodigestive Anastomose inklusive Pankreasresektion erhalten.

Die drei Patienten, die am 19. postoperativen noch das Zielereignis I erreichten, hatten ebenso eine biliodigestive Anastomose (in zwei Fällen mit zusätzlicher Pankreasresektion) erhalten und wiesen präoperative Gesamtbilirubinwerte von 12,1 mg/dl; 12,8 mg/dl bzw. 27,7 mg/dl auf.

Tabelle 28: Zeitpunkt für das Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin  $\leq$  1,8 mg/dl)

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Zielereignis I erreicht	12 (48,0%)	2 (20,0%)	14 (40,0%)	5 (21,7%)	19 (32,8%)
Median Zieltag (Range) [Tage]	9,5 (2 – 19)	11 (3 – 19)	9,5 (2 – 19)	9 (5 – 16)	9 (2 – 19)
Mittelwert Zieltag $\pm$ SD [Tage]	9,8 $\pm$ 6,7	11 $\pm$ 8	10,0 $\pm$ 6,9	9,6 $\pm$ 3,8	9,9 $\pm$ 6,2

Tabelle 29: Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin  $\leq$  1,8 mg/dl): Chi-Quadrat-Test mit Yates-Kontinuitäts-Korrektur

	Chi-Quadrat (Beobachteter Wert)	Chi-Quadrat (Kritischer Wert)	df	p-Wert (Zweiseitig)
Erreichen des Zielereignisses I: Biliodigestive Anastomose vs. ERCP mit Stenteinlage	3,8	3,8	1	0,24

Einen detaillierten Überblick über den tageweisen Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses I gibt die Abbildung 17 und die Tabelle A6 im Anhang dieser Arbeit. Die Prozentangaben in den Abbildungen 17 – 19 beziehen sich dabei jeweils auf die Fallzahl (n) in der jeweiligen Subgruppe.

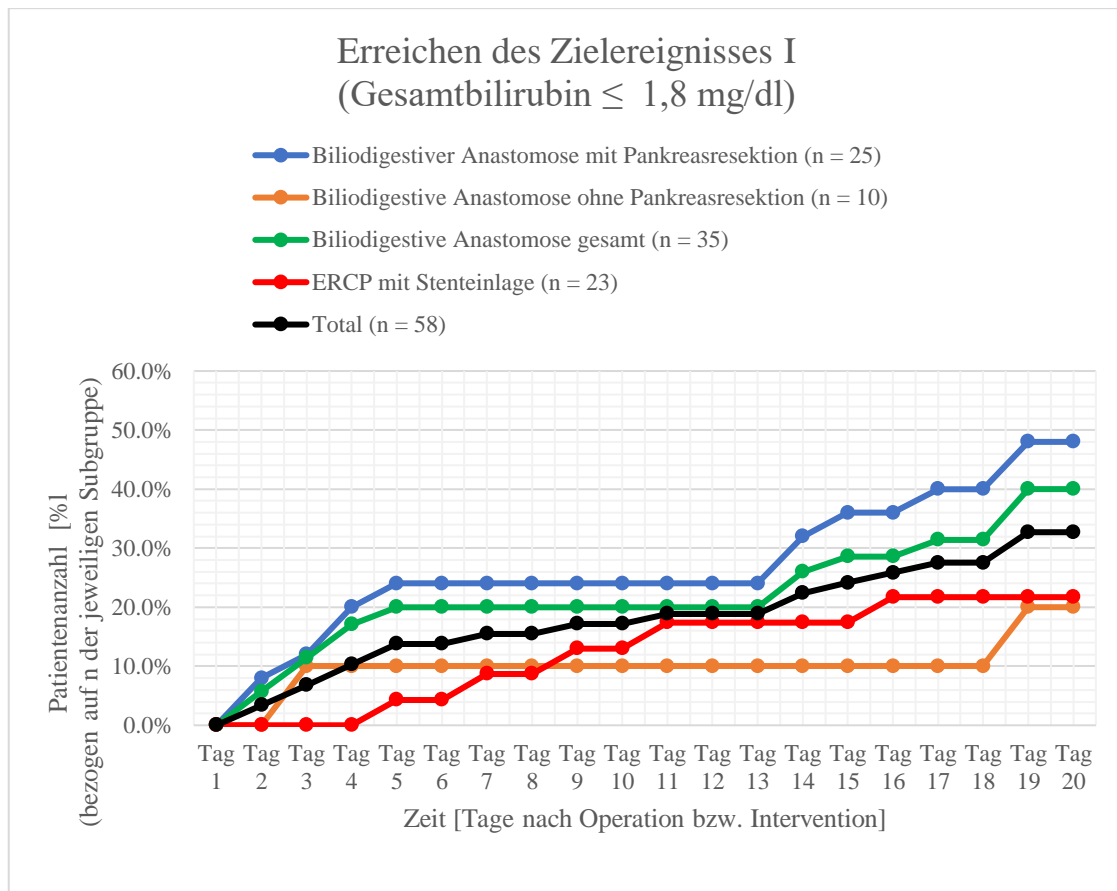


Abbildung 17: Tageweiser Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin  $\leq$  1,8 mg/dl) mit Subgruppen

Im Folgenden wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells weitere mögliche Einflussfaktoren auf das Erreichen des Zielereignisses I, also eines Gesamtbilirubins  $\leq$  1,8 mg/dl nach der Anlage einer biliodigestiven Anastomose (Arm A) bzw. ERCP mit Stenteinlage (Arm B), untersucht.

Gemäß des Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (Tabelle 30) zeigte sich für beide Gruppen keine Signifikanz des Testmodells (Arm A: Chi-Quadrat = 4,1,  $p = 0,53$ ; Arm B: Chi-Quadrat = 7,3,  $p$ -Wert = 0,19).

Tabelle 30: Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/ Tumorcharakteristika)

Modell:	Chi-Quadrat	df	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R <sup>2</sup>	Nagelkerkes R <sup>2</sup>	p-Wert
Log. Regression						
Biliodigestive Anastomose	4,1	5	43,0	0,1	0,1	0,53
ERCP mit Stenteinlage	7,3	5	16,8	0,3	0,4	0,19

Folglich zeigte sich sowohl in Arm A, also auch Arm B kein signifikanter Einfluss des Alters am OP- bzw. Interventionstag, des Geschlechts, oder der Tumorcharakteristika, gemäß der TNM-Klassifikation, darauf, ob das Zielereignis I erreicht wurde (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/ Tumorcharakteristika)

	Studienarm	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	df	p-Wert	OR	Unteres 95% KI für OR	Oberes 95% KI für OR
Alter am OP-Tag	A	0,01	0,04	0,14	1	0,71	1,01	0,94	1,01
	B	-0,01	0,05	0,01	1	0,91	0,99	0,90	1,10
Geschlecht	A	-0,23	0,82	0,08	1	0,77	0,79	0,16	3,95
	B	18,48	19658,8	0,0	1	0,99	106213211,7	0,0	-
$\geq$ T3-Stadium	A	-0,54	1,32	0,17	1	0,68	0,58	0,04	7,64
	B	1,48	1,75	0,72	1	0,39	4,40	0,14	135,38
N1-Stadium	A	0,66	1,05	0,39	1	0,53	1,94	0,25	15,27
	B	-21,20	19658,8	0,0	1	0,99	0,0	0,0	-
M1-Stadium	A	-1,20	0,82	2,13	1	0,14	0,30	0,06	1,51
	B	-0,58	1,39	0,17	1	0,68	0,56	0,04	8,71

Arm A: Biliodigestive Anastomose; Arm B: ERCP mit Stenteinlage



Zusätzlich erfolgte mittels einer weiteren logistischen Regressionsanalyse die Prüfung, ob eingriffsspezifische Variablen einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen des Zielereignisses I hatten. Auch hier zeigte sich nach dem Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (Tabelle 32) keine Signifikanz des Testmodells (Arm A: Chi-Quadrat = 5,8, p-Wert = 0,21; Arm B: Chi-Quadrat = 2,1, p-Wert = 0,36).

Tabelle 32: Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin  $\leq$  1,8 mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zum Testen möglicher Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch)

Modell:	Chi-Quadrat	df	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R <sup>2</sup>	Nagelkerkes R <sup>2</sup>	p-Wert
Log. Regression						
Biliodigestive Anastomose	5,8	4	41,3	0,2	0,2	0,21
ERCP mit Stenteinlage	2,1	2	22,0	0,1	0,1	0,36

Demzufolge hatten weder die Durchführung einer Pankreasresektion oder einer Gastroenterostomie im Arm A, noch die Durchführung einer EPT im Arm B einen signifikanten Einfluss auf die Senkung des Gesamtbilirubinwertes  $\leq$  1,8 mg/dl.

Ebenso verhielt es sich mit dem Resektionsstatus oder dem Auftreten von Komplikationen. Eine Übersicht zu diesen statistischen Ergebnissen bietet die Tabelle 33.

Tabelle 33: Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin  $\leq$  1,8 mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch)

	Studien-arm	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	df	p-Wert	OR	Unteres 95% KI für OR	Oberes 95% KI für OR
Pankreasresektion	A	1,23	1,12	1,20	1	0,27	3,42	0,38	31,03
R1-Status	A	-0,49	0,85	0,33	1	0,57	0,61	0,11	3,26
Gastroenterostomie	A	-0,13	0,94	0,02	1	0,89	0,88	0,14	5,60
Relevante Komplikationen	A	1,29	0,77	2,86	1	0,09	3,66	0,81	16,52
	B	0,41	1,35	0,09	1	0,76	1,5	0,11	21,31
EPT	B	-1,79	1,26	2,03	1	0,15	0,17	0,01	1,96

Arm A: Biliodigestive Anastomose; Arm B: ERCP mit Stenteinlage

Als Zwischenschritte zum Erreichen des primären Zielereignisses (Gesamtbilirubinwert  $\leq 1,8$  mg/dl) wurden im Folgenden noch zwei weitere Zielereignisse erfasst.

### 3.8.2 Zielereignis II

Das Zielereignis II, einen Gesamtbilirubinwert  $\leq 2,5$  mg/dl, erreichten insgesamt 30 Patienten (51,7%). Betrachtet man nur die Patienten, die eine biliodigestive Anastomose (mit oder ohne Pankreasresektion) erhielten, waren es 60% dieses Kollektives. Drei Patienten aus diesem Kollektiv erreichten diesen Bilirubinwert sogar bereits am ersten postoperativen Tag. Nach einer ERCP mit Stenteinlage wiesen ca. 39% den Gesamtbilirubinwert  $\leq 2,5$  mg/dl auf. Der Median bis zum Erreichen dieses Zielereignisses II betrug in der chirurgischen Gruppe fünf Tage und war damit etwa halb so lange wie nach einer ERCP mit Stenteinlage, wo der Median bei zehn Tagen lag.

Tabelle 34: Zeitpunkt für das Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl)

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Zielereignis II erreicht	16 (64,0%)	5 (50,0%)	21 (60,0%)	9 (39,1%)	30 (51,7%)
Median Zieltag (Range) [Tage]	5 (1 – 17)	8 (1 – 19)	5 (1 – 19)	10 (2 – 18)	6,5 (1 – 18)
Mittelwert Zieltag $\pm$ SD [Tage]	7,1 $\pm$ 5,2	9,2 $\pm$ 6,9	7,6 $\pm$ 5,7	9,5 $\pm$ 5,7	8,2 $\pm$ 5,8

Ob eine biliodigestive Anastomose oder eine ERCP mit Stenteinlage durchgeführt wurde, hatte auch hier keinen signifikanten Einfluss darauf, ob das Zielereignis II erreicht wurde ( $p = 0,20$ ).

Tabelle 35: Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl): Chi-Quadrat-Test mit Yates-Kontinuitäts-Korrektur

	Chi-Quadrat (Beobachteter Wert)	Chi-Quadrat (Kritischer Wert)	df	p-Wert (Zweiseitig)
Erreichen des Zielereignisses II: Biliodigestive Anastomose vs. ERCP mit Stenteinlage	1,6	3,8	1	0,20

Einen Überblick über das tageweise Erreichen des Zielereignisses II, in Abhängigkeit der Zugehörigkeit zu einer der untersuchten Subgruppen, bietet die folgende Abbildung 18. Die Prozentangabe bezieht sich hier ebenfalls auf die jeweilige Fallzahl (n) in der Subgruppe.

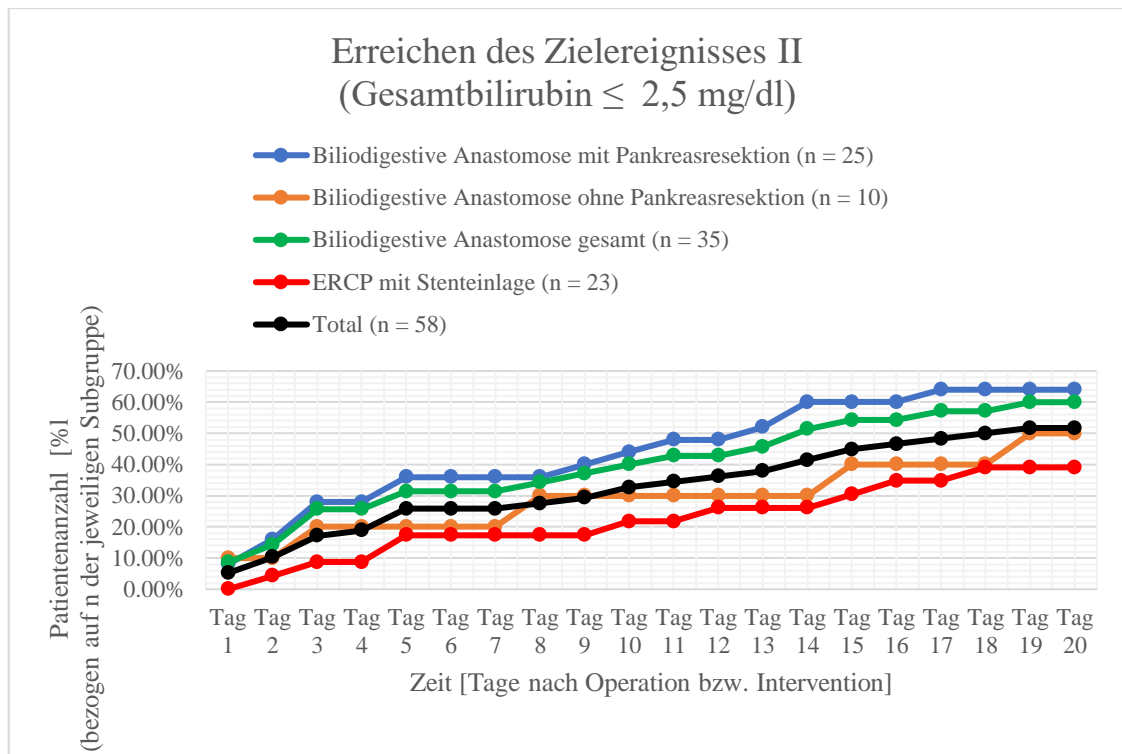


Abbildung 18: Tageweiser Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin  $\leq$  2,5 mg/dl) mit Subgruppen

Analog zum Zielereignis I wurden für das Zielereignis II ebenfalls mittels einer statistischen logistischen Regressionsanalyse Variablen hinsichtlich eines möglichen signifikanten Einflusses auf das Erreichen des Zielereignisses II untersucht.

Hierbei fanden sich, gemäß des Testmodells, ebenfalls keine patienten- oder tumorspezifischen Variablen, die einen signifikanten Effekt hatten.

Tabelle 36: Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin  $\leq$  2,5 mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/ Tumorcharakteristika)

Modell:	Chi-Quadrat	df	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R <sup>2</sup>	Nagelkerkes R <sup>2</sup>	p-Wert
Log. Regression						
Biliodigestive Anastomose	3,2	5	43,9	0,1	0,1	0,67
ERCP mit Stenteinlage	1,1	5	29,7	0,04	0,1	0,95

Tabelle 37: Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/ Tumorcharakteristika)

	Studien-arm	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	df	p-Wert	OR	Untere 95% KI für OR	Obere 95% KI für OR
Alter am OP-Tag	A	0,02	0,04	0,23	1	0,63	1,02	0,95	1,09
	B	-0,004	0,04	0,01	1	0,93	0,99	0,92	1,08
Geschlecht	A	0,01	0,85	0,0	1	0,99	1,01	0,19	5,39
	B	-0,64	1,39	0,21	1	0,65	0,53	0,03	8,08
$\geq$ T3-Stadium	A	-0,30	1,25	0,06	1	0,81	0,74	0,06	8,51
	B	0,45	1,08	0,17	1	0,68	1,57	0,19	12,97
N1-Stadium	A	0,35	0,96	0,13	1	0,72	1,41	0,21	9,28
	B	-1,37	1,56	0,77	1	0,38	0,25	0,01	5,38
M1-Stadium	A	-1,09	0,77	2,03	1	0,15	0,33	0,07	1,51
	B	0,26	0,96	0,07	1	0,79	1,29	0,19	8,56

Arm A: Biliodigestive Anastomose; Arm B: ERCP mit Stenteinlage

Die logistische Regressionsanalyse, bezüglich der potentiellen eingriffsspezifischen Einflussfaktoren, zeigte nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose (Arm A) keinen signifikanten Einfluss der untersuchten Variablen.

Der Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (Tabelle 38) ergab jedoch für die ERCP mit Stenteinlage (Arm B) eine Signifikanz des Testmodells (Arm A: Chi-Quadrat = 3,1,  $p = 0,54$ ; Arm B: Chi-Quadrat = 9,8,  $p$ -Wert = 0,007).

Tabelle 38: Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zum Testen von möglichen Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch)

Modell:	Chi-Quadrat	df	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell $R^2$	Nagelkerkes $R^2$	p-Wert
Log. Regression						
Biliodigestive Anastomose	3,1	4	44,0	0,08	0,1	0,54
ERCP mit Stenteinlage	9,8	2	20,9	0,35	0,5	0,007

Demzufolge erreichten im Arm B die Patienten, bei denen im Zuge der ERCP mit Stenteinlage auch noch eine EPT durchgeführt wurde signifikant häufiger das Zielereignis II ( $p = 0,04$ ). Ebenso verhielt es sich mit den Patienten, bei denen nach der Intervention keine Komplikationen auftraten ( $p = 0,02$ ). Eine Übersicht über die Ergebnisse der logistischen Regressionstestung bietet die Tabelle 39.

