

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Tobias Keck

**Adjuvante Therapie beim Ampullenkarzinom des intestinalen oder pankreatobiliären
Subtyps nach Pankreatoduodenektomie - eine multizentrische Kohortenstudie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von
Kristina Ohrner
aus Hamburg

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Wellner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Dorn

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2021

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 24.02.2021

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhalt

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung..... | 5 |
| 1.1. Anatomie und Embryologie der Ampulla vateri..... | 5 |
| 1.2. Epidemiologie, Symptome und Diagnostik des Ampullenkarzinoms..... | 7 |
| 1.3. Therapie des Ampullenkarzinoms..... | 10 |
| 1.3.1. Operative Therapieoptionen..... | 10 |
| 1.3.2. Adjuvante Therapie des Ampullenkarzinoms | 12 |
| 1.4. Histologische Subtypen | 12 |
| 1.4.1. Intestinaler Subtyp | 13 |
| 1.4.2. Pankreatobiliärer Subtyp | 13 |
| 1.4.3. Vergleich der beiden Subtypen | 14 |
| 1.5. Weitere Prognosefaktoren des Ampullenkarzinoms | 15 |
| 1.6. Zielsetzung..... | 16 |
| 2. Material und Methoden..... | 17 |
| 2.1. Studienmodell und Datenerhebung..... | 17 |
| 2.2. Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum | 17 |
| 2.3. Auswertung und Statistik | 17 |
| 2.4. Patientenbezogene Parameter | 18 |
| 2.4.1. Basisparameter | 18 |
| 2.4.2. Operative Kriterien..... | 18 |
| 2.4.3. Histopathologische Kriterien..... | 18 |
| 2.5. Definitionen der Parameter | 19 |
| 3. Ergebnisse | 23 |
| 3.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs..... | 23 |
| 3.2. Vergleich der Basisparameter bei Patienten mit intestinalem vs. pankreatobiliärem/gemischtem Subtyp | 23 |
| 3.3. Adjuvante Therapieregime bei AMPAC..... | 27 |
| 3.4. Überlebensanalyse in der gesamten Kohorte..... | 27 |
| 3.5. Überlebensanalyse pankreatobiliärer/gemischter Subtyp | 30 |
| 3.6. Überlebensanalyse intestinaler Subtyp | 34 |
| 4. Diskussion..... | 37 |
| 5. Zusammenfassung..... | 46 |
| 6. Publikationen im Rahmen der Doktorarbeit | 47 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 48 |
| 8. Abkürzungsverzeichnis..... | 53 |

| | |
|---|----|
| 9. Tabellen-, Abbildungs- und Grafikverzeichnisse | 54 |
| 8.1. Tabellen | 54 |
| 8.2. Abbildungen | 54 |
| 8.3. Grafiken | 54 |
| 10. Anhänge | 55 |
| 11. Danksagungen | 56 |
| 12. Lebenslauf | 57 |

1. Einleitung

1.1. Anatomie und Embryologie der Ampulla vateri

Die Ampulla vateri (Ampulla hepatopancreatica) ist eine makroskopisch lokal begrenzte, aber morphologisch komplexe Region des Verdauungstraktes.

Sie bildet sich aus Anteilen des distalen Gallengangs und des Ductus pancreaticus sowie einem kleinen Anteil duodenaler Mucosa [1]. In der Regel vereinigen sich der Ductus pancreaticus und der Ductus choledochus zu einem gemeinsamen Ausführungsgang, der sich zur ampullären Struktur formiert und über die Papilla vateri in den Dünndarm mündet [2](Abbildung 1).

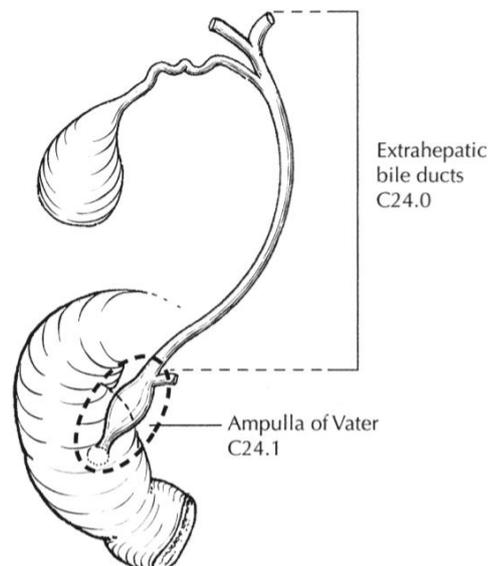


Abbildung 1: Anatomie der Ampulla vateri. Quelle: Edge SB, American Joint Committee on Cancer, editors. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010

Um diese komplexe ampulläre Region zu verstehen, folgt zunächst ein Exkurs in die Embryologie.