Tabelle 39: Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch)

	Studienarm	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	df	p-Wert	OR	Unteres 95% KI für OR	Oberes 95% KI für OR
Pankreasresektion	A	0,95	1,08	0,77	1	0,38	2,58	0,31	21,31
R1-Status	A	-1,21	0,88	1,87	1	0,17	0,30	0,05	1,69
Gastroenterostomie	A	-0,23	0,92	0,06	1	0,80	0,79	0,13	4,84
Relevante Komplikationen	A	0,52	0,78	0,44	1	0,51	1,68	0,36	7,74
	B	-3,18	1,35	5,51	1	0,02	24,00	1,69	340,99
EPT	B	2,89	1,38	4,36	1	0,04	0,06	0,004	0,84

Arm A: Biliodigestive Anastomose; Arm B: ERCP mit Stenteinlage

### 3.8.2 Zielereignis III

Das Zielereignis III, also einen Gesamtbilirubinwert  $< 5,0$  mg/dl, erreichten insgesamt 84,5% aller Patienten. Somit kam es in fast 85% der Fälle zu einer Senkung des Ausgangsbilirubinwertes ( $\geq 5,0$  mg/dl) nach der Operation (Arm A) bzw. Intervention (Arm B).

Betrachtet man nur die Patienten, die eine chirurgische Therapie ihrer Hyperbilirubinämie erhielten, waren es sogar fast 95% (siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: Zeitpunkt für das Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin &lt; 5,0 mg/dl)

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Zielereignis III erreicht	24 (96,0%)	9 (90,0%)	33 (94,3%)	16 (69,6%)	49 (84,5%)
Median Zieltag (Range) [Tage]	4 (1 – 20)	4 (1 – 10)	4 (1 – 20)	5,5 (1 – 19)	4 (1 – 20)
Mittelwert Zieltag ± SD [Tage]	5,9 ± 5,5	4,7 ± 3,1	5,5 ± 5,0	6,89 ± 5,2	6,0 ± 5,1

Im Median dauerte es 4 Tage, wenn dieses Zielereignis III erreicht wurde, mit einer Streubreite von minimal einem Tag und maximal 20 Tagen nach der Operation bzw. Intervention. Nach einer ERCP mit Stenteinlage wiesen zwei Patienten bereits einen Tag nach der Intervention diesen Gesamtbilirubinwert auf, nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose (mit oder ohne Pankreasresektion) waren es neun. In zwei Fällen konnte durch die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (jeweils einmal mit und einmal ohne zusätzlicher Pankreasresektion) keine Senkung des Ausgangsbilirubinwertes auf  $\leq 5,0$  mg/dl erreicht werden. Nach einer ERCP mit Stenteinlage war dies bei sieben Patienten der Fall. Bei drei dieser sieben Patienten entschied man sich im weiteren Verlauf doch noch zur operativen Anlage einer biliodigestiven Anastomose, wonach jeder dieser drei Patienten einen Gesamtbilirubinwert < 5,0 mg/dl innerhalb von 20 Tagen nach der Operation erreichte. In einem Fall wurde dabei sogar noch der Bilirubingrenzwert von  $\leq 1,8$  mg/dl (Zielereignis I) unterschritten.

Patienten, die eine biliodigestive Anastomose erhielten, erreichten insgesamt signifikant häufiger das Zielereignis III mit einem Gesamtbilirubinwert  $< 5,0$  mg/dl ( $p = 0,03$ ).

Die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests finden sich in Tabelle 41.

Tabelle 41: Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin  $< 5,0$  mg/dl): Chi-Quadrat-Test mit Yates-Kontinuitäts-Korrektur

	Chi-Quadrat (Beobachteter Wert)	Chi-Quadrat (Kritischer Wert)	df	p-Wert (Zweiseitig)
Erreichen des Zielereignisses III: Biliodigestive Anastomose vs. ERCP mit Stenteinlage	4,7	3,8	1	0,03

Einen weiteren Überblick über den tageweisen Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses III gibt die folgende Abbildung 19. Die Prozentangabe bezieht sich dabei jeweils auf die Fallzahl (n) in der jeweiligen Subgruppe.

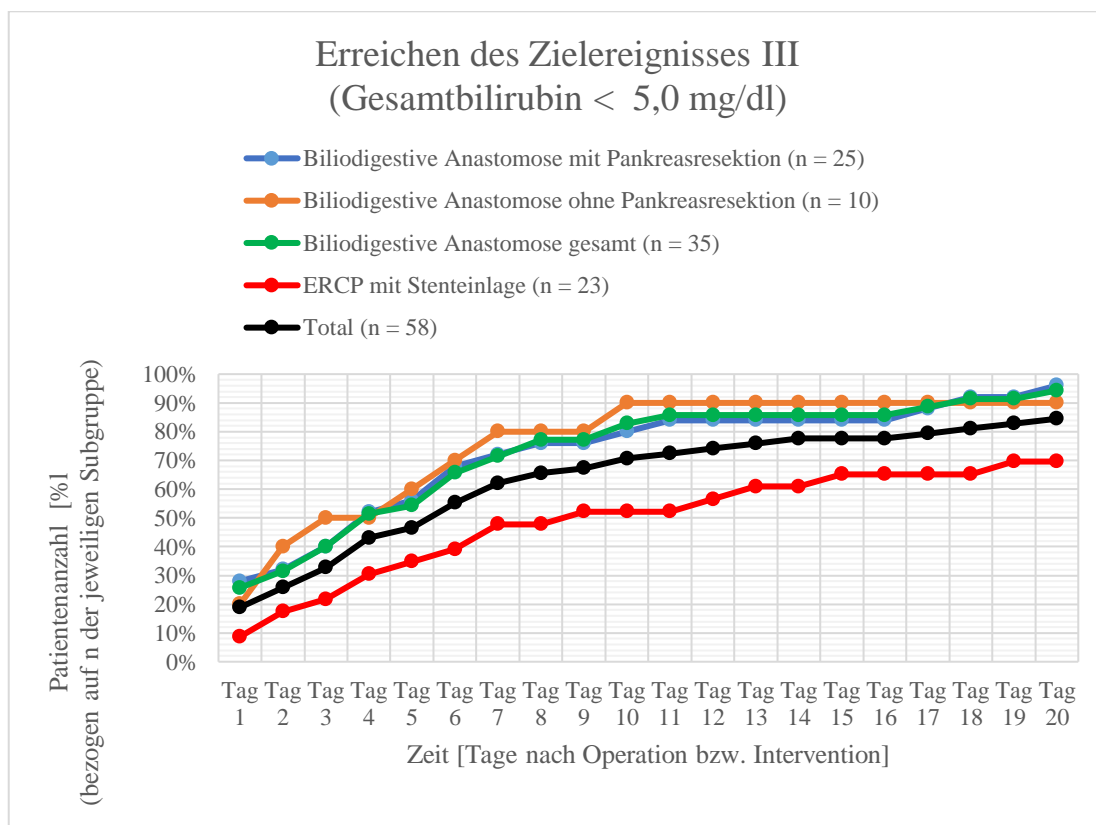


Abbildung 19: Tageweiser Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin  $< 5,0$  mg/dl) mit Subgruppen



Der Omnibus-Test der Modelkoeffizienten (Tabelle 42) zeigte keine Signifikanz des Testmodells für die biliodigestive Anastomose oder die ERCP mit Stenteinlage, folglich ließen sich in der logistischen Regressionsanalyse auch keine statistisch signifikanten Einflussfaktoren für das Erreichen des Zielereignisses III in beiden Studienarmen finden. Somit hatten weder das Alter oder Geschlecht der Patienten, noch die Charakteristika des Tumors gemäß der TNM-Klassifikation einen signifikanten Effekt darauf, ob ein Gesamtbilirubinwert  $\leq 5,0$  mg/dl erreicht wurde (siehe Tabelle 43).

Tabelle 42: Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin  $< 5,0$  mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/ Tumorcharakteristika)

Modell:	Chi-Quadrat	df	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R <sup>2</sup>	Nagelkerkes R <sup>2</sup>	p-Wert
Log. Regression						
Biliodigestive Anastomose	1,6	5	13,7	0,04	0,1	0,89
ERCP mit Stenteinlage	7,9	5	20,3	0,3	0,4	0,16

Tabelle 43: Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin  $< 5,0$  mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (Patienten-/ Tumorcharakteristika)

	Studien-arm	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	df	p-Wert	OR	Untere s 95% KI für OR	Obere s 95% KI für OR
Alter am OP-Tag	A	-0,01	0,07	0,02	1	0,89	0,99	0,86	1,14
	B	0,09	0,06	1,97	1	0,16	1,09	0,97	1,24
Geschlecht	A	0,38	1,84	0,04	1	0,84	1,46	0,04	54,06
	B	-0,92	1,62	0,32	1	0,57	0,40	0,02	9,52
$\geq$ T3-Stadium	A	-16,98	16020,18	0,00	1	0,99	0,00	0,00	-
	B	3,08	1,64	3,51	1	0,06	21,70	0,87	543,59
N1-Stadium	A	-18,31	13194,23	0,0	1	0,99	0,00	0,00	-
	B	-1,43	2,14	0,45	1	0,50	0,24	0,004	15,76
M1-Stadium	A	-0,79	1,73	0,21	1	0,65	0,45	0,01	13,40
	B	0,60	1,36	0,20	1	0,66	1,83	0,13	26,09

Arm A: Biliodigestive Anastomose; Arm B: ERCP mit Stenteinlage

Ebenso verhielt es sich mit den eingriffsspezifischen Variablen (siehe Tabellen 44 und 45). Auch hier ließen sich keine statistisch signifikanten Einflussfaktoren dafür finden, ob das Zielereignis III erreicht wurde.

Tabelle 44: Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin < 5,0 mg/dl): Omnibus-Test der Modellkoeffizienten) zum Testen möglicher Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch)

Modell: Log. Regression	Chi-Quadrat	df	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R <sup>2</sup>	Nagelkerkes R <sup>2</sup>	p-Wert
Biliodigestive Anastomose	2,4	4	12,9	0,1	0,2	0,65
ERCP mit Stenteinlage	4,6	2	23,6	0,2	0,3	0,10

Tabelle 45: Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin < 5,0 mg/dl): Log. Regression zum Testen möglicher Einflussfaktoren (eingriffsspezifisch)

	Studien-arm	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	df	p-Wert	OR	Unteres 95% KI für OR	Oberes 95% KI für OR
Pankreasresektion	A	19,08	10708,33	0,00	1	0,99	193470607	0,00	-
R1-Status	A	-19,07	10708,33	0,00	1	0,99	0,00	0,00	-
Gastroenterostomie	A	-0,78	2,28	0,12	1	0,73	0,46	0,01	39,80
Relevante Komplikationen	A	-1,24	1,79	0,48	1	0,49	0,29	0,01	9,65
	B	20,91	17974,84	0,00	1	0,99	1,21	0,0	-
EPT	B	-0,81	1,27	0,40	1	0,52	0,44	0,04	5,41

Arm A: Biliodigestive Anastomose; Arm B: ERCP mit Stenteinlage

Eine weitere Übersicht über den tageweisen Verlauf für das Erreichen der Zielereignisse II (Gesamtbilirubinwert  $\leq 2,5$  mg/dl) und III (Gesamtbilirubinwert < 5,0 mg/dl) bieten die Tabellen A8 und A10 im Anhang dieser Arbeit.

### 3.9 Chemotherapieregime

Insgesamt 46 von 58 Patienten (79,3% aller Patienten) erhielten im Zuge der onkologischen Therapie eine Chemotherapie. Davon hatten 28 Patienten zuvor eine biliodigestive Anastomose und 18 eine ERCP mit Stenteinlage erhalten. Bezogen auf diese 46 Patienten, erfolgte die Chemotherapie zu 56,5% (n = 26) in palliativer und bei 43,5% (n = 20) in adjuvanter Intention (siehe Tabelle 46).

Tabelle 46: Durchführung einer Chemotherapie

		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Chemotherapie	Adjuvante Chemotherapie	20 (80,0%)	0	20 (57,1%)	0	20 (34,5%)
	Palliative Chemotherapie	0	8 (80,0%)	8 (22,8%)	18 (78,3%)	26 (44,8%)
Keine Chemotherapie		5 (20,0%)	2 (20,0%)	7 (20,0%)	5 (21,7%)	12 (20,7%)

40 dieser 46 Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, hatten dabei innerhalb von 20 Tagen mindestens eines der drei Zielereignisse erreicht.

Im weiteren Verlauf kam es bei drei Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes keines der drei Zielereignisse erreicht hatten, doch noch zu einem Absinken des Gesamtbilirubinwertes unter mindestens 5,0 mg/dl, so dass diesen drei Patienten auch noch eine Chemotherapie zugeführt werden konnte. Zwei dieser drei Patienten hatten zuvor eine ERCP mit Stenteinlage erhalten und einer eine biliodigestive Anastomose.

Bei drei weiteren Patienten, die zuvor eine (frustrane) ERCP mit Stenteinlage erhielten, kam er erst nach einem Umstieg auf eine operative Behandlung der persistierenden Hyperbilirubinämie zu einer effektiven Senkung des Gesamtbilirubins. Auch diese drei Patienten konnten somit nach Anlage der biliodigestiven Anastomose eine Chemotherapie erhalten.

Insgesamt konnten folglich sechs Patienten, die primär keines der drei Zielereignisse erreicht hatten, doch noch chemotherapeutisch behandelt werden.

Bei zwölf Patienten konnte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes, oder einer Ablehnung durch den Patienten selbst, keine Chemotherapie durchgeführt werden. Drei dieser zwölf Patienten hatten dabei im Beobachtungszeitraum keines der drei Zielereignisse erreicht.

Im Rahmen der Chemotherapie wurde bei 34,5% der Patienten ein Kombinationsschema mit Gemcitabine angewandt. Am häufigsten erfolgte dabei die Kombination von Gemcitabine mit Erlotinib, einem Inhibitor des EGFR-Rezeptors, gefolgt von Gemcitabine mit der Zugabe von Sorafenib, einem Proteinkinaseinhibitor. Eine Gemcitabine Monotherapie, die lange den Chemotherapiestandard darstellte, erhielten 19 Patienten. Das in neueren Studien dem Gemcitabine überlegenen FOLFIRINOX bekamen insgesamt sieben Patienten verabreicht. Einen Überblick über das jeweils angewandte Chemotherapieregime bietet Tabelle 47.

Tabelle 47: Angewandtes Chemotherapieregime

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Gemcitabine mono	9 (36,0%)	3 (30,0%)	12 (34,3%)	7 (30,4%)	19 (32,8%)
Gemcitabine Kombinationsschema	11 (44,0%)	3 (30,0%)	14 (40,0%)	6 (26,1%)	20 (34,5%)
Gemcitabine + Erlotinib	4 (16,0%) 6/11 (54,5%)	2 (20,0%) 2/3 (66,7%)	6 (17,1%) 6/14 (42,8%)	5 (21,7%) 5/6 (83,3%)	11 (19,0%) 11/20 (55,0%)
Gemcitabine + Sorafenib	5 (20,0%) 5/11 (45,4%)	0	5 (14,3%) 5/14 (35,7%)	0	5 (8,6%) 5/20 (25,0%)
Gemcitabine + Oxaliplatin	1 (4,0%) 1/11 (9,1%)	0	1 (2,8%) 1/14 (7,1%)	1 (4,3%) 1/6 (16,7%)	2 (3,4%) 2/20 (10,0%)
Gemcitabine + Paclitaxel	0	1 (10,0%) 1/3 (33,3%)	1 (2,8%) 1/14 (7,1%)	0	1 (1,7%) 1/20 (5,0%)
Gemcitabine + Etoposid	1 (4,0%) 1/11 (9,1%)	0	1 (2,8%) 1/14 (7,1%)	0	1 (1,7%) 1/20 (5,0%)
FOLFIRINOX	0	2 (20,0%)	2 (5,7%)	5 (21,7%)	7 (12,1%)

Keine	5 (20,0%)	2 (20,0%)	7 (20,0%)	5 (21,7%)	12 (20,7%)
-------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------

## 4 Diskussion

Beim Pankreaskarzinom handelt es sich im Allgemeinen um eine Erkrankung des höheren Lebensalters, wobei Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind (RKI 2019). Dies bestätigt sich auch in diesem Patientenkollektiv, wobei die Patienten im Mittel 64,9 Jahre alt und damit etwa acht Jahre jünger als der epidemiologische Durchschnitt (73 Jahre) waren. Eine Ursache für das hier jüngere Durchschnittsalter könnte an der Selektion der Patienten für diese Studie liegen: 35 der insgesamt 58 Patienten erhielten eine chirurgische Therapie ihrer Hyperbilirubinämie, wofür eine Operation in einer Vollnarkose notwendig war. Dadurch kam es zu einer gewissen Selektion, da nur die Patienten letztlich operiert wurden, denen man nach Abwägung des Operations- und anästhesiologischen Risikos auch eine Operation zugetraut hat, worauf unter anderem auch das Patientenalter einen Einfluss gehabt haben könnte.

Das Geschlechterverhältnis war in etwa ausgeglichen mit 43,1% Patienten weiblichen und 56,9% Patienten männlichen Geschlechts. Der überwiegende Anteil der Pankreaskarzinome befand sich im Kopfbereich, welches auch in der Literatur die meist beschriebene Tumorlokalisation darstellt (Seufferlein et al. 2012; Pietryga und Morgan 2015).

Das Pankreaskarzinom wird aufgrund seiner anfänglichen Symptomarmut in der Mehrzahl der Fälle erst in einem fortgeschrittenem Tumorstadium entdeckt. Dies bestätigte sich auch im Rahmen dieser Arbeit, wonach bei 81% der Patienten zum Erhebungszeitpunkt ein Tumorstadium T3 oder höher vorlag. Ebenso waren bei ca. 72% der Patienten bereits Lymphknoten- und bei ca. 46,5% Fernmetastasen festgestellt worden. Bei den 46,5% der Patienten, bei denen Fernmetastasen vorlagen, fanden sich 77,7% in der Leber, ca. 26% jeweils in der Lunge bzw. im Peritoneum und bei 11% hatte die Tumorerkrankung die Knochen befallen.

Dies steht im Einklang mit den Häufigkeitsangaben von Yachida und Iacobuzio-Donahue (2019), wonach sich bei Autopsien ebenfalls ca. 80% der Fernmetastasen bei Pankreaskarzinomen in der Leber befanden, gefolgt von ca. 30 – 45% in Peritoneum bzw. Lunge und bei ca. 10% der Pankreaskarzinompatienten waren die Knochen vom Tumor befallen. Somit bestätigte sich auch im Rahmen dieser Studie, dass der häufigste Ort der Fernmetastasierung beim Pankreaskarzinom die Leber darstellt. Der Grund hierfür ist im venösen Abfluss des Blutes aus der Pankreas in die *Vv. Pancreaticoduodenales* und der folgenden gemeinsamen Speisung der Pfortader zu sehen. Für den Befall der Lunge werden

u. a. portokavale Anastomosen als Ursache vermutet (Yachida und Iacobuzio-Donahue 2009).

Etwa zwei Drittel der Patienten mit einem Pankreaskopfkarcinom entwickeln im Laufe ihrer Krankheit eine Hyperbilirubinämie (Roque et al. 2015; Vogel et al. 2015). Die Ursache hierfür liegt mehrheitlich in der direkten Kompression des *Ductus hepaticus communis* durch den Pankreaskopftumor selbst, oder aber in der intrahepatischen Obstruktion bzw. Organinsuffizienz durch Lebermetastasen. Diese beeinträchtigt nicht nur in Form von Übelkeit, Erbrechen und Pruritus die Lebensqualität der Patienten, sondern auch die Gesamtüberlebensrate.

Ein Gesamtbilirubinwert unter dem 1,5x fachen der oberen Normgrenze (also in diesem Fall  $<1,8$  mg/dl (Zielereignis I) wird in der Literatur oftmals als eine Grundvoraussetzung dafür gesehen, um eine Chemotherapie in voller Dosierung durchführen zu können. Hierdurch kann eine toxische Akkumulation der Metaboliten mit erhöhter Nebenwirkungsrate zu vermieden werden (Weston et al. 2008; Vogel et al. 2015).

Für die Teilnahme an einigen Studien und die Durchführung einer Chemotherapie war in der Vergangenheit aber auch ein Gesamtbilirubinwert unter 2,5 mg/dl (Zielereignis II) akzeptabel (Raymond et al. 2002; Fleming et al. 2003; Khalid et al. 2018; Alliance for Clinical Trials in Oncology 2019).

Darüber hinaus wird in der klinischen Praxis häufig der Grenzwert für das Gesamtbilirubin bei 5,0 mg/dl (Zielereignis III) angesetzt, um überhaupt eine Chemotherapie, gegebenenfalls dann in reduzierter Dosierung, beginnen zu können (Vogel et al. 2015; Shibata et al. 2016; Gong et al. 2017; Martín et al. 2018; Noventa et al. 2020).

Um den Patienten also ein optimales Chemotherapie-Regime anbieten zu können, ist es von Bedeutung das Gesamtbilirubin möglichst rasch und effizient unter diese Grenzwerte zu senken. Hierzu stehen u. a. zwei etablierte Behandlungsmethoden zur Auswahl: die chirurgische biliodigestive Anastomose und die interventionelle ERCP mit Stenteinlage.

Dabei wurden im Rahmen dieser Arbeit die Daten von 23 Patienten ausgewertet, die im zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.03.2014 erstmalig eine ERCP mit Stenteinlage bei einer Hyperbilirubinämie von  $\geq 5$  mg/dl auf Grundlage eines Pankreaskarzinoms erhielten. In der chirurgischen Gruppe wurden 35 Patienten in die Studie eingeschlossen, die im selben Zeitraum eine biliodigestive Anastomose zur Therapie ihrer Hyperbilirubinämie bei einem Pankreaskarzinom erhielten. Bei 25 dieser Patienten erfolgte intraoperativ zusätzlich auch

noch eine Pankreasresektion. Aufgrund der geringen Fallzahlen, wurden diese Patienten mit den restlichen 10 Patienten, die in palliativer Intention eine biliodigestive Anastomose ohne Pankreasresektion erhielten, zusammengefasst.

Somit sollte anhand eines eingeschlossenen Patientenkollektivs von 58 Patienten retrospektiv untersucht werden, inwieweit die eine gegenüber der anderen Methode zu einer rascheren und effizienteren Senkung des Gesamtbilirubins führt, um bei den Patienten möglichst frühzeitig mit einer Chemotherapie beginnen zu können.

Hierbei zeigte sich, dass es zwischen der biliodigestiven Anastomose (Arm A) und der ERCP mit Stenteinlage (Arm B) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Erreichens des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl) ( $p = 0,24$ ) und des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl) gab ( $p = 0,20$ ).

Allerdings erreichten die Patienten, die eine biliodigestive Anastomose (mit oder ohne Pankreasresektion) erhielten, signifikant häufiger einen Gesamtbilirubinwert  $< 5,0$  mg/dl (Zielereignis III) ( $p = 0,03$ ).

Zwar war die Komplikationsrate mit 30 – 40 % nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose (mit bzw. ohne Pankreasresektion) etwas höher als nach einer ERCP mit Stenteinlage (26,1%), jedoch hatte diese Rate ebenfalls keinen signifikanten Einfluss darauf, ob das Zielereignis I ( $p = 0,09$ ), II ( $p = 0,51$ ) oder III ( $p = 0,49$ ) im Arm A erreicht wurde.

Gemäß verschiedener prospektiver und retrospektiver Studien treten im Durchschnitt bei 24 – 36% der Patienten, die eine biliodigestive Anastomose (mit oder ohne Pankreasresektion) erhalten, relevante Komplikationen auf. Im Vergleich dazu liegt die Komplikationsrate bei den Patienten, die eine ERCP mit Stenteinlage erhalten zwischen 7 und 21% (Russell 1999; Büchler et al. 2003; Santagati et al. 2003; Glazer et al. 2014).

Durch die Hyperbilirubinämie an sich ergibt sich bereits ein erhöhtes Risiko für perioperative bzw. -interventionelle Komplikationen. So bedingt diese ein erhöhtes Blutungsrisiko durch Kompromittierung der Gerinnungskaskade, sowie eine herabgesetzte Antwort des Immunsystems mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen und Sepsis (van der Gaag et al. 2010; Decker et al. 2011). Des Weiteren besteht durch die Anhäufung gallepflichtiger Substanzen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leber- und



Niereninsuffizienz, sowie für kardiale Komplikationen (Russell 1999; Böhler et al. 2003; Santagati et al. 2003; Glazer et al. 2014; Roque et al. 2015) .

Die 30-Tage Mortalität betrug in dieser Auswertung 3,03% nach der Anlage einer biliodigestiven Anastomose und 4,3% nach einer ERCP mit Stenteinlage. Jeweils ein Patient verstarb somit in diesem Zeitraum. In der Literatur liegt die Letalität nach einem chirurgischen Eingriff am Pankreas und Gallengangssystem unter 5%, in spezialisierten Pankreaszentren sollte sie sogar unter 3% liegen (Böhler et al. 2003; Keim et al. 2009). Somit erfüllte diese Auswertung, zum damaligen Zeitpunkt, den Standard eines spezialisierten Pankreaszentrums.

Nach Glazer et al. (2014) beträgt die 30-Tage Mortalität nach einer ERCP mit Stenteinlage 4 – 12%, demnach befand sich das vorliegende Kollektiv mit einer Rate von 4,3% auch hier im unteren Randbereich (Böhler et al. 2003; Keim et al. 2009).

Wie bei jedem operativen Eingriff, gibt es auch bei der Anlage einer biliodigestiven Anastomose verfahrenstypische Komplikationen. Hierbei wurde nochmals unterschieden, ob es sich um ein Operationsverfahren mit oder ohne Pankreasresektion gehandelt hat.

Zu den allgemeinen Komplikationen nach operativen Eingriffen am bilioenterischen System zählen die Nachblutung, die Cholangitis, der intraabdominelle Abszess, die Wundheilungsstörung, sowie die Revision mit erneuter Laparotomie.

Komplikationen in Form von Nachblutungen treten bei 2 – 34,9% aller Operationen im Bereich des Pankreas und Gallengangssystems auf und haben eine Mortalität von bis zu 60% (Berberat et al. 1999; Gervais et al. 2001; Halloran et al. 2002; Böhler et al. 2003; Ho et al. 2005; Kleespies 2007; Keck et al. 2007; Scott et al. 2009; Balachandran et al. 2004).

Die Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit zeigten bei zwei Patienten (5,7%) eine Nachblutung auf. Davon hatte ein Patient zusätzlich zur Anlage der biliodigestiven Anastomose auch noch eine Pankreasresektion erhalten. Somit liegt die hier erhobene Nachblutungsrate im unteren internationalen Durchschnitt.

Bei einer Cholangitis kommt es pathophysiologisch zu einem Aufstieg von Erregern (v. a. *Escherichia coli*, Enterokokken und Klebsiellen) aus dem Duodenum in das Gallengangssystem in Verbindung mit einer Abflussbehinderung in dem selbigen. Klinisch zeigt sich eine Cholangitis durch die Trias Fieber, Schmerzen und Ikterus. Die Häufigkeit dafür betrug bei den vorliegenden chirurgischen Patienten 5,7% (n = 2) und entsprach damit

der in internationalen Studien genannten 2 – 14,4% (Halloran et al. 2002; Büchler et al. 2003; Cammann et al. 2016) .

Das Risiko für die Entwicklung eines intraabdominellen Abszesses nach einer Operation am Pankreas und Gallengangssystem beträgt in der Literatur 1 – 12% (Berberat et al. 1999; Gervais et al. 2001; Ho et al. 2005). Häufig ist ein solcher Abszess die Folge einer Anastomoseninsuffizienz bzw. Pankreasfistel, wodurch es zu einem subhepatischen bzw. subdiaphragmalen Flüssigkeitsverhalt kommt. Ein Abszess der Bauchhöhle trat in dieser Auswertung bei einem Patienten nach einer Pankreasresektion mit einer postoperativen Chylusfistel auf und entspricht damit der Häufigkeitsangabe anderer Studien.

Bei einem Patienten musste aufgrund einer Wundheilungsstörung ein erneuter operativer Eingriff durchgeführt werden. Diese Häufigkeit von 2,8% liegt insgesamt im unteren Bereich, der in der Literatur angegebenen 2,4 – 20% (Gervais et al. 2001; Halloran et al. 2002; Büchler et al. 2003; Singh et al. 2008; Distler et al. 2010) . Jedoch muss beim Vergleich dieser Zahlen betont werden, dass im ausgewerteten Patientenkollektiv nur die Fälle erfasst wurden, die aufgrund ihres Ausmaßes auch einer erneuten operativen Intervention bedurften. Zu den Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen bei onkologischen Operationen zählen unter anderem eine Adipositas, ein ASA-Status > 2, sowie eine lange Operationsdauer (Barber et al. 1995).

Fünf Patienten mussten aufgrund von Komplikationen erneut laparotomiert werden. Vier dieser Patienten hatten zuvor eine Pankreasresektion erhalten, einer eine alleinige biliodigestive Anastomose. Die Häufigkeit betrug somit insgesamt 14,3%. Die Relaparotomierate beträgt nach Operationen am Pankreas und Gallengangssystem in der Literatur ca. 3 – 10% und ist somit etwas niedriger als bei den hier ausgewerteten Patienten (Bassi et al. 2001; Halloran et al. 2002; Schmidt C et al. 2004; Keim et al. 2009; Assfalg et al. 2011).

Bei Patienten, die im Rahmen ihrer Operation zusätzlich zu der Anlage einer biliodigestive Anastomose auch noch eine Pankreasresektion erhielten, traten noch weitere eingriffsspezifische Komplikationen auf: die Pankreasanastomoseninsuffizienz, die Pankreasfistel, die Magenentleerungsstörung (DGE), sowie die Chylusfistel. Die Komplikationsrate nach Durchführung einer Pankreasresektion betrug, aufgrund des größeren operativen Eingriffes, 44% im Vergleich zu 30% ohne Pankreasresektion.

Insgesamt entsprachen die einzelnen Komplikationsraten den auch in der Literatur beschriebenen Häufigkeitsangaben.

Einen Überblick über die postoperativ aufgetretenen Komplikationen, sowie deren Häufigkeitsangaben in der Literatur bietet Tabelle 48:

Tabelle 48: Vergleich der Komplikationsraten nach einer biliodigestiven Anastomose mit Literaturangaben

Komplikation	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			Häufigkeit angaben in der Literatur	Quellen
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Relaparotomie	4 (16,0%)	1 (10%)	5 (14,3%)	3 – 10%	- Bassi et al. 2001; - Halloran et al 2002 - Schmidt C et al. 2004 - Keim et al. 2009 - Assfalg et al. 2011
Chylusfistel	4 (16,0%)	0	4 (11,4%)	1,3 – 10%	- Strobel et al. 2014 - Besselink et al. 2017 - Assumpcao et al. 2008 - Machado 2012
Pankreasfistel	3 (12,0%)	0	3 (8,6%)	1 – 16%	- Halloran et al. 2002 - Kleespies 2007 - Keim et al. 2009 - Distler et al. 2010 - Büchler et al. 2003
Anastomosensuffizienz	2 (8,0%)	0	2 (5,7%)	4 – 9,7%	- Kleespies 2007 - Sunpaweravong et al. 2005 - Distler et al. 2010
Nachblutung	1 (4,0%)	1 (10,0%)	2 (5,7%)	2 – 34,9%	- Berberat et al. 1999 - Gervais et al. 2001 - Halloran et al. 2002 - Balachandran et al. 2004 - Ho et al. 2005; - Kleespies 2007 - Keck et al. 2007

					- Scott et al. 2009 - Büchler et al. 2003
--	--	--	--	--	--

Komplikation	Biliodigestive Anastomose (n = 35)			Häufigkeit angaben in der Literatur	Quellen
	Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Magenentleerungsstörung (DGE)	1 (4,0%)	1 (10,0%)	2 (5,7%)	4 – 45%	- Berberat et al. 1999 - Halloran et al. 2002 - Riediger et al. 2003 - Ho et al. 2005 - Tani et al. 2006 - Kleespies 2007 - Keck et al. 2007 - Sunpaweravong et al. 2005 - Büchler et al. 2003 - Halloran et al. 2002
Cholangitis	1 (4,0%)	1 (10,0%)	2 (5,7%)	2 – 14,4%	- Cammann et al. 2016 - Büchler et al. 2003 - Halloran et al. 2002
Intraabdomineller Abszess	1 (4,0%)	0	1 (2,8%)	1 – 12%	- Berberat et al. 1999 - Gervais et al. 2001 - Ho et al. 2005 - Sunpaweravong et al. 2005 - Büchler et al. 2003 - Halloran et al. 2002
Wundheilungsstörung mit operativer Intervention	1 (4,0%)	0	1 (2,8%)	2,4 – 20%	- Gervais et al. 2001 - Halloran et al. 2002 - Singh et al. 2008 - Distler et al. 2010 - Büchler et al. 2003

Die Frage, ob ein sogenannter simultaner doppelter Bypass im Sinne einer biliodigestiven Anastomose und Gastroenterostomie routinemäßig durchgeführt werden sollte, bleibt eine noch offene Debatte unter Chirurgen. Einige Studien, wie die von di Fronzo et al. (1999), Rooii et al. (1991), Egrari und O'Connell (1995) empfehlen eine ergänzende

Gastrojejunostomie nur, wenn die Patienten zum Vorstellungszeitpunkt bereits Zeichen einer Magenentleerungsstörung zeigten.

Sollte dies nicht der Fall sein, sollte ihrer Meinung nach von einer prophylaktischen Gastroenterostomie eher abgesehen werden, da ein Großteil der Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom nicht mehr lange genug leben, um eine relevante Magenentleerungsstörung zu entwickeln. Studien zeigten diesbezüglich eine duodenale Obstruktionsrate von ca. 3 – 21% nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose bis zum Todeszeitpunkt (Russell 1999; Sunpaweravong et al. 2005; Glazer et al. 2014; Williamsson et al. 2016).

Kritiker dieser abwarteten Strategie entgegnen, dass das Operationsrisiko, sowie die damit verbundene Morbiditätsrate, bei einer simultanen prophylaktischen Gastroenterostomie sich nahezu nicht von dem bei einer alleinigen Hepatikojejunostomie unterscheidet und somit durchgeführt werden sollte (Watanapa und Williamson 1992; Lillemoe et al. 1999; Wagner et al. 2000; Van Heek et al. 2003; Nuzzo et al. 2004; Singh et al. 2008; Distler et al. 2010; Karapanos und Nomikos 2011).

Tabelle 49: Vergleich zweier Studien zur prophylaktischen Gastroenterostomie

	Lillemoe et al. (1999)		Van Heek et al. (2003)	
	Doppelter Bypass	Alleinige biliodigestive Anastomose	Doppelter Bypass	Alleinige biliodigestive Anastomose
Fallzahl	44	43	36	29
Morbidität [%]	32	33	31	28
Mortalität [%]	0	0	3	0
Krankenhausverweildauer [Tage]	8,5	8	11	9
Magenentleerungsstörung [%]	0	19	5,5	41,4
Überlebenszeit [Monate]	8,3	8,3	7,2	8,4

Modifiziert nach Lillemoe et al. (1999), Van Heek et al. (2003). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

Im vorliegenden Patientenkollektiv erhielten acht der zehn Patienten ohne Pankreasresektion eine doppelte Bypassoperation mit simultaner Anlage einer biliodigestiven Anastomose, sowie einer (prophylaktischen) Gastroenterostomie. Hierbei traten bei zwei Patienten

postoperative Komplikationen auf: ein Patient musste bei einer Nachblutung relaparotomiert werden, der andere entwickelte eine Cholangitis. Aufgrund der insgesamt sehr kleinen Fallzahl

in dieser Subgruppe lässt sich aus dieser Studie keine sichere Empfehlung für oder gegen eine prophylaktische Gastroenterostomie aussprechen.

Bei Patienten mit einer Hyperbilirubinämie, die einer potentiell kurativen Operation zugeführt werden sollen, sollte nur im individuellen Fall eine präoperative ERCP mit Stenteinlage oder PTCD-Anlage erfolgen. Studien, wie z. B. von van der Gaag et al. (2010) oder eine Metaanalyse von Chen et al. (2015) zeigten diesbezüglich eine erhöhte postoperative Morbidität, primär bedingt durch biliäre Infektionen (Hodul et al. 2003; Jagannath et al. 2005; Singh et al. 2008; van der Gaag et al. 2010; Decker et al. 2011; Boulay und Parepally 2014; Chen et al. 2015; Roque et al. 2015; Pu et al. 2016). Aus diesem Grunde wird eine präoperative Galleableitung nur bei Patienten empfohlen, die präoperativ Symptome einer Cholangitis zeigen, oder bei ikterischen Patienten, wenn der Operationstermin nicht zeitnah, innerhalb der nächsten zwei bis drei Wochen, nach der Stenteinlage geplant werden kann (Leitlinie Pankreaskarzinom 2013; Dumonceau et al. 2018).