Das Duodenum wird durch den kaudalen Anteil des Vorderdarms und den kranialen Anteil des Mitteldarms gebildet. Der Gallengang, das Pankreas und die Ampulla vateri bilden sich aus Anteilen des Vorderdarms kurz oberhalb der Verbindung mit dem Mitteldarm. Am Ende der vierten Schwangerschaftswoche entspringt die dorsale Pankreasknospe vom dorsalen

duodenalen Divertikel. Gleichzeitig differenziert sich das ventrale duodenale Divertikel in primitive Leberstränge, den Gallengang und die ventrale Pankreasknospe. Später rotiert die ventrale Pankreasknospe, um sich mit der dorsalen Pankreasknospe zu vereinigen und daraufhin den unteren Teil des Pankreaskopfes mit dem Processus uncinatus zu bilden. Der dorsale Pankreasgang vereinigt sich in diesem Zuge mit dem ventralen Pankreasgang, und somit bilden sie zusammen den Wirsung-Gang, der zusammen mit dem Ductus choledochus auf der Papilla duodeni major in das Duodenum mündet. Der proximale Teil des Ausführungsgangs des dorsalen Pankreas verliert meist seine eigene Mündung ins Duodenum. Bleibt jedoch die eigene Mündung als akzessorischer Santorini-Gang erhalten, führt dieser über die Papilla duodeni minor etwa 2 cm kranial der Papilla Vateri in den Zwölffingerdarm. Dies ist bei rund einem Drittel aller Menschen der Fall. Die Vereinigung des Ductus pancreaticus major und des Ductus choledochus bildet die Ampulla Vateri. Die Ampulla bildet sich nur, wenn sich kein Septum zwischen dem distalen Pankreas- und dem Gallengang bis zur Papilla Vateri formiert. Daher existiert bei nahezu zwei Dritteln aller Patienten keine reguläre Ampulla Vateri. Das dorsale Mesenterium des Duodenums resorbiert sich in der weiteren embryonalen Entwicklung und wird durch avaskuläres Gewebe ersetzt. Diese Schicht wird im Zuge des Kocher-Manövers zur Freilegung der retropankreatischen und retroduodenalen Region eröffnet [3].

Mikroskopisch wird der duodenale Anteil der Ampulla Vateri von intestinaletem Epithel ausgekleidet. Im Bereich der Papilla Vateri zeigen sich typischerweise Übergangsstrukturen mit Foveola-ähnlicher Mucosa und vereinzelt Becherzellen. Die ampullären Gänge (Pankreasgang und distaler Gallengang) werden von pankreato-biliärem Epithel mit säulenförmigen Schleim-produzierenden Zellen ausgekleidet. Aufgrund dieser komplexen Verschmelzung unterschiedlicher histologischer Strukturen kann diese kleine Region eine Vielzahl heterogener Tumoren mit unterschiedlichen Wachstumsmustern und unterschiedlich histologischen Typen hervorbringen [4].

1.2. Epidemiologie, Symptome und Diagnostik des Ampullenkarzinoms



Abbildung 2: Makroskopische Ansicht eines Adenokarzinoms der Ampulla Vateri in Ausbreitung entlang der duodenalen Mucosa, Quelle: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization; 2010.

Das Ampullenkarzinom macht 0,5 % aller gastrointestinalen Erkrankungen aus, gewinnt jedoch aufgrund der steigenden Inzidenz seit 1973 um 0,9 % jährlich zunehmend an Bedeutung [2]. Mit einer Inzidenz von 0,4–0,7 Fällen auf 100.000 Männer und Frauen pro Jahr [2] nimmt dieser seltene und heterogene Tumor hinsichtlich der Häufigkeit aller malignen Tumorerkrankungen Platz 85 bei den Männern und Platz 101 bei den Frauen in den USA ein [5].

Neben dem duktalem Pankreaskarzinom, dem Duodenalkarzinom und dem distalen Gallengangskarzinom gehört das Ampullenkarzinom laut WHO-Klassifikation zu den periampullären Karzinomen [5]. Dabei stellt das duktales Pankreaskarzinom mit 50–70 % die häufigste maligne Neoplasie der periampullären Region dar, wohingegen das Ampullenkarzinom und das distale Cholangiokarzinom nur 10–20 % sowie das Duodenalkarzinom 3–7 % ausmachen [6]. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt bei 60–80 Jahren [5], und Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen [2]. Zusätzlich existieren ethnische Unterschiede: Beschrieben wird in der Literatur eine höhere Inzidenz der Erkrankung für Menschen kaukasischer gegenüber afrikanischer Herkunft [2].

Obwohl der Großteil der Ampullary adenocarcinoma (AMPAC) sporadisch entsteht, gibt es verschiedene hereditäre Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für die Neubildung eines AMPAC einhergehen. Die stärkste Prädisposition besteht für die Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP). Patienten mit dieser autosomal-dominanten Erkrankung entwickeln häufig duodenale Adenome und haben damit ein 100–200 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines periampullären Karzinoms. Es besteht somit eine Prävalenz von 3–12 % für die Entstehung eines AMPAC bei diesen Patienten [7].

Das Leitsymptom des Ampullenkarzinoms ist der schmerzlose Ikterus. Ca. 53 % aller Patienten mit AMPAC weisen dieses Symptom sowie eine entsprechende Erhöhung der Leberenzyme auf. In 30 % aller Fälle bestehen abdominelle Schmerzen. Gastrointestinale Blutungen treten mit einer Häufigkeit von 8 %, eine einhergehende Pankreatitis mit 2 % eher selten auf. Ein ebenso geringer Anteil aller AMPAC sind Zufallsbefunde (6 % der Fälle) [8]. Weitere mögliche Symptome sind Gewichtsverlust und Anämie durch okkulte gastrointestinale Blutungen. Das Courvoisier-Zeichen besteht selten [2, 7].

Das AMPAC breitet sich von der ampullären Mucosa über die Muskelfasern des Musculus sphincter oddi in die Tela submucosa des Duodenum und folgend in die Tunica muscularis propria aus, um danach in das darunter befindliche Pankreas oder das periduodenale Weichgewebe vorzudringen (Abbildung 2). Tumoren, die auf die Mucosa und den Sphincter oddi begrenzt sind, metastasieren meist nicht. Jedoch findet bei einer Tumorausbreitung auf die Tela submucosa bereits in 42 % der Fälle eine Metastasierung statt. Lymphogen metastasiert das AMPAC am häufigsten in die peripankreatischen Lymphknoten [5]. Im Gegensatz zum Pankreaskarzinom ist die lymphogene Metastasierung seltener. Bei 76 % aller Pankreaskarzinome besteht ein positiver Nodalstatus. Im Vergleich dazu sind beim Ampullenkarzinom nur 57 % der Patienten lymphogen metastasiert [9].

Embryologisch und anatomisch gesehen sollten die Ausbreitungsmuster für das Pankreaskarzinom, das distale Gallengangskarzinom und das Ampullenkarzinom gleich sein, da sie alle Derivate des distalen Vorderdarms sind. Im Gegensatz dazu ist zu erwarten, dass sich infraampulläre Duodenalkarzinome primär entlang der A. mesenterica sup. ausbreiten oder dem Ausbreitungsweg des Mitteldarms folgen. Da der Pankreaskopf entsprechend der embryologischen Entwicklung sowohl die lymphatische Drainierung über

den Weg des Vorder- und des Mitteldarms nutzt, sind lymphatische Metastasen beim Pankreaskopfkarzinom unberechenbarer und weitreichender [3].

Fernmetastasen des AMPAC finden sich in der Leber, dem Peritoneum, der Lunge und der Pleura [5]. Initial besteht bei nur etwa 10 % aller Patienten mit AMPAC eine Fernmetastasierung. Im Vergleich dazu sind beim Pankreaskarzinom ca. 40 % initial von einer Fernmetastasierung betroffen [10].