Um den eingriffsspezifischen Einfluss auf den Bilirubinwert besser differenzieren zu können, wurden für diese Studie Patienten, die präoperativ eine ERCP mit Stenteinlage erhielten, während des Selektionsprozesses ausgeschlossen.

Die mittlere Krankenhausverweildauer nach der Anlage einer biliodigestiven Anastomose (mit und ohne Pankreasresektion) betrug in diesem Patientenkollektiv 14 Tage und entspricht somit der in der Literatur angegebenen durchschnittliche Liegedauer von 9 – 26 Tagen (Gouma et al. 1999; Halloran et al. 2002; Büchler et al. 2003; Santagati et al. 2003; Keim et al. 2009; Glazer et al. 2014). Patienten, bei denen eine Pankreasresektion durchgeführt wurde, verbleiben durchschnittlich vier Tage länger im Krankenhaus, als die, bei denen auf eine zusätzliche Resektion verzichtet wurde. Dieser Unterschied erwies sich auch als statistisch signifikant ( $p = 0,005$ ). Diese verlängerte Verweildauer deckt sich auch mit der etwas höheren Komplikationsrate nach einer Pankreasresektion im Vergleich zur alleinigen Anlage einer biliodigestiven Anastomose (44% vs. 30%).

Bezüglich der interventionellen Therapie einer Hyperbilirubinämie traten im ausgewerteten Patientenkollektiv bei ca. 26% aller ERCPs mit Stenteinlage Komplikationen auf. Überwiegend handelte es sich dabei um die Spät komplikation eines Stentverschlusses (13,0%).

Im Rahmen von Frühkomplikationen kam es in jeweils einem Fall zu einer Cholangitis bzw. Nachblutung. Dies entspricht einer Frühkomplikationsrate von 8,7% und liegt damit in einem Bereich, der so auch häufig in der Literatur angegeben wird (ca. 3 – 10%) (Costamagna et al. 1999; Masci et al. 2001; Andriulli et al. 2007; Williams et al. 2007; Prachayakul und Aswakul 2015).

Zu den typischen Frühkomplikationen nach einer ERCP zählen die Cholangitis, die Pankreatitis, die Nachblutung und in selten Fällen die Perforation umgebender Strukturen.

Die häufigsten bakteriellen Infektionen nach einer ERCP sind Cholangitiden, die mit einer Inzidenz von 0,5 – 7,6% auftreten (Masci et al. 2001; Sunpaweravong et al. 2005; Williams et al. 2007). Ursächlich dafür ist das Aufsteigen von Bakterien durch die untersuchungsbedingte Manipulation an den Gallenwegen und am Darmtrakt. Bei den ausgewerteten Patienten kam es in einem Fall zu einer dokumentierten Cholangitis nach einer ERCP und stimmt mit der oben angegebenen Inzidenz in der Literatur überein.

Die Ursachen für eine post-ERCP Pankreatitis sind vielfältig. Pathophysiologisches gemeinsames Korrelat ist in der Regel ein Rückstau von Pankreas- und Gallenflüssigkeit mit konsekutivem intraduktalem Druckanstieg und einem Übertritt von Pankreasenzymen in das umliegende Gewebe. Die Inzidenz dieser Komplikation betrug in Studien 1,6 – 3,8 % (Masci et al. 2001; Andriulli et al. 2007; Williams et al. 2007; Testoni et al. 2010). Im vorliegenden Kollektiv kam es zu keiner dokumentierten Post-ERCP-Pankreatitis. Dies könnte damit zusammenhängen, dass in der Mehrzahl der Fälle auf eine direkte Kontrastmittelinjektion in den Ductus pancreaticus verzichtet wurde, was als Risikofaktor für die Entwicklung einer Post-ERCP-Pankreatitis gilt (Freeman 2002).

Eine Organperforation oder Gefäßverletzung ist bei einer ERCP eine insgesamt sehr seltene Komplikation mit einer Häufigkeitsangabe von 0,2 – 1,5% (Masci et al. 2001; Sunpaweravong et al. 2005; Andriulli et al. 2007; Williams et al. 2007). Auch in diesem Kollektiv waren diese Komplikationen eine Rarität: in einem Fall kam es zu einer Nachblutung, eine Perforation hingegen wurde nicht registriert.



Stentdislokationen und Stentverschlüsse hingegen sind typische Langzeitkomplikationen der ERCP mit Stenteinlage mit einer Inzidenz von 6 – 100% (Taylor et al. 2000; Shah et al. 2002; Sunpaweravong et al. 2005; Scott et al. 2009; Assfalg et al. 2011).

Auch im hier vorliegenden Patientenkollektiv kam es bei 4,3% der Patienten zu einer Stentmigration und bei 13,0% okkludierte der Stent im Beobachtungszeitraum. Somit machten diese beiden Langzeitkomplikationen mit ca. 67% den Großteil aller erfassten Komplikationen nach einer ERCP mit Stenteinlage aus, waren aber insgesamt seltener als in anderen Auswertungen.

Tabelle 50: Vergleich der Komplikationsraten nach einer ERCP mit Stenteinlage mit Literaturangaben

Komplikation	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Häufigkeitsangaben in der Literatur	Quellen
Stentokklusion	3 (13,0%)	6 – 100%	- Shah et al. 2002 - Taylor et al. 2000 - Assfalg et al. 2011 - Scott et al. 2009 - Sunpaweravong et al. 2005
Stentmigration	1 (4,3%)	28 – 100%	- Shah et al. 2002 - Assfalg et al. 2011
Cholangitis	1 (4,3%)	0,5 – 7,6%	- Masci et al. 2001 - Williams et al. 2007 - Sunpaweravong et al. 2005
Nachblutung	1 (4,3%)	0,8 – 1,3%	- Andriulli et al. 2007 - Masci et al. 2001 - Williams et al. 2007
Pankreatitis	0	1,6 – 3,8 %	- Masci et al. 2001 - Andriulli et al. 2007 - Williams et al. 2007 - Testoni et al. 2010
Perforation	0	0,2 – 1,5%	- Masci et al. 2001 - Andriulli et al. 2007 - Williams et al. 2007 - Sunpaweravong et al. 2005

Aufgrund dieser beiden Langzeitkomplikationen sind oftmals weitere ERCPs mit Stentwechseln im weiteren Verlauf nötig. In einer Studie von Singh et al. (2008) zeigte sich, dass bei 17 – 38% der Patienten zwei oder mehr Stentwechsel bis zum Ableben nötig waren (Singh et al. 2008).

Eine Metaanalyse von Taylor et al. (2000) berichtete über eine Okklusion bei 44% aller eingesetzten Plastikstents nach 39 Tagen, wohingegen die Metallstents eine Okklusionsrate von 30% nach 60 Tagen zeigten. Somit weisen Plastikstents nicht nur eine höhere, sondern auch frühere Verschlussrate im Vergleich zu Metallstents auf (Decker et al. 2011; Flores Carmona et al. 2016).

Im vorliegenden Kollektiv erfolgten zwischen dem 1. Januar 2009 und dem 31. März 2014 im Mittel 2,59 ERCPs pro Patienten bei einem medianen Wert von zwei Interventionen. Somit wurde bei 60,9% der Patienten im Erhebungszeitraum eine erneute ERCP durchgeführt und bei 47,8% erfolgte im Zuge dieser auch ein Stentwechsel. Neun von diesen elf Stentwechseln erfolgten innerhalb von drei Monaten nach der Stenteinlage, was in etwa der mittleren Durchgängigkeitsdauer eines Plastikstents von ca. 74 Tagen entspricht (Boulay und Parepally 2014; Moole et al. 2017). Hierbei ist zu betonen, dass im vorliegenden Kollektiv in 21 von 23 Fällen ein solcher Plastikstent gewählt wurde. Die Gründe für diese Stentwahl könnte an dem im Kollektiv oft fortgeschrittenem Tumorstadium (ca. 60% der Patienten im Tumorstadium T3 oder höher, ca. 56% mit Fernmetastasen) liegen, da bei Patienten mit Fernmetastasen, deutlich reduziertem Allgemeinzustand oder einer geschätzten Lebenserwartung unter drei bis sechs Monaten oftmals, unter anderem auch aus Kostengründen, eine Empfehlung für einen Plastikstent ausgesprochen wird (Santagati et al. 2003; Ghaneh et al. 2007; Boulay und Parepally 2014; Dumonceau et al. 2018).

Insgesamt zeigte sich somit auch in diesem Kollektiv eine Rehospitalisierungsrate von 47,8% aufgrund notwendiger Stentwechsel im Verlauf. Zu beachten ist hier auch, dass aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie und dem begrenzten Beobachtungszeitraum nicht alle Stentwechsel bis zum Ableben erfasst wurde und somit die Reinterventionsrate im Kollektiv noch höher liegen könnte.

Die mittlere Krankenhausverweildauer nach einer ERCP mit Stenteinlage betrug im vorliegenden Patientenkollektiv neun Tage und war damit etwa fünf Tage kürzer als bei den Patienten, die eine Operation erhielten. Dieser Unterschied in der Verweildauer nach der Operation (Arm A) bzw. Intervention (Arm B) erwies sich auch als statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Gemäß einer Metastudie betrug die durchschnittliche Verweildauer nach einer ERCP mit Stenteinlage 7,3 – 14,6 Tage (Santagati et al. 2003; Glazer et al. 2014). Somit befanden sich die ausgewerteten Patienten mit durchschnittlich neun Tagen im mittleren Bereich der publizierten Verweildauer. Der signifikant kürzere Krankenhausaufenthalt nach einer ERCP mit Stenteinlage lässt sich mitunter auf den kürzeren, und im Vergleich zur Operation weniger invasiven Eingriff zurückführen, der oftmals auch in einer Sedierung ohne Vollnarkose durchgeführt werden kann.

In dieser retrospektiven Datenanalyse ging es unter anderem darum herauszufinden, ob eine biliodigestive Anastomose oder eine ERCP mit Stenteinlage die effektivere Therapie der Hyperbilirubinämie bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom darstellt, da ein normwertiges Gesamtbilirubin eine notwendige Voraussetzung für die Durchführung einer adjuvanten bzw. palliativen Chemotherapie in geplanter Maximaldosierung ist.

Das primäre Zielereignis wurde im Rahmen dieser Arbeit als erreicht angesehen, wenn ein Patient innerhalb eines Klinikaufenthaltes (mediane Verweildauer 17,5 Tage) nach Durchführung einer biliodigestiven Anastomose (mit oder ohne Pankreasresektion) oder einer ERCP mit Stenteinlage dauerhaft ein Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl aufwies. Bei einem Großteil der Patienten lagen hierfür Bilirubinwerte bis zum 20. postoperativen bzw. -interventionellen Tag vor. Wurde ein Patient früher aus der Klinik entlassen, so wurde der zuletzt erfasste Gesamtbilirubinwert bewertet.

Dieses oben definierte Zielereignis I erreichten 19 von insgesamt 58 Patienten, wobei 14 zuvor eine biliodigestive Anastomose und fünf eine ERCP mit Stenteinlage erhalten hatten. Somit wiesen 40% der Patienten nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose und 21,7% der Patienten nach ERCP mit Stenteinlage (innerhalb von 20 Tagen) nach der Operation bzw. Intervention ein Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl auf.

Das Zielereignis II (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl) erreichten bereits 30 der insgesamt 58 Patienten. Auch hier erreichten Patienten nach der Durchführung einer biliodigestiven Anastomose prozentual gesehen häufiger dieses Zielereignis (Arm A: 60,0%; Arm B: 39,1%).

Ob eine biliodigestive Anastomose (Arm A) oder eine ERCP mit Stenteinlage (Arm B) durchgeführt wurde, hatte laut dieser Auswertung aber keinen signifikanten Einfluss darauf, ob das primäre ( $p = 0,24$ ) oder sekundäre Zielereignis erreicht wurde ( $p = 0,20$ ).

Jedoch erreichten die Patienten, bei denen eine biliodigestive Anastomose (mit oder ohne Pankreasresektion) durchgeführt wurde, signifikant häufiger das Zielereignis III (Gesamtbilirubin  $< 5,0$  mg/dl) im Vergleich zu den Patienten, die eine ERCP mit Stenteinlage erhielten ( $p = 0,03$ ). Insgesamt erreichten 49 Patienten (84,5%) des Gesamtkollektives ( $n = 58$ ) diesen Gesamtbilirubingrenzwert. Dabei gehörten 33 Patienten dem Studienarm A und 16 dem Arm B an. Bei drei Patienten, die nach, z. T. multiplen, ERCPs mit Stenteinlagen bzw. -wechseln keines der drei Zielereignisse erreichten, wurde im Weiteren Verlauf die Strategie zur Senkung des Gesamtbilirubins geändert und doch noch eine operative biliodigestive Anastomose angelegt. Hiernach erreichten alle drei Patienten mindestens einen Gesamtbilirubinwert  $< 5,0$  mg/dl innerhalb von 20 Tagen nach der Operation.

Dies spricht für die hohe Effektivität mit der durch eine biliodigestive Anastomose in Form einer großlumigen, definitiven Umgehung der distalen Gallengangsstenose das Bilirubin im Vergleich zur Stenteinlage dauerhaft gesenkt werden kann. An dieser Stelle sollte nochmals erwähnt werden, dass in diese Studie auch nur die Patienten aufgenommen worden, die präoperativ bzw. präinterventionell Gesamtbilirubinwerte  $\geq 5,0$  mg/dl aufwiesen.

Bei 15,5% des Gesamtkollektives kam es somit zu keinem Absinken des Gesamtbilirubinwertes. Die Gründe hierfür könnten zum einen in einer weiterhin bestehender distaler Gallengangsstenose durch den Pankreastumor an sich liegen, zum anderen könnte es aber auch durch eine herabgesetzte Leberfunktion oder intrahepatische Cholestase, beispielsweise durch Lebermetastasen, bedingt sein. Da in dieser Studie nur das Gesamtbilirubin betrachtet wurde, fand somit keine Differenzierung zwischen konjugiertem (direktem) und nicht-konjugiertem (indirektem) Bilirubin statt. Darüber hinaus ist nochmals zu beachten, dass in dieser retrospektiven Auswertung nicht für jeden Patienten tägliche Gesamtbilirubinwerte bis zum 20. Tag nach der Operation bzw. Intervention vorlagen. Somit könnten Patienten eventuell doch noch eines der Zielereignisse erreicht haben, oder aber im weiteren Verlauf doch noch die Gesamtbilirubingrenzwerte erneut überschritten haben, ohne dass es in dieser Auswertung erfasst werden konnte.

Das Alter am OP-Tag, das Patientengeschlecht, das Vorhandensein von Fernmetastasen, der Tumorbefall von Lymphknoten, die Tumorgroße, die Durchführung einer Pankreasresektion, der Resektionsstatus, und die Anlage einer Gastroenterostomie hatten keine signifikante Bedeutung für die Erreichung aller drei Zielereignisse, sowohl im Arm A als auch Arm B.

Nach einer ERCP mit Stenteinlage erwiesen sich das Ausbleiben von Komplikationen ( $p = 0,02$ ), sowie die zusätzliche Durchführung einer EPT ( $p = 0,04$ ) als signifikante Einflussfaktoren drauf, ob das Zielereignis II (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl) erreicht wurde.

Jedoch sind bei diesen signifikant erscheinenden Ergebnissen auch die potentiellen Risiken im Rahmen multipler statistischer Testungen, insbesondere bei der relativ kleinen Stichprobengröße im Arm B ( $n = 23$ ) zu beachten. Dafür könnte auch sprechen, dass sich diese signifikanten Einflussfaktoren in Bezug auf das Erreichen der Zielereignisse I und III nicht bestätigten.

Die mediane Zeit bis zum Erreichen des primären Zielereignisses betrug etwa neun Tage nach der Operation bzw. Intervention. Der erste Patient wies zwei Tage postoperativ, der letzte nach 19 Tagen ein Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl auf, sofern das Zielereignis I noch erreicht wurde. Für das Erreichen der Zielereignisse II (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl) und III (Gesamtbilirubin  $< 5,0$  mg/dl) waren es im Median ca. sechs und vier Tage respektive.

Weston et al. (2008) konnten zeigen, dass die Dauer bis zur Normalisierung des Gesamtbilirubinwertes nach einer ERCP mit Stenteinlage auch von der Höhe des Ausgangswertes abhängt. So dauerte es bei einem präinterventionellen Gesamtbilirubin von 5 – 10 mg/dl im Schnitt 2,7 Wochen, bis 80% des Patientenkollektives ein normwertiges Gesamtbilirubin aufwies. Lag der Ausgangswert jedoch über 10 mg/dl, so dauerte es fast doppelt so lange (5,6 Wochen). Als ebenfalls signifikante Einflussgrößen zeigte sich neben des Gesamtbilirubinausgangswertes dort auch noch das Vorhandensein von Lebermetastasen (Weston et al. 2008). Im hier vorliegenden Kollektiv lag der mediane Gesamtbilirubinwert vor der Operation bzw. Intervention bei beiden Gruppen bei 11,9 mg/dl.

Die vorliegende Arbeit zeigt diesbezüglich auch, dass 60% aller chirurgischen Patienten (Arm A) und ca. 39% der Patienten nach einer ERCP mit Stenteinlage (Arm B) innerhalb von 20 Tagen ein Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl aufwies (Zielereignis II). Aufgrund der begrenzt verfügbaren Bilirubinwerte nach der Krankenhausentlassung konnte leider nicht nachbeobachtet werden, inwiefern sich dieser Trend in den folgenden Tagen noch fortgesetzt hat und ob eventuell auch noch kurz nach der Entlassung ein Gesamtbilirubinwert von  $\leq 1,8$  mg/dl erreicht wurde.

Verschiedene randomisierte und retrospektive Studien untersuchten in der Vergangenheit, ob die Anlage einer biliodigestiven Anastomose der ERCP mit Stenteinlage bei Patienten mit einer distalen Gallengangsstenose überlegen ist. Hierbei wurden als Kriterien die mittlere Überlebenszeit, die Morbidität, Kosteneffizienz, Komplikationsrate, 30-Tage-Mortalität und Krankenhausverweildauer betrachtet.