Zur Stadieneinteilung des AMPAC wird die Tumorklassifikation entsprechend der aktuellen Version des American Joint Committee on Cancer (AJCC) weitläufig verwendet [11].

Diagnostisch stehen bildgebende Standardverfahren wie die Computertomographie oder die Magnetresonanztomographie zur Verfügung. Ebenso sind endoskopische Verfahren wie die ERCP oder die Endosonographie möglich (Abbildung 3). Studien haben jedoch gezeigt, dass die Endosonographie die lokale Infiltrationstiefe am genauesten abbilden und das T-Stadium zur Tumorklassifikation somit präziser als mittels CT oder MRT festgestellt werden kann. Dennoch kann das Tumorstadium auch mit dieser diagnostischen Methode nur in 63–74 % richtig bestimmt werden. Die zutreffende Vorhersage lokaler Lymphknotenmetastasen ist mittels Endosonographie nur in 63–81 % möglich [12].

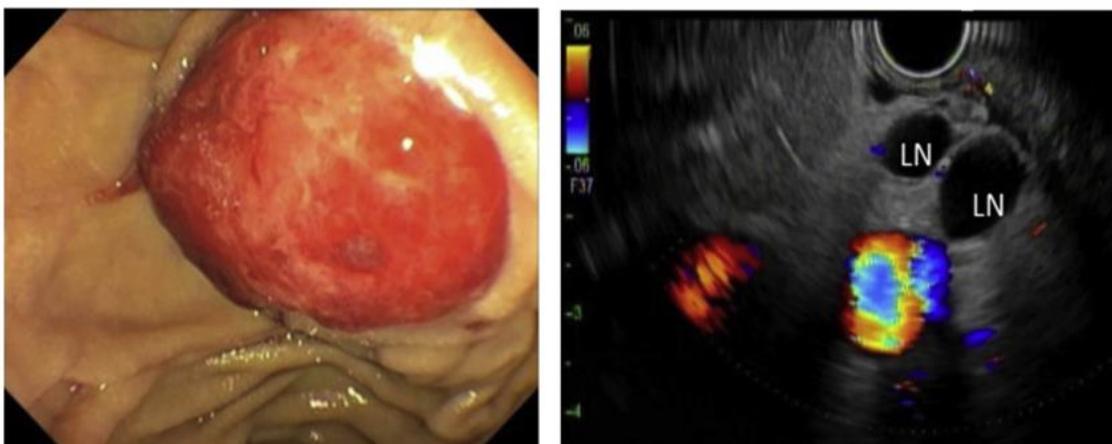


Abbildung 3: Diagnose eines Ampullenkarzinoms. Links: Endoskopischer Blick auf ein Ampullenkarzinom im Rahmen einer ERCP. Rechts: Endosonographische Darstellung zweier auffälliger Lymphknoten (LN). Quelle: Zheng-Pywell R, Reddy S. Ampullary Cancer. Surg Clin North Am. 2019;99:357–67

Zum Staging wird entsprechend des Standards ein CT des Thorax, des Abdomens und des Beckens empfohlen [8]. Aktuelle Studien haben den Vorteil eines zusätzlichen PET-CTs zur

Abgrenzung einer lokalen gegenüber einer metastasierten Erkrankungssituation bei periampullären Karzinomen gezeigt [12, 13].

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik ist die Abgrenzung von periampullären Karzinomen unterschiedlicher Lokalisationen insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Befunden nicht immer sicher möglich. Die definitive Diagnose eines AMPAC kann teilweise erst histologisch erfolgen.

1.3. Therapie des Ampullenkarzinoms

1.3.1. Operative Therapieoptionen

Nach derzeitigem Forschungsstand ist die onkologische Komplettresektion mittels partieller Pankreatoduodenektomie die einzig bekannte kurative Therapie des Ampullenkarzinoms [12]. Aufgrund der frühzeitigen klinischen Manifestation des Ampullenkarzinoms in Form eines obstruktiven Ikterus, wird die Erkrankung meist in einem frühen Tumorstadium mit Möglichkeit zur R0-Resektion erkannt [14]. Dies stellt einen großen Unterschied zum Pankreaskarzinom mit später klinischer Manifestation dar. Daher unterscheiden sich die kurativen Resektionsraten beim Pankreaskarzinom mit weniger als 10 % deutlich von denen des Ampullenkarzinoms mit ca. 50 % [15].