In einer randomisierten Studie von Shepherd et al. mit insgesamt 52 Patienten aus dem Jahre 1988 zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit, jedoch eine höhere Anzahl an Krankenhauseinweisungen nach Stenteinlage, bei aber insgesamt kürzerer Gesamtkrankenhausverweildauer. Da die Unterschiede allesamt nicht signifikant waren, wurde hiernach die endoskopische Stenteinlage als gleichwertige Alternative zur biliodigestiven Anastomose angesehen (Shepherd et al. 1988).

Andersen et al. (1989) veröffentlichten ein Jahr später die Ergebnisse Ihrer randomisierten Studie mit 50 Teilnehmern, wonach kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Überlebenszeit und Effektivität zwischen den beiden Verfahren festgestellt werden konnte. Aufgrund der geringeren Anzahl an Frühkomplikationen sowie 30-Tage-Mortalität wurde jedoch eine Empfehlung zur Durchführung einer ERCP mit Stenteinlage ausgesprochen (Andersen et al. 1989).

Im Jahr 1994 erfolgte erstmals die Veröffentlichung einer randomisierten Studie mit einer größeren Teilnehmerzahl, nämlich 201 Patienten durch Smith et al. (1994). Wie auch bei Anderson et al. (1989) zuvor zeigte sich hier eine niedrigere Mortalitäts- und frühe Komplikationsrate nach der Stenteinlage, jedoch folgten signifikant mehr Spätkomplikationen, insbesondere rezidivierende Hyperbilirubinämien, im Verlauf (36% vs. 2%). Die Anzahl an schweren Komplikationen war bei den chirurgisch behandelten Patienten signifikant höher (29% vs. 11%). Beiden Verfahren wurden als gleich effektiv eingestuft (Smith et al. 1994).

Tabelle 51: Vergleich prospektiver Studien zum Thema biliodigestive Anastomose vs. ERCP mit Stenteinlage

	Shepherd et al. (1988)		Andersen et al. (1989)		Smith et al. (1994)	
	Stent	Biliodigestive Anastomose	Stent	Biliodigestive Anastomose	Stent	Biliodigestive Anastomose
Fallzahl	27	25	25	25	100	101
Erfolgsrate [%]	80	92	96	88	95	93

Morbidität	30	56	36	20	29	58
30-Tage-Mortalität	9	20	20	24	15	8
Krankenhausverweildauer [Tage]	5	13	26	27	19	26
Erneute Krankenhauseinweisungsrate [%]	43	12	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

	Shepherd et al. (1988)		Andersen et al. (1989)		Smith et al. (1994)	
	Stent	Biliodigestive Anastomose	Stent	Biliodigestive Anastomose	Stent	Biliodigestive Anastomose
Rezidivierende Hyperbilirubinämie/ Cholangitis [%]	30	0	0	0	36	2
Magenausgangsstenose	9	4	0	0	19	11
Überlebenszeit [Wochen]	22	18	12	14	21	26
Wesentliche Ergebnisse	- kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Überlebenszeit  - mehr Krankenhauseinweisungen nach Stenteinlage, aber insgesamt kürzere Krankenhausverweildauer		- kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Überlebenszeit und Effektivität		- Niedrigere Mortalität und frühe Komplikationsrate, aber mehr Spätkomplikationen nach Stenteinlage	
Empfehlung	Endoskopische Stenteinlage als gleichwertige Alternative zur biliodigestiven Anastomose		Endoskopische Stenteinlage		Gleiche Effektivität beider Verfahren	

Modifiziert nach Taylor et al. (2000); Distler et al. (2010). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons. (CC BY 4.0).

Acht retrospektive Studien zu dem Thema kamen zu einem nahezu identischen Ergebnis. Auch hier konnte keine der beiden Methoden eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich Effektivität, Morbidität, 30-Tage-Mortalität, Gesamtüberlebenszeit und Kosteneffizienz zeigen. Maosheng et al. (2001) und Van den Bosch et al. (1994) gaben deswegen die Empfehlung die Methode auch anhand der erwarteten Überlebenszeit auszuwählen. So könnten Patienten, die eine geschätzte Überlebenszeit von über sechs Monaten haben, aufgrund weniger Spätkomplikationen und damit verbundenen weiteren



Krankenhauseinweisungen eher von einer Operation mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose profitieren.

Tabelle 52: Vergleich retrospektiver Studien zum Thema biliodigestive Anastomose vs. ERCP mit Stenteinlage

Autoren der Studie (Jahr der Veröffentlichung)	Studienart	Fallzahl	Wesentliche Ergebnisse	Empfehlung
Sunpawong et al. (2005)	Retrospektiv	116	- Kein Unterschied hinsichtlich Überlebenszeit, Morbidität und Kosteneffizienz  - Nach biliodigestiver Anastomose signifikant weniger Spätkomplikationen und rez. Hyperbilirubinämien	Biliodigestive Anastomose bei gutem Allgemeinzustand  Endoskopische Stenteinlage bei geschätzter geringer Überlebenszeit
Nuzzo et al. (2004)	Retrospektiv	84	- Höhere Komplikationsrate, mehr Krankenhauseinweisungen und weniger Lebensqualität nach Stenteinlage	Biliodigestive Anastomose
Santagati et al. (2003)	Retrospektiv	107	- Höhere Komplikationsrate, Mortalität und längere Krankenhausverweildauer nach biliodigestiver Anastomose	Endoskopische Stenteinlage
Maosheng et al. (2001)	Retrospektiv	60	- Höhere Rate an Spätkomplikationen, aber kürzere Krankenhausverweildauer und niedrigere Kosten nach Stenteinlage	Biliodigestive Anastomose, wenn erwartete Überlebenszeit > 6 Monate
Wagner et al. (2000)	Retrospektiv	348	- Morbidität unabhängig von chirurgischem Verfahren, Alter, ASA-Klassifikation  - höhere Komplikationsrate bei ikterischen Patienten	Biliodigestive Anastomose
Raikar et al. (1996)	Retrospektiv	66	- kein Unterschied hinsichtlich Überlebenszeit  - kürzere Krankenhausverweildauer und	Endoskopische Stenteinlage

			niedrigere Kosten nach Stenteinlage	
Autoren der Studie (Jahr der Veröffentlichung)	Studienart	Fallzahl	Wesentliche Ergebnisse	Empfehlung
Van den Bosch et al. (1994)	Retrospektiv	148	- höhere Frühmortalität und Mortalität nach biliodigestiver Anastomose - mehr Spätkomplikationen nach Stenteinlage	Biliodigestive Anastomose, wenn erwartete Überlebenszeit > 6 Monate
Sonnenfeld et al. (1986)	Retrospektiv	41	- kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Mortalität und Überlebenszeit - mehr schwerwiegende Komplikationen und längere Krankenhausverweildauer nach biliodigestiver Anastomose	Endoskopische Stenteinlage als gleichwertige Alternative zur biliodigestiven Anastomose

Modifiziert nach Scott et al. (2009). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Zu den Limitationen der oben genannten Studien zählen zu einem ihre oft nur geringe Fallzahl, die Tatsache, dass als Ursache für die distale Gallengangsobstruktion in einigen Studien auch andere maligne Tumoren als das Pankreaskarzinom eingeschlossen wurden und bei den retrospektiven Untersuchungen, die Abhängigkeit der Ergebnisse von der Vollständigkeit der Dokumentation zum Erhebungszeitpunkt.

Eine Metaanalyse von fünf veröffentlichten randomisierten Studien durch Glazer et al. (2014) zeigte, dass es nach einer ERCP mit Stenteinlage zwar zu weniger Frühkomplikationen und damit auch zu einer initial kürzeren Krankenhausverweildauer kam, dafür aber häufiger eine erneute Krankenhauseinweisung aufgrund einer Hyperbilirubinämie im Verlauf notwendig wurde, als nach einer chirurgischen Therapie (odds ratio 7,23).

Diese Ergebnisse wurden auch durch die hier durchgeführte Studie bestätigt. Durchschnittlich erlitten laut Glazer et al. (2014) 29% (Range 10 – 40%) aller Patienten nach einer ERCP mit Stenteinlage im weiteren Verlauf eine Gallengangsobstruktion mit konsekutiver Hyperbilirubinämie im Vergleich zu den 3% (Range 0 – 10%), die diese Komplikation nach der Anlage einer biliodigestiven Anastomose zeigten. Die Krankenhausverweildauer betrug vom initialen Eingriff bis zum Todestag 30 – 35 Tage in der Stentgruppe und respektive 10 – 22 Tage bei den operativ behandelten Patienten. Hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität konnten, wie auch in dieser Auswertung, keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Glazer et al. 2014).

Somit war die Anlage einer biliodigestiven Anastomose initial zwar mit einer höheren, wenn auch nicht statistisch signifikanten, Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert, zeigte aber hinsichtlich der Effektivität die besseren Langzeitergebnisse in der Therapie der Hyperbilirubinämie. Zu beachten ist dabei die insgesamt geringe Fallzahl einiger Studien, der Zeitpunkt der Veröffentlichung und die Tatsache, dass in drei der fünf randomisierten Studien Plastikstents und nur in einer Metallstents verwendet wurden. In einer der inkludierten Studien wurden darüber hinaus perkutane Stenteinlagen mit eingeschlossen. Hinsichtlich der Durchführung der biliodigestiven Anastomose zeigt sich eine weitere Limitation dieser Metaanalyse, da diese durch verschiedenste Operationstechniken realisiert wurde (Scott et al. 2009; Glazer et al. 2014).

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien konnten einige dieser potentiellen Einflussfaktoren auf die Ergebnisse bei dieser Arbeit ausgeschlossen werden. So wurden in dieser Datenanalyse nur Patienten eingeschlossen, die auch tatsächlich ein Pankreaskarzinom als Grunderkrankung hatten und als Intervention wurde nur die ERCP mit Stenteinlage gezählt. Homogen gestaltete sich auch die Umsetzung der biliodigestiven Anastomose, da hier in allen Fällen eine Hepatikojejunostomie durchgeführt wurde.

Darüber hinaus wurden in den aufgezählten Studien oftmals nur palliative Patienten mit einbezogen. Eine Pankreasresektion fand somit in der Regel nicht statt. In dieser Arbeit war durch die Aufteilung der chirurgischen Patienten in die beiden Subgruppen (mit bzw. ohne Pankreasresektion) eine noch differenziertere Betrachtung möglich.

Der Einfluss der Operation oder Intervention auf die Hyperbilirubinämie wurde in den bisherigen Arbeiten nur anhand des prozentualen Abfalls dieses Wertes betrachtet, nicht

jedoch hinsichtlich eines Zielwertes und auch der Bezug zur Chemotherapie war in diesen vergleichenden Studien bisher nicht gegeben.

In dieser retrospektiven Auswertung erhielten insgesamt 46 Patienten im Zuge der onkologischen Therapie eine Chemotherapie. Davon hatten 28 Patienten zuvor eine biliodigestive Anastomose (Arm A) und 18 eine ERCP mit Stenteinlage (Arm B) erhalten. Bei 63% der Patienten (n = 29) erfolgte diese Chemotherapie in palliativer Intention, wohingegen bei zwölf Patienten aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes, oder einer Ablehnung durch den Patienten selbst, keine Chemotherapie durchgeführt werden konnte.

Insgesamt erhielten 34,5% der Patienten ein Kombinationsschema mit Gemcitabine. Am häufigsten erfolgte dabei die Kombination von Gemcitabine mit Erlotinib, einem Inhibitor des EGFR-Rezeptors, gefolgt von Gemcitabine mit der Zugabe von Sorafenib, einem Proteinkinaseinhibitor. Eine Gemcitabine Monotherapie erhielten 19 Patienten. Das Zytostatikum Gemcitabine galt lange Zeit als das Standardchemotherapeutikum in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms (Von Hoff et al. 2013). Es ist vergleichsweise gut verträglich mit nur geringen Inzidenzen für Toxizitäten dritten bzw. vierten Grades (Oettle et al. 2007). Das in neueren Studien dem Gemcitabine überlegenen FOLFIRINOX bekamen insgesamt sieben Patienten verabreicht.

Hierbei sind die jeweils zu diesem Zeitpunkt laufenden Studien (u. a. CONKO-5: Gemcitabine + Erlotinib vs. Gemcitabine, ESPAC-3: 5-FU/Folinsäure vs. Gemcitabine) im Rahmen der Chemotherapie des Pankreaskarzinomes zu beachten, die maßgeblichen Einfluss darauf hatten, welches Chemotherapieregime zur Anwendung kam, da der Auswertungszeitraum dieser retrospektiven Studie die Jahre 2009 bis zum Frühjahr 2014 umfasste.

Über den optimalen Zeitpunkt für den genauen Beginn der adjuvanten bzw. palliativen Chemotherapie herrscht bisher noch kein klarer Konsens (Murakami et al. 2013; Mirkin et al. 2016; Lee et al. 2019; White et al. 2019). So ist bis heute nicht eindeutig erklärt, aber welcher zeitlichen Verzögerung die Effektivität der Chemotherapie nachlässt, oder wie frühzeitig damit begonnen werden kann, ohne die Compliance des Patienten aufgrund einer mangelnden Erholungszeit postoperativ zu riskieren.

Mirkin et al. (2016) fanden in ihrer retrospektiven Studie keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die Überlebensrate, wenn die adjuvante Chemotherapie früher bzw. später als zwölf Wochen nach der Operation begonnen wurde.

Gemäß einer retrospektiven Studie von White et al. (2019), hatte der frühere Beginn einer adjuvanten Chemotherapie (< 66 Tage postoperativ) einen signifikanten Einfluss auf die Fünf-Jahres-Überlebensrate des Patienten (20% vs. 18%,  $p = 0,03$ ).

Murakami et al. (2013) fanden in ihrer Auswertung ebenfalls einen signifikanten Einfluss des Zeitpunktes der Initiation einer adjuvanten Chemotherapie auf die Überlebensrate der Patienten. Wurde die Chemotherapie innerhalb von 20 Tagen nach der Operation begonnen, so lebten nach fünf Jahren etwa 26% mehr von den Patienten, die eine frühzeitige Chemotherapie erhielten im Vergleich zu der Patientengruppe, bei denen die adjuvante Therapie nach mehr als 20 Tagen postoperativ begann (52% vs. 26%;  $p = 0,01$ ) (Murakami et al. 2013).

Eine weitere retrospektive Studie von Kim et al. (2017) schlug diesbezüglich einen Beginn der adjuvanten Therapie innerhalb von fünf Wochen nach der Operation vor. Innerhalb dieser Zeitspanne ergab sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (42,8 vs. 15,5 Monate,  $p < 0,001$ ) und des Krankheitsfreien-Überlebens (19,6 vs. 7,1 Monate,  $p < 0,001$ ) gegenüber den Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erst 35 Tage postoperativ erhielten (Kim et al. 2017). Als wichtigste unabhängige prognostische Marker nach der Pankreasresektion erwiesen sich der Lymphknotenstatus, die Tumorgroße und der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes.

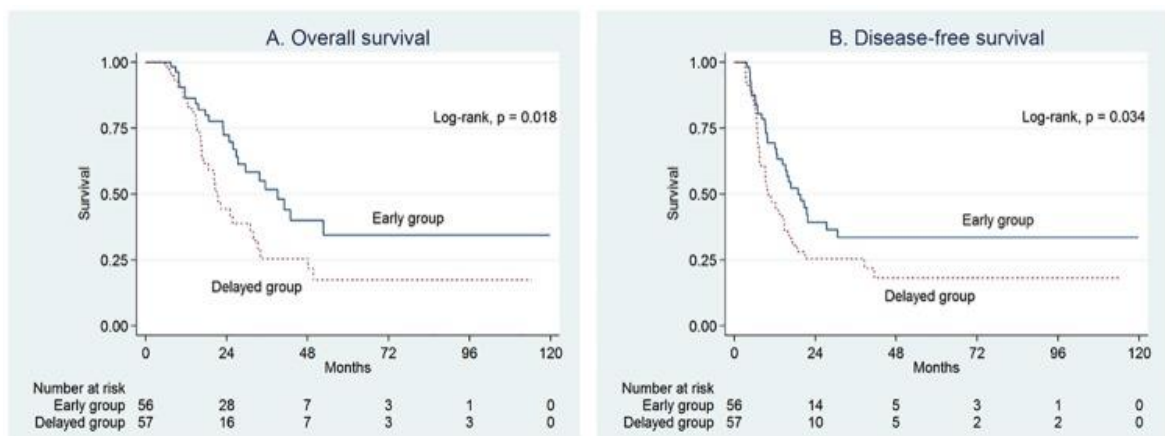


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens (A) und des Krankheitsfreien Überlebens (B) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Chemotherapiebeginns

Nach Kim et al. (2017) (CC BY 4.0).

Nach Lee et al. (2019) hatte der frühzeitige Beginn einer palliativen Chemotherapie (innerhalb von zwei Wochen nach der Diagnosesicherung) einen negativen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate, wenn die Patienten zu diesem Zeitpunkt ein erhöhtes Gesamtbilirubin aufwiesen.

Wurde die palliative Chemotherapie bei dieser Subgruppe innerhalb von zwei Wochen begonnen, so lebten die Patienten im Durchschnitt 2,3 Monate kürzer, als die, bei denen die Chemotherapie, bei einem erhöhten Bilirubinwert, erst frühestens 15 Tage nach der Diagnosesicherung initiiert wurde (post-chemotherapy survival (PCS) 6,1 vs. 8,4 Monate;  $p = 0,03$ ). Präsentierten sich die Patienten hingegen mit normwertigen Gesamtbilirubinwerten, aber Tumor-assoziierten Schmerzen, so hatte der frühzeitige Beginn einer Chemotherapie, innerhalb von zwei Wochen, einen positiven signifikanten Einfluss auf die PCS (8,0 vs. 6,3 Monate;  $p = 0,01$ ) (Lee et al. 2019).

Diese Studie betont somit auch nochmals, weshalb es so wichtig ist, dass Bilirubin bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom möglichst schnell und effizient zu senken.

Bezüglich dieser fünf Studien ist erneut ihr allesamt retrospektiver Ansatz mit den bereits erwähnten Limitationen zu beachten, ebenso wie ihre in zwei Fällen relativ geringe Fallzahl.

Tabelle 53: Vergleich retrospektiver Studien zum Thema "optimaler Zeitpunkt für den Beginn einer Chemotherapie bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom"

Autoren der Studie (Jahr der Veröffentlichung)	Studienart	Fallzahl	Beginn der Chemotherapie	Wesentliche Ergebnisse
Murakami (2013)	Retrospektiv	104	- Adjuvante Chemotherapie < 20 Tage postoperativ vs. > 20 Tage	- Signifikant weniger postoperative Komplikationen in der Gruppe < 20 Tage ( $p = 0,003$ )  - Zeitpunkt des Beginns der Chemotherapie als unabhängiger signifikanter prognostischer Faktor für <i>disease-free survival</i> (DFS) ( $p = 0,009$ ) und <i>overall survival</i> (OS) ( $p = 0,04$ )

				- Signifikant höhere Fünf-Jahre-Überlebensrate bei Beginn der adjuvanten Chemotherapie < 20 Tage postoperativ (53% vs.22%; p = 0,01)
Autoren der Studie (Jahr der Veröffentlichung)	Studienart	Fallzahl	Beginn der Chemotherapie	Wesentliche Ergebnisse
Mirkin et al (2016)	Retrospektiv	6706	- Adjuvante Chemotherapie < 12 Wochen postoperativ vs. > 12 Wochen	- kein signifikanter Einfluss des Zeitpunktes auf OS (p = 0,53)
Kim et al (2017)	Retrospektiv	113	- Adjuvante Chemotherapie < 5 Wochen postoperativ vs. > 5 Wochen	- signifikante Verlängerung OS bei Beginn < 5 Wochen (42,8 vs. 15,5 Monate; p < 0,001)  - signifikante Verlängerung DFS bei Beginn < 5 Wochen (19,6 vs. 7,1 Monate; p < 0,001)
Lee et al (2019)	Retrospektiv	838	- Palliative Chemotherapie $\leq$ 2 Wochen nach Diagnosesicherung vs. > 2 Wochen	- Signifikanter Einfluss auf OS nur in Subgruppen  - signifikant geringeres OS bei Beginn $\leq$ 2 Wochen und gleichzeitig vorliegender Hyperbilirubinämie (6,1 vs. 8,4 Monate; p = 0,03)  - signifikant erhöhtes OS bei Beginn $\leq$ 2 Wochen, normalen Gesamtbilirubinwerten und Hauptsymptom Tumorschmerz (8,0 vs. 6,3 Monate; p = 0,01)



White at al (2019)	Retrospektiv	10221	- Adjuvante Chemotherapie < 66 Tage postoperativ vs. > 66 Tage	- Signifikant höhere Fünf- Jahre-Überlebensrate bei Beginn der adjuvanten Chemotherapie < 66 Tage postoperativ (20% vs.18%; p = 0,03)
--------------------	--------------	-------	---	--

Zu den Limitationen dieser Promotionsarbeit zählen ihr retrospektiver Charakter, sowie die relativ geringe Fallzahl von 58 Patienten, die letztendlich alle Einschlusskriterien erfüllten. Auch der Anteil an (palliativen) Pankreaskopfresektionen war mit ca. 71% des chirurgischen Patientenkollektives, gegenüber den Patienten, die nur eine biliodigestive Anastomose erhielten, recht stark vertreten. Des Weiteren lagen aufgrund der retrospektiven Auswertung nicht für alle Patienten für den beobachteten postoperativen bzw. postinterventionellen Zeitraum tägliche Gesamtbilirubinwerte vor. Eine weitere Limitation ist die Tatsache, dass die vorliegenden Studienergebnisse stark von der Qualität der zugrundeliegenden Dokumentation in den Patientenakten und Arztbriefen abhängig sind, die in Einzelfällen nicht standardisiert oder vollständig durchgeführt wurde. Hier wäre es wünschenswert in Zukunft eine größere prospektive Kohortenstudie durchzuführen mit klar definierten Zeitpunkten für die Kontrolle des Gesamtbilirubins um potentielle Störfaktoren zu eliminieren.

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit und der bereits vorliegenden Studien erscheint es sinnvoll, die komplexe Entscheidung zwischen biliodigestiver Anastomose oder ERCP mit Stenteinlage bei Patienten mit einer Hyperbilirubinämie, im Rahmen eines Pankreaskarzinomes, stets im klinischen Gesamtbild des Patienten zu betrachten. Ebenso verhält es sich mit dem optimalen Zeitpunkt für die Initiation einer adjuvanten bzw. palliativen Chemotherapie, wobei ein möglichst frühzeitiger Beginn bezogen auf den Gewinn an Überlebenszeit von Vorteil scheint.

Für die Durchführung einer ERCP mit Stenteinlage (Arm B) spricht, gemäß dieser Auswertung, die signifikant kürzere postinterventionelle Krankenhausverweildauer (Arm B 9 Tage vs. Arm A 14 Tage) und der Verzicht auf eine Intubationsnarkose mit ihren spezifischen anästhesiologischen Risiken. Dies könnte insbesondere bei multimorbiden Patienten mit einer gering geschätzten Lebenserwartung von unter sechs Monaten von Vorteil sein (van den Bosch et al. 1994; Glazer et al. 2014).

Gegen eine ERCP mit Stenteinlage spricht die häufigere persistierende, hier in ca. 30,4% der Fälle, bzw. rezidivierende Hyperbilirubinämie mit der Folge einer erneuten Krankenhauseinweisung (aufgrund eines Stentverschlusses bzw. einer Stentdislokation) und notwendigen Stentwechseln. Die Rehospitalisierungsrate lag dabei laut dieser Auswertung bei ca. 47,8%.

Ebenso zeigte sich nach einer ERCP mit Stenteinlage ein selteneres, wenn auch nicht statistisch signifikantes, Erreichen der Zielereignisse I (Arm B 21,7% vs. Arm A 32,8%), II (Arm B 39,1% vs. Arm A 51,7%) und III (Arm B 69,6% vs. 84,5% Arm A).

Das Komplikationsrisiko ist bei beiden Verfahren, insofern keine zusätzliche Pankreasresektion durchgeführt wird, laut dieser Auswertung etwa gleich hoch (30% bei einer biliodigestiven Anastomose ohne Pankreasresektion vs. 26% bei einer ERCP mit Stenteinlage). Ebenso sind beide Verfahren auch stark von der Expertise des durchführenden Arztes abhängig.

Im Vergleich dazu spricht gegen eine operative Behandlung der Hyperbilirubinämie (Arm A) die signifikant längere Krankenhausverweildauer nach der Operation (Arm A 14 Tage vs. Arm B 9 Tage), sowie die Notwendigkeit einer Vollnarkose, die, je nach Allgemeinzustand des Patienten, ein erhöhtes Risiko insbesondere für kardiopulmonale Komplikationen darstellt. Wesentlich gegen die Anlage einer biliodigestiven Anastomose sprechen auch eventuelle Bedenken des Chirurgen hinsichtlich der Sicherheit der Anlage. So sollte z. B. ein tumorös durchsetztes Ligamentum hepatoduodenale als relative Kontraindikation gesehen werden. Die Indikation bei Patienten mit isolierten Metastasen hängt unter anderem auch stark von der jeweiligen Expertise bei der Durchführung ab.

Auf der anderen Seite führt die Anlage einer biliodigestiven Anastomose, gemäß dieser Auswertung, in ca. 40% der Fälle zu einer effektiven Senkung des Gesamtbilirubins  $\leq 1,8$  mg/dl (Zielereignis I) innerhalb von 20 Tagen, womit eine Grundvoraussetzung für eine Chemotherapie in voller Dosierung mit einem potenziellen Überlebensvorteil gegeben ist. Nach einer ERCP mit Stenteinlage wurde dieser Bilirubingrenzwert nur in ca. 22% der Fälle erreicht. In Bezug auf das Erreichen des Zielereignisses III wurde der Gesamtbilirubinwert von 5,0 mg/dl auch statistisch signifikant häufiger nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose unterschritten (Arm A 84,5% vs. Arm B 69,6%). Ebenso zeigte sich die operative Therapie als effektive Alternative, wenn es nach einer ERCP mit Stenteinlage nicht zu der gewünschten Senkung des Gesamtbilirubins kommt. So konnte bei drei dieser Patienten nach z. T. multiplen ERCPs mit Stenteinlagen bzw. -wechseln, aber weiterhin bestehender Hyperbilirubinämie  $> 5,0$  mg/dl nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose doch noch ein Absinken des Gesamtbilirubinwertes  $< 5,0$  mg/dl erreicht und somit eine Chemotherapie appliziert werden.

Ebenso sollten die Patienten eine biliodigestive Anastomose erhalten, bei denen initial eine kurative Tumorresektion angestrebt wurde, der intraoperative Befund dies aber nicht zulässt (Gouma et al. 2006; Lima et al. 2015; Pu et al. 2016).

Zur Einschätzung des Allgemeinzustandes können objektive Bewertungskriterien, wie der ECOG-Status und die Höhe bzw. der Verlauf des Tumormarkers CA 19-9 eingesetzt werden. Ein schnelles Tumorwachstum, das Vorhandensein von Fernmetastasen, Aszites und oder einer Peritonealkarzinose, einer Hypoalbuminämie, ein erhöhtes C-Reaktives Protein, sowie ein erhöhtes Gesamtbilirubin und eine vermehrte Ki-67- und *vascular endothelialgrowth factor* (VEGF)-Expression sind im Allgemeinen mit einer schlechteren Prognose und kürzerer Überlebenszeit assoziiert (van den Bosch et al. 1994; Scott et al. 2009; Yoon et al. 2011; Glazer et al. 2014).

## 5 Zusammenfassung

Jährlich erkranken ca. 18.000 Menschen in Deutschland an einem Pankreaskarzinom und weltweit sterben ca. 331.000 Patienten pro Jahr an den Folgen dieser Erkrankung. Das Auftreten eines schmerzlosen Ikterus mit seinen Begleiterscheinungen ist dabei ein häufiges Symptom. Zwar stellt die chirurgische Resektion eine kurative Option des Tumors dar, jedoch kommt diese nur bei ca. 10 – 20% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eine in Betracht. Die Durchführung einer Chemotherapie, sei es in (neo-) adjuvanter oder palliativer Intention ist jedoch ein ebenso wichtiger Bestandteil der Therapie. Hierfür bedarf es jedoch einer Beseitigung der Galleabflussstörung. Diesbezüglich stehen gegenwärtig drei etablierte Verfahren zur Verfügung: Die operative biliodigestive Anastomose, die endoskopische Einlage eines Gallenstents im Rahmen einer ERCP oder die externe Ableitung der Galle über die Haut nach außen (PTCD). Gegenstand dieser Arbeit war der Vergleich der operativen Verfahren mit der ERCP mit Stenteinlage. Ziel war hierbei das Erreichen eines niedrigeren Gesamtbilirubinspiegels, um dem Patienten eine möglichst effektive Chemotherapie verabreichen zu können. Da es bezüglich des Gesamtbilirubinwertes keine allgemeingültigen Grenzwerte gab, wurden drei verschiedene Zielwerte definiert:

Das Zielereignis I mit einem Gesamtbilirubingrenzwert von  $\leq 1,8$  mg/dl, das Zielereignis II mit einem Gesamtbilirubingrenzwert  $\leq 2,5$  mg/dl und das Zielereignis III mit einem Gesamtbilirubingrenzwert  $< 5,0$  mg/dl.

Im Zuge dieser Arbeit wurden 58 Patienten retrospektiv untersucht. Hierbei zeigte sich, dass es zwischen der biliodigestiven Anastomose und der ERCP mit Stenteinlage keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Erreichens des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl) ( $p = 0,24$ ) und des Zielereignisses II ( $p = 0,20$ ) gibt. Jedoch erreichten Patienten nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose signifikant häufiger einen Gesamtbilirubinwert von  $< 5,0$  mg/dl (Zielereignis III) ( $p = 0,03$ ).

Zwar erreichten im Chirurgie-Arm 40,0 % ( $n = 14$ ) der Patienten innerhalb von 20 Tagen ein Gesamtbilirubin  $\leq 1,8$  mg/dl (Zielereignis I), jedoch kam es insgesamt auch in 40% ( $n = 14$ ) aller chirurgischen Fälle zu operationsassoziierten Komplikationen. Betrachtet man nur die Fälle, bei denen solitär eine biliodigestive Anastomose (ohne zusätzliche Pankreasresektion) durchgeführt wurde, lag die Komplikationsrate bei 30%.

Zum Vergleich erreichten im Interventionellen Arm 21,7% ( $n = 5$ ) der Patienten innerhalb von 20 Tagen das Zielereignis I bei einer Komplikationsrate von 26,1% ( $n = 6$ ). Als

signifikante Einflussfaktoren darauf, ob das sekundäre Zielereignis (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl) nach einer ERCP mit Stenteinlage erreicht wurde, erweisen sich im Rahmen dieser Arbeit die simultane Durchführung einer EPT ( $p = 0,04$ ), sowie das Ausbleiben von Komplikationen im Rahmen dieser Intervention ( $p = 0,02$ ).

Die mediane Krankenhausverweildauer war bei den Patienten, die eine chirurgische Therapie erhielten mit 19 Tagen um fünf Tage länger, als bei den Patienten, die eine ERCP mit Stenteinlage erhielten. Der Unterschied in der postoperativen bzw. postinterventionellen Verweildauer erwies sich als signifikant ( $p < 0,001$ ). Ebenso war der Krankenhausaufenthalt nach alleiniger Anlage einer biliodigestiven Anastomose (Median 13 Tage) signifikant kürzer im Vergleich zur Anlage einer biliodigestiven Anastomose mit Pankreasresektion (Median 17 Tage) ( $p = 0,005$ ). Die Rate an Revisionen lag bei den Chirurgie-Patienten insgesamt bei 14,3% ( $n = 5$ ), wohingegen in dem interventionellen Arm bei 47,8% ( $n = 11$ ) im Verlauf ein Stentwechsel durchgeführt werden musste. Bei 39,1% ( $n = 9$ ) aller Patienten geschah dies innerhalb von 30 Tagen nach der primären Intervention.

Zu den Limitationen dieser Arbeit gehört der retrospektive Charakter, die relativ kleine Fallzahl von  $n = 58$  Patienten und der hohe Anteil an Pankreaskopfresektionen in palliativer Intention.

Letztlich scheint die Entscheidung zwischen einer biliodigestiver Anastomose oder einer ERCP mit Stenteinlage bei Patienten mit einer Hyperbilirubinämie komplex zu sein. Zum einen spielt die geschätzte Lebenserwartung, das klinische Gesamtbild des Patienten, aber auch die Art des Tumorbefalls eine große Rolle. Ist die Lebenserwartung kurz, der Allgemeinzustand des Patienten reduziert, oder das Ligamentum hepatoduodenale tumorös durchsetzt, so sind dies Faktoren, die für eine nicht-operative Therapie sprechen. Bei Tumoren, deren Resektabilität im Rahmen einer Laparotomie geklärt wird, nach einem frustranen ERCP-Versuch, oder wiederholten engmaschigen Stentwechseln, sollte bei stabilem Krankheitsverlauf eher eine biliodigestive Anastomose angestrebt werden, sofern es der Tumorbefall sicher zulässt.

## 6 Anhang

Tabelle A. 1: UICC-Stadium zum Zeitpunkt der Operation bzw. Intervention

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
Ia	1 (2,8%)	1 (4,3%)	2 (3,4%)
Ib	0	2 (8,7%)	2 (3,4%)
IIa	2 (5,7%)	2 (8,7%)	4 (6,9%)
IIb	17 (48,6%)	3 (13,0%)	20 (34,5%)
III	1 (2,8%)	2 (8,7%)	3 (5,2%)
IV	14 (40,0%)	13 (56,5%)	27 (46,5%)

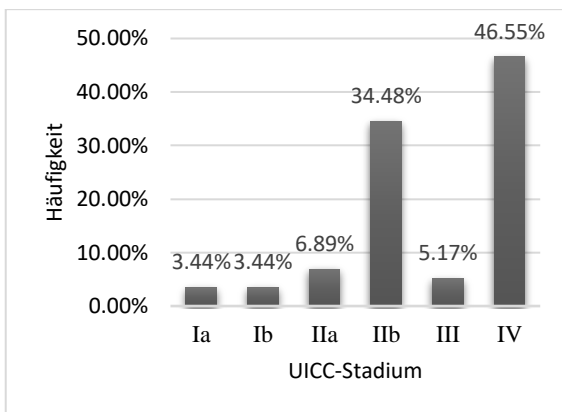


Abbildung A. 1: UICC-Stadium zum Zeitpunkt der Operation bzw. Intervention (n = 58)

Tabelle A. 2: Assoziationskoeffizienten zum Erreichen des Zielereignisses I Gruppe A vs. Gruppe B nach Chi-Square-Test

Koeffizient	Wert	Standard -abweichung	Untergrenze 95%	Obergrenze 95%
Gamma von Goodman und Kruskal	0,412	0,254	-0,086	0,910
Kendalls Tau	0,190	0,123	-0,052	0,432
Stuarts tau	0,175	0,115	-0,050	0,400
Somers' D (R/S)	0,198	0,129	-0,054	0,451
Somers' D (S/R)	0,183	0,119	-0,051	0,417
Theils U (R/S)	0,028	0,037	-0,044	0,100
Theils U (S/R)	0,030	0,039	-0,047	0,106
Koeffizient	Wert	Standardabweichung	Untergrenze 95%	Obergrenze 95%

Theils U (Symmetrisch)	0,029	0,038	-0,046	0,103
Koeffizient	Wert	Standardabweichung	Untergrenze 95%	Obergrenze 95%
Log(Odds ratio)	0,875	0,593	-0,286	2,037
Odds ratio	2,400		0,751	7,669

Tabelle A. 3: Zielereignis I neu erreicht

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
Tag 1	0	0	0
Tag 2	2	0	2
Tag 3	2	0	2
Tag 4	2	0	2
Tag 5	1	1	2
Tag 6	0	0	0
Tag 7	0	1	1
Tag 8	0	0	0
Tag 9	0	1	1
Tag 10	0	0	0
Tag 11	0	1	1
Tag 12	0	0	0
Tag 13	0	0	0
Tag 14	2	0	2
Tag 15	1	0	1
Tag 16	0	1	1
Tag 17	1	0	1
Tag 18	0	0	0
Tag 19	3	0	3
Tag 20	0	0	0