Es existieren zwei verschiedene Verfahren zur Durchführung einer partiellen Pankreatoduodenektomie. Zum einen findet die Operationstechnik nach Kausch-Whipple Anwendung. Hierbei werden neben dem Pankreaskopf und dem Duodenum auch die Gallenblase, der Ductus choledochus und das Magenantrum sowie die regionären Lymphknoten entfernt (Abbildung 4).

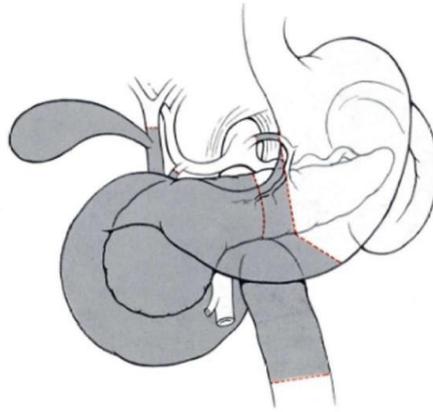


Abbildung 4: Resektionsgrenzen bei subtotaler Pankreaskopfresektion (Kausch-Whipple-Operation). Quelle: Breitner, Chirurgische Operationslehre, Band V [11a].

Zum anderen wird bei der Pyloruserhaltenden partiellen Duodenopankreatektomie (nach Traverso-Longmire) auf die Entfernung des distalen Magenabschnitts und des proximalen Anteils des Duodenums verzichtet. Zur Wiederherstellung der Magen-Darm-Passage und der Verdauung wird das verbleibende Pankreas mit dem Magen oder dem Jejunum anastomosiert, eine biliodigestive Anastomose geschaffen und Magen bzw. Duodenum mit dem Jejunum verbunden (Abbildung 5). Beide Verfahren gelten als vergleichbar effektiv in Bezug auf die Tumorkontrolle, solange die Resektionsränder tumorfrei sind [12].

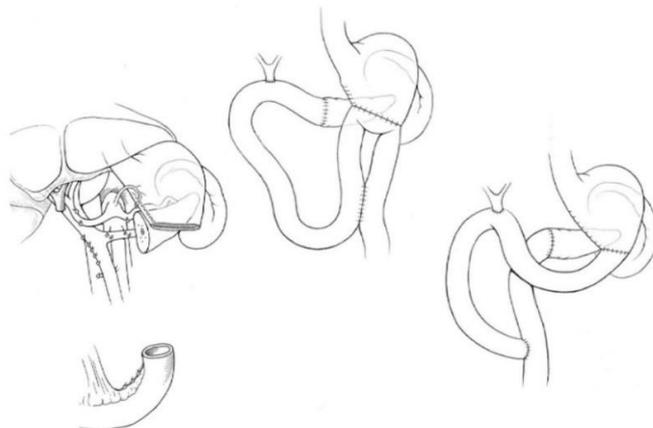


Abbildung 5: Varianten der Anastomosierung nach Duodenopankreatektomie (Mit der obersten Jejunumschlinge werden Pankreasanastomose (End-zu-End), Gallenwegsanastomose (End-zu-Seit) und Magen-anastomose (End-zu-Seit) ausgeführt). Quelle: Breitner, Chirurgische Operationslehre, Band V [11a].

1.3.2. Adjuvante Therapie des Ampullenkarzinoms

Es existieren derzeit unterschiedliche adjuvante Therapiekonzepte. Entsprechend des Therapieregimes beim Pankreaskarzinom findet die Gemcitabin-basierte Chemotherapie als Monotherapie [16] oder in Kombination mit z. B. Fluoruracil [17] in der klinischen Praxis beim AMPAC häufig Anwendung. Therapieschemata intestinaler Karzinome werden ebenso eingesetzt. Diese bestehen meist aus einer Kombination aus Fluoruracil (5-FU), Folsäure und einem Platin-haltigen Wirkstoff, wie z. B. Oxaliplatin [18]. Auch Capecitabine, ein Prodrug von 5-FU, zusammen mit Oxaliplatin ist eine mögliche Kombinationstherapie [19]. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie, die in verschiedenen Studien unterschiedliche Wirksamkeit gezeigt hat [20–22].