Tabelle A. 4: Tageweiser Verlauf zum Erreichen des Zielereignisses I

	Biliodigestive Anastomose (n = 35)	ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
Tag 1	0	0	0
Tag 2	2	0	2
Tag 3	4	0	4
Tag 4	6	0	6
Tag 5	7	1	8
Tag 6	7	1	8
Tag 7	7	2	9
Tag 8	7	2	9
Tag 9	7	3	10
Tag 10	7	3	10
Tag 11	7	4	11
Tag 12	7	4	11
Tag 13	7	4	11
Tag 14	9	4	13
Tag 15	10	4	14
Tag 16	10	5	15
Tag 17	11	5	16
Tag 18	11	5	16
Tag 19	14	5	19
Tag 20	14	5	19

Tabelle A. 5: Verlauf des Gesamtbilirubinwertes

		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Präoperativ bzw. präinterventionell	Median [mg/dl]	11,5	12,95	11,9	11,9	11,9
	Mittelwert [mg/dl]	13,1	14,26	13,43	14,67	13,92
	Range [mg/dl]	5,0 – 27,7	5,0 – 33,5	5,0 – 33,5	5,2 – 29,8	5,0 – 33,5

		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 0 – 2	Median [mg/dl]	7,5	7,3	7,5	10	7,8
	Mittelwert [mg/dl]	7,62	7,68	7,63	13,82	9,14
	Range [mg/dl]	1,3 – 19,7	2,1 – 18	1,3 – 19,7	2,5 – 32,3	1,3 – 32,3
	Veränderung zum Ausgangswert [%]	58,51%	66,12%	60,40%	85,40%	66,50%
Tag 3 – 5	Median [mg/dl]	4,3	3,4	4,1	6,1	4,4
	Mittelwert [mg/dl]	5,14	5,74	5,24	9,18	6,18
	Range [mg/dl]	0,9 – 16,8	1,4 – 29,3	0,9 – 29,3	1,7 – 33,4	0,9 – 33,4
	Veränderung zum Ausgangswert [%]	39,27%	40,55%	39,50%	55,29%	43,26%
Tag 6 – 8	Median [mg/dl]	3,7	3,7	3,7	4,6	4,05
	Mittelwert [mg/dl]	4,30	7,8	5,13	6,41	5,54
	Range [mg/dl]	0,8 – 12,1	1,6 – 26,2	0,8 – 26,2	1,3 – 19,0	0,8 – 26,2
	Veränderung zum Ausgangswert [%]	28,55%	38,96%	31,03%	42,67%	34,79%
Tag 9 – 11	Median [mg/dl]	2,5	2,8	2,5	5	3,2

Tag 9 – 11		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
		Mittelwert [mg/dl]	3,1	3,3		
Range [mg/dl]	1,4 – 8,3	2,5 – 4,6	1,4 – 8,3	1,5 – 14,3	1,4 – 14,3	
Veränderung zum Ausgangswert [%]	23,54%	22,05%	23,33%	36,64%	29,65%	
Tag 12 – 14	Median [mg/dl]	2,2	3,1	2,3	3,6	2,5
	Mittelwert [mg/dl]	2,7	2,83	2,71	3,57	2,96
	Range [mg/dl]	0,4 – 6,1	1,9 – 3,5	0,4 – 6,1	1,4 – 6,0	0,4 – 6,1
	Veränderung zum Ausgangswert [%]	25,48%	18,30%	24,50%	24,71%	24,56%
Tag 15 – 17	Median [mg/dl]	1,8	2,4	1,95	3,2	2,4
	Mittelwert [mg/dl]	2,55	2,4	2,54	4,1	3,24
	Range [mg/dl]	1,3 – 5,8	2,4	1,3 – 5,8	1,6 – 9,9	1,3 – 9,9
	Veränderung zum Ausgangswert [%]	11,56%	11,32%	18,81%	25,37%	22,22%
Tag 18 – 20	Median [mg/dl]	1,5	1,5	1,5	2,45	2,1

Tag 18 – 20	Mittelwert [mg/dl]	2,3	1,5	2,24	3,11	2,59
		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
	Range [mg/dl]	0,5 – 6	1,5	0,5 – 6	1 – 9,1	0,5 – 9,1
Veränderung zum Ausgangswert [%]	9,99%	11,71%	18,41%	27,34%	22,66%	

Tabelle A. 6: Tageweiser Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses I (Gesamtbilirubin  $\leq$  1,8 mg/dl)

		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 1	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	0	0	0	0	0
Tag 2	Zielereignis neu erreicht	2	0	2	0	2
	Zielereignis insgesamt erreicht	2	0	2	0	2
Tag 3	Zielereignis neu erreicht	1	1	2	0	2

	Zielereignis insgesamt erreicht	3	1	4	0	4
Tag 4	Zielereignis neu erreicht	2	0	2	0	2
		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 4	Zielereignis insgesamt erreicht	5	1	6	0	6
Tag 5	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	1	2
	Zielereignis insgesamt erreicht	6	1	7	1	8
Tag 6	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	6	1	7	1	8
Tag 7	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	6	1	7	2	9
Tag 8	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	6	1	7	2	9
Tag 9	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	6	1	7	3	10

Tag 10	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	6	1	7	3	10
		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 11	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	6	1	7	4	11
Tag 12	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	6	1	7	4	11
Tag 13	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	6	1	7	4	11
Tag 14	Zielereignis neu erreicht	2	0	2	0	2
	Zielereignis insgesamt erreicht	8	1	9	4	13
Tag 15	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	9	1	10	4	14
Tag 16	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1

	Zielereignis insgesamt erreicht	9	1	10	5	15
Tag 17	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	10	1	11	5	16
		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 18	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	10	1	11	5	16
Tag 19	Zielereignis neu erreicht	2	1	3	0	3
	Zielereignis insgesamt erreicht	12	2	14	5	19
Tag 20	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	12	2	14	5	19

Tabelle A. 7: Assoziationskoeffizienten zum Erreichen des Zielereignisses II Gruppe A vs. Gruppe B nach Chi-Square-Test

Koeffizient	Wert	Standardabweichung	Untergrenze 95%	Obergrenze 95%
Gamma von Goodman und Kruskal	0,400	0,231	-0,052	0,852
Kendalls Tau	0,204	0,129	-0,048	0,456
Stuarts tau	0,200	0,126	-0,047	0,447
Somers' D (R/S)	0,200	0,126	-0,047	0,447
Somers' D (S/R)	0,209	0,131	-0,048	0,466
Theils U (R/S)	0,031	0,040	-0,046	0,109
Theils U (S/R)	0,030	0,038	-0,045	0,106

Theils U (Symmetrisch)	0,031	0,039	-0,046	0,107
Log(Odds ratio)	0,847	0,538	-0,208	1,902
Odds ratio	2,333		0,812	6,701



Tabelle A. 8: Tageweiser Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses II (Gesamtbilirubin  $\leq 2,5$  mg/dl)

		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 1	Zielereignis neu erreicht	2	1	3	0	3
	Zielereignis insgesamt erreicht	2	1	3	0	3
Tag 2	Zielereignis neu erreicht	2	0	2	1	3
	Zielereignis insgesamt erreicht	4	1	5	1	6
Tag 3	Zielereignis neu erreicht	2	1	3	1	4
	Zielereignis insgesamt erreicht	6	2	8	2	10
Tag 4	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	7	2	9	2	11
Tag 5	Zielereignis neu erreicht	2	0	2	2	4
	Zielereignis insgesamt erreicht	9	2	11	4	15
Tag 6	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	9	2	11	4	15

		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 7	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	9	2	11	4	15
Tag 8	Zielereignis neu erreicht	0	1	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	9	3	12	4	16
Tag 9	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	10	3	13	4	17
Tag 10	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	1	2
	Zielereignis insgesamt erreicht	11	3	14	5	19
Tag 11	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	12	3	15	5	20
Tag 12	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	12	3	15	6	21
Tag 13	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	13	3	16	6	22

		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 14	Zielereignis neu erreicht	2	0	2	0	2
	Zielereignis insgesamt erreicht	15	3	18	6	24
Tag 15	Zielereignis neu erreicht	0	1	1	1	2
	Zielereignis insgesamt erreicht	15	4	19	7	26
Tag 16	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	15	4	19	8	27
Tag 17	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	16	4	20	8	28
Tag 18	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	16	4	20	9	29
Tag 19	Zielereignis neu erreicht	0	1	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	16	5	21	9	30
Tag 20	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	16	5	21	9	30

Tabelle A. 9: Assoziationskoeffizienten zum Erreichen des Zielereignisses III Gruppe A vs. Gruppe B nach Chi-Square-Test

Koeffizient	Wert	Standardabweichung	Untergrenze 95%	Obergrenze 95%
Gamma von Goodman und Kruskal	0,757	0,183	0,397	1,116
Kendalls Tau	0,334	0,121	0,096	0,572
Stuarts tau	0,237	0,100	0,040	0,433
Somers' D (R/S)	0,451	0,154	0,150	0,753
Somers' D (S/R)	0,247	0,104	0,044	0,450
Theils U (R/S)	0,083	0,063	-0,040	0,206
Theils U (S/R)	0,129	0,093	-0,053	0,311
Theils U (Symetrisch)	0,101	0,074	-0,045	0,247
Log(Odds ratio)	1,977	0,790	0,429	3,525
Odds ratio	7,219		1,535	33,943

Tabelle A. 10: Tageweiser Verlauf für das Erreichen des Zielereignisses III (Gesamtbilirubin &lt; 5,0 mg/dl)

		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 1	Zielereignis neu erreicht	7	2	9	2	11
	Zielereignis insgesamt erreicht	7	2	9	2	11
Tag 2	Zielereignis neu erreicht	1	1	2	2	4
	Zielereignis insgesamt erreicht	8	3	11	4	15
Tag 3	Zielereignis neu erreicht	2	1	3	1	4
	Zielereignis insgesamt erreicht	10	4	14	5	19
		Biliodigestive Anastomose				Total

		(n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	(n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 4	Zielereignis neu erreicht	3	1	4	2	6
	Zielereignis insgesamt erreicht	13	5	18	7	25
Tag 5	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	1	2
	Zielereignis insgesamt erreicht	14	5	19	8	27
Tag 6	Zielereignis neu erreicht	3	1	4	1	5
	Zielereignis insgesamt erreicht	17	6	23	9	32
Tag 7	Zielereignis neu erreicht	1	1	2	2	4
	Zielereignis insgesamt erreicht	18	7	25	11	36
Tag 8	Zielereignis neu erreicht	1	1	2	0	2
	Zielereignis insgesamt erreicht	19	8	27	11	38
Tag 9	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	19	8	27	12	39
Tag 10	Zielereignis neu erreicht	1	1	2	0	2
	Zielereignis insgesamt erreicht	20	9	29	12	41

		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 11	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	21	9	30	12	42
Tag 12	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	21	9	30	13	43
Tag 13	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	21	9	30	14	44
Tag 14	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	21	9	30	14	44
Tag 15	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	21	9	30	15	45
Tag 16	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	0	0
	Zielereignis insgesamt erreicht	21	9	30	15	45
Tag 17	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	22	9	31	15	46

		Biliodigestive Anastomose (n = 35)			ERCP mit Stenteinlage (n = 23)	Total (n = 58)
		Mit Pankreasresektion (n = 25)	Ohne Pankreasresektion (n = 10)	Gesamt (n = 35)		
Tag 18	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	23	9	32	15	47
Tag 19	Zielereignis neu erreicht	0	0	0	1	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	23	9	32	16	48
Tag 20	Zielereignis neu erreicht	1	0	1	0	1
	Zielereignis insgesamt erreicht	24	9	33	16	49

## 7 Literaturverzeichnis

Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF (2000): Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A prospective controlled study. *Lancet* 356, 190–193

Adam U, Makowiec F, Riediger H, Schareck WD, Benz S, Hopt UT (2004): Risk factors for complications after pancreatic head resection. *Am J Surg* 187, 201–208

Alliance for Clinical Trials in Oncology: A phase II study of preoperative Gemcitabine and Erlotinib plus pancreatectomy and postoperative Gemcitabine and Erlotinib for patients with operable pancreatic adenocarcinoma: Trial NCT00733746. Alliance for Clinical Trials in Oncology, Bethesda 2019; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00733746>; abgerufen am 08.05.2021

Andersen JR, Sørensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P (1989): Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 30, 1132–1135

Andrén-Sandberg A, Viste A, Horn A, Hoem D, Gislason H (1999): Pain management of pancreatic cancer. *Ann Oncol* 4, 265–268

Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, Pilotto A, Forlano R (2007): Incidence rates of post-ERCP complications: A systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 102, 1781–1788

Ansari D, Gustafsson A, Andersson R (2015): Update on the management of pancreatic cancer: Surgery is not enough. *World J Gastroenterol* 21, 3157–3165

Assfalg V, Hüser N, Michalski C, Gillen S, Kleeff J, Friess H (2011): Palliative interventional and surgical therapy for unresectable pancreatic cancer. *Cancers* 3, 652–661

Assumpcao L, Cameron JL, Wolfgang CL, Edil B, Choti MA, Herman JM, Geschwind JF, Hong K, Georgiades C, Schulick RD, et al. (2008): Incidence and management of chyle leaks following pancreatic resection: A high volume single-center institutional experience. *J Gastrointest Surg* 12, 1915–1923

Balthazar EJ (2005): Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma: Preoperative diagnosis: Role of CT imaging in detection and evaluation. *Pancreatol* 5, 330–344



Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS (2012): Classification of acute pancreatitis 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62, 102-111

Barber GR, Miransky J, Brown AE, Coit DG, Lewis FM, Thaler HT, Kiehn TE, Armstrong D (1995): Direct observations of surgical wound infections at a comprehensive cancer center. *Arch Surg Chic* 130, 1042–1047

Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P (2001): Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: Results on 150 consecutive patients. *Dig Surg* 18, 453–458

Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P (2004): Pancreatic fistula rate after pancreatic resection: The importance of definitions. *Dig Surg* 21, 54–59

Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH (2003): Treatment of pancreatic cancer: Challenge of the facts. *World J Surg* 27, 1075–1084

Berberat PO, Friess H, Kleeff J, Uhl W, Büchler MW (1999): Prevention and treatment of complications in pancreatic cancer surgery. *Dig Surg* 16, 327–336

Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, et al. (2017): Centers for Disease Control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection 2017. *JAMA Surg* 152, 784–791

Besselink MG, van Rijssen LB, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, Asbun HJ, Bockhorn M, Strobel O, Büchler MW, et al. (2017): Definition and classification of chyle leak after pancreatic operation: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery. *Surgery* 161, 365–372

Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, Negri E, Li D, Risch HA, Olson SH, et al. (2012): Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 23, 1880–1888

Boulay BR, Parepally M (2014): Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: Choosing the appropriate strategy. *World J Gastroenterol* 20, 9345–9353

Brunner J, Stöß (2009): Immunhistochemische Untersuchungen zur Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix beim Pankreaskarzinom. *J Gastroenterol Hepatol Erkrank* 7, 7–12

Brunner M, Wu Z, Krautz C, Pilarsky C, Grützmann R, Weber GF (2019): Current clinical strategies of pancreatic cancer treatment and open molecular questions. *Int J Mol Sci* 20, 4543

Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K (2003): Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 138, 1310–1315

Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW (1998): Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 9, 403–410

Cammann S, Timrott K, Vonberg RP, Vondran FWR, Schrem H, Suerbaum S, Klempnauer J, Bektas H, Kleine M (2016): Cholangitis in the postoperative course after biliodigestive anastomosis. *Langenbecks Arch Surg* 401, 715–724

Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM (2005): Probability of pancreatic cancer following diabetes: A population-based study. *Gastroenterology* 129, 504–511

Chen Y, Ou G, Lian G, Luo H, Huang K, Huang Y (2015): Effect of preoperative biliary drainage on complications following pancreatoduodenectomy: A meta-analysis. *Medicine* 94, e1199

Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M, Arena FP, Infante JR, Bathini VG, Wood TE, Mainwaring PN, Muldoon RT, Clingan PR, et al. (2016): CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab -Paclitaxel plus Gemcitabine versus Gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 27, 654–660

Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, Ritch P, Thomas JP, Wiebe L, Kelly T, Erickson B, Wang H, Evans DB, George B (2014): Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: A new treatment paradigm? *Oncologist* 19, 266–274

Cid-Arregui A, Juarez V (2015): Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 21, 9297–9316

Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Auflage; Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale 1988

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, et al. (2011): FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364, 1817–1825

Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, et al. (2018): FOLFIRINOX or Gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 379, 2395–2406

Costamagna G, Alevras P, Palladino F, Rainoldi F, Mutignani M, Morganti A (1999): Endoscopic pancreatic stenting in pancreatic cancer. *Can J Gastroenterol* 13, 481–487

Crippa S, Salvia R, Falconi M, Butturini G, Landoni L, Bassi C (2007): Anastomotic leakage in pancreatic surgery. *HPB* 9, 8–15

Decker C, Christein JD, Phadnis MA, Mel Wilcox C, Varadarajulu S (2011): Biliary metal stents are superior to plastic stents for preoperative biliary decompression in pancreatic cancer. *Surg Endosc* 25, 2364–2367

De Rooij PD, Rogatko A, Brennan MF (1991): Evaluation of palliative surgical procedures in unresectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 78, 1053–1058

DGVS (Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) (2013): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V., Langversion 1.0 2013. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0100L1\\_S3\\_Exokrines\\_Pankreaskarzinom\\_21112013-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0100L1_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013-abgelaufen.pdf); abgerufen am 22.10.2019

Di Fronzo LA, Cymerman J, Egrari S, O'Connell TX (1999): Unresectable pancreatic carcinoma: Correlating length of survival with choice of palliative bypass. *Am Surg* 65, 955–958

DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen) (Hrsg.): ICD-10-GM Version 2019, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsproblemen 10. Revision. DIMDI, Köln 2018

Distler M, Kersting S, Rückert F, Dobrowolski F, Miehle S, Grützmann R, Saeger H-D (2010): Palliative treatment of obstructive jaundice in patients with carcinoma of the pancreatic head or distal biliary tree. Endoscopic stent placement vs. hepaticojejunostomy. *JOP J Pancreas* 11, 568–574

Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, Silverman DT, Ji BT, Gallinger S, Holly EA, et al. (2012): Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 23, 2964–2970

Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, Vanbiervliet G, Costamagna G, Devière J, García-Cano J, et al. (2018): Endoscopic biliary stenting: Indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 50, 910–930

Egrari S, O’Connell TX (1995): Role of prophylactic gastroenterostomy for unresectable pancreatic carcinoma. *Am Surg* 61, 862–864

EMA (European Medicines Agency): Fachinformation zu Abraxane, European Medicines Agency, Amsterdam 2009; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_en.pdf); abgerufen am 26.11.2021

Everhart J, Wright D (1995): Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: A meta-analysis. *JAMA* 273, 1605–1609

Fleming GF, Schilsky RL, Schumm LP, Meyerson A, Hong AM, Vogelzang NJ, Ratain MJ (2003): Phase I and pharmacokinetic study of 24-hour infusion 5-Fluorouracil and Leucovorin in patients with organ dysfunction. *Ann Oncol* 14, 1142–1147

Flores Carmona DY, Alonso Lárraga JO, Hernández Guerrero A, Ramírez Solís ME (2016): Comparison of covered and uncovered self-expandable stents in the treatment of malignant biliary obstruction. *Rev Esp Enferm Dig* 108, 246-249

Freeman ML (2002): Post-ERCP pancreatitis: Patient and technique-related risk factors. *J Pancreas* 3, 169–176

Friess H, Kleeff J, Fischer L, Müller M, Büchler MW (2003): Surgical standard therapy for cancer of the pancreas. *Chirurg* 74, 183–190

Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH (2000): Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 385, 14–20

Geer RJ, Brennan MF (1993): Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 165, 68–73

Gervais DA, Fernandez-del Castillo C, O'Neill MJ, Hahn PF, Mueller PR (2001): Complications after pancreatoduodenectomy: imaging and imaging-guided interventional procedures. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 21, 673–690

Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP (2007): Biology and management of pancreatic cancer. *Gut* 56, 1134–1152

Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, Halloran C, Psarelli EE, Rawcliffe CL, Sripadam R, Mukherjee S, Wadsley J, Al-Mukhtar A, et al. (2020): ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant Gemcitabine plus Capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 38, 4505–4505

Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS (2014): A meta-analysis of randomized trials: Immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage* 47, 307–314

Gong J, Cho M, Fakhri M (2017): Chemotherapy in patients with hepatobiliary cancers and abnormal hepatic function. *J Gastrointest Oncol*, 8, 314–323

Gouma DJ, van Geenen R, van Gulik TM, de Wit LT, Obertop H (1999): Surgical palliative treatment in bilio-pancreatic malignancy. *Ann Oncol* 10, 269–272

Gouma DJ, Busch ORC, van Gulik TM (2006): Pancreatic carcinoma: Palliative surgical and endoscopic treatment. *HPB* 8, 369–376

Greer JB, Brand RE (2007): Screening for pancreatic cancer: Current evidence and future directions. *Gastroenterol Hepatol* 3, 929–938

Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP (2002): Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg* 19, 138–146

Hänninen EL, Ricke J, Amthauer H, Röttgen R, Böhmig M, Langrehr J, Pech M, Denecke T, Rosewicz S, Felix R (2005): Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer. *Acta Radiol* 46, 117–125

Hidalgo M (2012): New insights into pancreatic cancer biology. *Ann Oncol* 23, 135–138

Ho CK, Kleeff J, Friess H, Büchler MW (2005): Complications of pancreatic surgery. *HPB* 7, 99–108

Hodul P, Creech S, Pickleman J, Aranha GV (2003): The effect of preoperative biliary stenting on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 186, 420–425

Humphris JL, Chang DK, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Jones MD, Colvin EK, Nagrial A, Chin VT, Chantrill LA, et al. (2012): The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 23, 1713–1722

Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, Diener MK (2016): Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD006053

Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M (2005): Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92, 2076–2083

Ilic M, Ilic I (2016): Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 22, 9694–9705

Jäger R, Weigel R, Forthuber B, Ganswindt U (2019): Integrating radiation oncology into the management of pancreatic cancer. *Eur Surg* 51, 139–145

Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM (2005): Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 92, 356–361

Karapanos K, Nomikos IN (2011): Current surgical aspects of palliative treatment for unresectable pancreatic cancer. *Cancers* 3, 636–651

Karlson BM, Ekblom A, Lindgren PG, Källskog V, Rastad J (1999): Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: Prospective cohort analysis. *Radiology* 213, 107–111

Keck T, Makowiec F, Adam U, Hopt UT (2007): Does hospital volume have influence on the results of pancreatic surgery? *Zentralbl Chir* 132, 26–31

Keim V, Klar E, Poll M, Schoenberg MH (2009): Der pankreasoperierte Patient. *Dtsch Arztebl Int* 106, 789–794

Kelly DM, Benjamin IS (1995): Pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 6, 19–28

Keutgen XM, Nilubol N, Kebebew E (2016): Malignant-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: A survival analysis. *Surgery* 159, 1382–1389

Khalid S, Khalid A, Clark BA, Haddad A, Spiro TP, Daw H (2018): Dosage adjustments for chemotherapy and targeted therapies in colorectal and pancreatic cancer patients with hepatic impairment. *Cureus* 10, e2798

Kim HW, Lee J-C, Lee J, Kim JW, Kim J, Hwang J-H (2017): Early versus delayed initiation of adjuvant treatment for pancreatic cancer. *PLoS One* 12, e0173960

Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS (2012): New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19, 548–456

Kleger A (2014): Pharmakotherapie beim Pankreaskarzinom: Ein aktueller Über- und Ausblick. *Arzneim Ther* 32, 274–282

Kleger A, Perkhofer L, Seufferlein T (2014): Smarter drugs emerging in pancreatic cancer therapy. *Ann Oncol* 25, 1260–1270

Kleespies A (2007): Klinische Anastomosenprobleme in der Pankreaschirurgie. *Viszeralchirurgie* 42, 306–316

Kozuschek W, Reith HB, Waleczek H, Haarmann W, Edelmann M, Sonntag D (1994): A comparison of long term results of the standard Whipple procedure and the pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 178, 443–453





Krempien R, Muentner MW, Harms W, Debus J (2006): Neoadjuvant chemoradiation in patients with pancreatic adenocarcinoma. *HPB* 8, 22–28

Kuhlmann KFD, de Castro SMM, Wesseling JG, ten Kate FJW, Offerhaus GJA, Busch ORC, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ (2004): Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: Actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 40, 549–558

Lee ES, Lee JM (2014): Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol* 20, 7864–7877

Lee SH, Chang PH, Chen PT, Lu CH, Hung YS, Tsang NM, Hung CY, Chen JS, Hsu HC, Chen YY, et al. (2019): Association of time interval between cancer diagnosis and initiation of palliative chemotherapy with overall survival in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Med* 8, 3471–3478

Leitlinie Pankreaskarzinom: siehe DGVS 2013

Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM (2007): Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 67, 1030–1037

Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, Pitt HA, Yeo CJ (1999): Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 230, 322–330

Lima SLA de, Bustamante FAC, Moura EGH de, Bernardo WM, Artifon EL de A, Chaves DM, Franzini TAP, Junior CKF (2015): Endoscopic palliative treatment versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hepatobiliary Pancreat Dis* 5, 35-46

Lowenfels AB, Maisonneuve P (2004): Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 34, 238–244

Machado NO (2012): Pancreatic fistula after pancreatectomy: definitions, risk factors, preventive measures, and management-review. *Int J Surg Oncol* 2012, 602478

Mann O, Strate T, Schneider C, Yekebas EF, Izbicki JR (2006): Surgery for advanced and metastatic pancreatic cancer: Current state and perspectives. *Anticancer Res* 26, 681–686

Maosheng D, Ohtsuka T, Ohuchida J, Inoue K, Yokohata K, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M (2001): Surgical bypass versus metallic stent for unresectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8, 367–373

Maringhini A, Ciambra M, Raimondo M, Baccelliere P, Grasso R, Dardanoni G, Lanzarone F, Cottone M, Sciarrino E, Pagliaro L (1993): Clinical presentation and ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 8, 146–150

Martín AM, Hidalgo M, Alvarez R, Arrazubi V, Martínez-Galán J, Salgado M, Macarulla T, Carrato A (2018): From first line to sequential treatment in the management of metastatic pancreatic cancer. *J Cancer* 9, 1978-1988

Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, et al. (2001): Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 96, 417–423

Mirkin KA, Greenleaf EK, Hollenbeak CS, Wong J (2016): Time to the initiation of adjuvant chemotherapy does not impact survival in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer* 122, 2979–2987

Moole H, Jaeger A, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Bechtold ML, Puli SR (2017): Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review. *Med J Armed Forces India* 73, 42-48

Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, et al. (2007): Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25, 1960-1966

Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, Sasaki H, Sueda T (2013): Early initiation of adjuvant chemotherapy improves survival of patients with pancreatic carcinoma after surgical resection. *Cancer Chemother Pharmacol* 71, 419–429

Neoptolemos JP (2003): Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. *Ann Oncol* 14, 675–692

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, et al. (2004): A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350, 1200–1210

Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, et al. (2017): Comparison of adjuvant Gemcitabine and Capecitabine with Gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 389, 1011–1024

Newman EA, Simeone DM, Mulholland MW (2006): Adjuvant treatment strategies for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 10, 916–926

Noventa S, Cherri S, Zaniboni A (2020): Chemotherapy in advanced pancreatic cancer with hyperbilirubinemia. *Dig Med Res* 3, 18

Nuzzo G, Clemente G, Cadeddu F, Giovannini I (2004): Palliation of unresectable periampullary neoplasms: „surgical“ versus „non-surgical“ approach. *Hepatogastroenterology* 51, 1282–1285

Oberstein PE, Olive KP (2013): Pancreatic cancer: Why is it so hard to treat? *Therap Adv Gastroenterol* 6, 321–337

Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, et al. (2007): Adjuvant chemotherapy with Gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 297, 267–277

Prachayakul V, Aswakul P (2015): Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage as an alternative to percutaneous drainage and surgical bypass. *World J Gastrointest Endosc* 7, 37–44

Pu LZCT, Singh R, Loong CK, de Moura EGH (2016): Malignant Biliary Obstruction: Evidence for best practice. *Gastroenterol Res Pract* 2016, 3296801

Raikar GV, Melin MM, Ress A, Lettieri SZ, Poterucha JJ, Nagorney DM, Donohue JH (1996): Cost-effective analysis of surgical palliation versus endoscopic stenting in the management of unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 3, 470–475

Raymond E, Boige V, Faivre S, Sanderink GJ, Rixe O, Vernillet L, Jacques C, Gatineau M, Ducreux M, Armand JP (2002): Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of Irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. *J Clin Oncol* 20, 4303–4312

Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M (2003): Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 27, 324–329

Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran KW, Wermke W (2002): Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography. *Scand J Gastroenterol* 37, 1313–1320

Riediger H, Makowiec F, Schareck WD, Hopt UT, Adam U (2003): Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy is strongly related to other postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 7, 758–765

RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe; Berlin 2019

Roque J, Ho SH, Goh KL (2015): Preoperative drainage for malignant biliary strictures: Is it time for self-expanding metallic stents? *Clin Endosc* 48, 8–14

Russell RC (1999): Palliation of pain and jaundice: An overview. *Ann Oncol* 10, 165–169

Saif MW (2013): Advancements in the management of pancreatic cancer 2013. *J Pancreas* 14, 112–118

Santagati A, Ceci V, Donatelli G, Pasqualini MJ, Silvestri F, Pitasi F, Sportelli G, Fiocca F (2003): Palliative treatment for malignant jaundice: Endoscopic vs surgical approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 7, 175–180

Schachter PP, Avni Y, Shimonov M, Gvirtz G, Rosen A, Czerniak A (2000): The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on the management of pancreatic cancer. *Arch Surg* 135, 1303–1307

Schmidt C, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, Baumgardner JA, Cummins OW, Jacobson LW, Broadie TA, et al. (2004): Pancreaticoduodenectomy: A 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg* 139, 718–727

Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W (2016): Symptoms of pancreatic cancer in primary care: A systematic review. *Pancreas* 45, 814–818

Scott EN, Garcea G, Doucas H, Steward WP, Dennison AR, Berry DP (2009): Surgical bypass vs. endoscopic stenting for pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB* 11, 118–124

Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, Friess H, Büchler MW (2005): Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 92, 547–556

Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group (2012): Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23, vii33–vii40

Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D (1988): Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 75, 1166–1168

Shibata T, Ebata T, Fujita K, Shimokata T, Maeda O, Mitsuma A, Sasaki Y, Nagino M, Ando Y (2016): Optimal dose of Gemcitabine for the treatment of biliary tract or pancreatic cancer in patients with liver dysfunction. *Cancer Sci* 107, 168–172

Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Brown LM, Greenberg RS, Hayes RB, Swanson GM (1994): Cigarette smoking and pancreas cancer: A case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 86, 1510–1516

Singh S, Sachdev AK, Chaudhary A, Agarwal AK (2008): Palliative surgical bypass for unresectable periampullary carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 7, 308–312

Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB (1994): Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 344, 1655–1660

Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD (2000): Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: Results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 4, 567–579

Sonnenfeld T, Gabrielsson N, Granqvist S, Perbeck L (1986): Nonresectable malignant bile duct obstruction: Surgical bypass or endoprosthesis? *Acta Chir Scand* 152, 297-300

Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S (1997): Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 21, 195–200

Strobel O, Brangs S, Hinz U, Pausch T, Schneider L, Fritz S, Büchler M, Hackert T (2014): Die Chylusfistel ist eine relevante Komplikation nach Pankreaschirurgie und beeinflusst das perioperative Outcome, jedoch nicht die Langzeitergebnisse. *Z Gastroenterol* 52, KC108

Sunpaweravong S, Ovartharnporn B, Khow-ean U, Soontrapornchai P, Charoonratana V (2005): Endoscopic stenting versus surgical bypass in advanced malignant distal bile duct obstruction: Cost-effectiveness analysis. *Asian J Surg* 28, 262–265

Tani M, Terasawa H, Kawai M, Ina S, Hirono S, Uchiyama K, Yamaue H (2006): Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Results of a prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 243, 316–320

Taylor MC, McLeod RS, Langer B (2000): Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: A meta-analysis. *Liver Transplant* 6, 302–308

Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G, Ghezzi L, Familiari L, Giardullo N, Mutignani M, et al. (2010): Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: A prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 105, 1753–1761

Tran KTC, Smeenk HG, van Eijck CHJ, Kazemier G, Hop WC, Greve JWG, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel H (2004): Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: A prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 240, 738–745

Tummala P, Junaidi O, Agarwal B (2011): Imaging of pancreatic cancer: An overview. *J Gastrointest Oncol* 2, 168–174

Van den Bosch RP, van der Schelling GP, Klinkenbijl JH, Mulder PG, van Blankenstein M, Jeekel J (1994): Guidelines for the application of surgery and endoprotheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. *Ann Surg* 219, 18-24

Van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJGM, Gerritsen JJGM, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IHJT, et al. (2010): Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 362, 129–137

Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TCK, Wong RCK, Ferrari AP, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, et al. (2002): Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 56, 652–656

Van Heek NT, De Castro SMM, van Eijck CHJ, van Geenen RCI, Hesselink EJ, Breslau PJ, Tran TCK, Kazemier G, Visser MRM, Busch ORC, et al. (2003): The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: A prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 238, 894–905

Vogel A, Kullmann F, Kunzmann V, Al-Batran SE, Oettle H, Plentz R, Siveke J, Springfield C, Riess H (2015): Patients with advanced pancreatic cancer and hyperbilirubinaemia: Review and german expert opinion on treatment with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *Oncol Res Treat* 38, 596–603

Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, Teefey SA, Linehan DC, Soper NJ, Eagon CJ, Strasberg SM (2002): Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg* 235, 1–7

Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, et al. (2013): Increased survival in pancreatic cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 369, 1691–1703

Wagner M, Egger B, Kulli C, Redaelli CA, Krähenbühl L, Seiler CA, Büchler MW (2000): Stent or surgical bypass as palliative therapy in obstructive jaundice. *Swiss Surg* 6, 283–288

Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW (2004): Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 91, 586–594

Watanapa P, Williamson RC (1992): Surgical palliation for pancreatic cancer: Developments during the past two decades. *Br J Surg* 79, 8–20

Welzel TM, Vick C, Reiser M, Göke B (2003): Pankreaskarzinom: Präzisierung der Diagnostik zur weiteren Therapieplanung. *Chir* 74, 171–182

Wenger FA, Peter F, Zieren J, Steiert A, Jacobi CA, Müller JM (2000): Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas. *Dig Surg* 17, 29–35

Weston BR, Ross WA, Wolff RA, Evans D, Lee JE, Wang X, Xiao L, Lee JH (2008): Rate of bilirubin regression after stenting in malignant biliary obstruction for the initiation of chemotherapy: How soon should we repeat endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *Cancer* 112, 2417–2423

White RJ, Hasan S, Monga D, Finley G, Islam M, Schiffman S, Williams HK, Kulkarni A, Thakkar S, Kirichenko AV, et al. (2019): Time to adjuvant systemic therapy following pancreatic cancer resection and effect on outcome. *Pancreas* 48, 1086–1091

Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, Riley SA, Veitch P, Wilkinson ML, Williamson PR, et al. (2007): Risk factors for complication following ERCP: Results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 39, 793–801

Williamsson C, Wennerblom J, Tingstedt B, Jönsson C (2016): A wait-and-see strategy with subsequent self-expanding metal stent on demand is superior to prophylactic bypass surgery for unresectable periampullary cancer. *HPB* 18, 107–112

Wittekind C, Meyer H: *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*, 8. Auflage; Wiley-VCH, Weinheim 2017

Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin, LH (2002): TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 94, 2511–2516

Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, Hruban RH (2013): Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin* 63, 318–348

Wong J (2016): Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic adenocarcinoma. *World J Clin Oncol* 7, 1–8



Yachida S, Iacobuzio-Donahue CA (2009): The pathology and genetics of metastatic pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 133, 413-422

Yoon KW, Heo JS, Choi DW, Choi SH (2011): Factors affecting long-term survival after surgical resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Korean Surg Soc* 81, 394

ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten): siehe RKI 2019

## **Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. J. Gaedcke für die Überlassung des Promotionsthemas, der Bereitstellung des Datenmaterials, sowie für die gute Betreuung und Zusammenarbeit bedanken.

Ein weiterer Dank gilt der Abteilung für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen für die wertvolle Unterstützung bei den statistischen Auswertungen für diese Doktorarbeit.

Zuletzt möchte ich auch noch all denen danken, die zwar nicht namentlich erwähnt wurden, aber zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.