Aufgrund der niedrigen Inzidenz des Ampullenkarzinoms ist die Datenlage zur adjuvanten Therapie begrenzt. Die überwiegende Anzahl an Studien weist nur geringe Fallzahlen auf und wurde über lange Zeiträume durchgeführt. Die geringen Fallzahlen erschweren die Durchführung randomisierter Studien und die Entwicklung einheitlicher adjuvanter Therapiekonzepte.

1.4. Histologische Subtypen

Bei der großen Mehrheit invasiver Karzinome der Ampulla vateri handelt es sich um Adenokarzinome mit tubulärem Wachstumsmuster (85–95 %). Diese lassen sich in zwei Subtypen einteilen, den intestinalen und den pankreatobiliären Subtyp. Diese Einteilung wurde von Kimura et al. 1994 vorgenommen und findet heute einheitlich Anwendung [23]. Über die Häufigkeitsverteilung der beiden Subtypen existieren unterschiedliche Angaben in der Literatur. Einige Studien geben ein häufigeres Auftreten des pankreatobiliären Subtyps gegenüber dem intestinalen Subtyp an [12, 23], wohingegen andere Studien ein häufigeres Auftreten des intestinalen Subtyps zeigen [5, 17]. Eine kleine Anzahl von Karzinomen zeigt ein gemischt intestinales und pankreatobiliäres Wachstumsmuster. Die restlichen Karzinome, die nicht zu den tubulären Adenokarzinomen gezählt werden können, sind morphologische Varianten von Adenokarzinomen oder undifferenzierte, teils auch neuroendokrine Karzinome [5].

1.4.1. Intestinaler Subtyp

Der intestinale Subtyp entsteht aus der an die Ampulle angrenzenden duodenalen Mucosa und ähnelt morphologisch dem Adenokarzinom des Kolons [24]. Charakteristisch sind die einfachen oder siebförmigen tubulären Drüsen, die vorwiegend von Säulenepithel mit pseudostratifizierten ovalen oder ausgezogenen Nuclei mit Atypien ausgekleidet sind (Abbildung 6). In manchen Karzinomen ist das Säulenepithel mit Becherzellen vermischt. Paneth-Körnerzellen und endokrine Zellen sind selten. Häufig entsteht der intestinale Subtyp aus einem Adenom der Ampulla vateri. Diese Karzinome sind häufig kleiner und haben eine bessere Prognose als Karzinome, die nicht mit Adenomen assoziiert sind [5]. Immunhistochemisch exprimiert der intestinale Subtyp des Ampullenkarzinoms CK 20 und CDX2 [12].

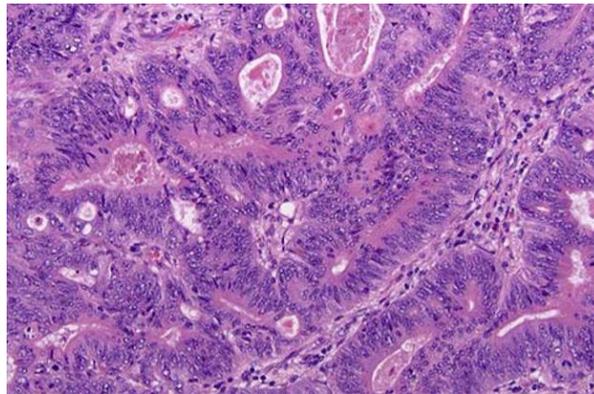


Abbildung 6: Histologisches Bild eines Ampullenkarzinoms vom intestinalen Subtyp. Quelle: Adsay V, Ohike N, Tajiri T, Kim GE, Krasinskas A, Balci S, et al. Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases. Am J Surg Pathol. 2012;36:1592–608.

1.4.2. Pankreatobiliärer Subtyp

Der pankreatobiliäre Subtyp des Ampullenkarzinoms geht aus den terminalen Abschnitten des Pankreas- oder Gallengangs hervor und ähnelt dementsprechend dem duktalem Pankreaskarzinom oder dem distalen Cholangiokarzinom. Charakteristisch sind hier einfache oder verzweigte Drüsen verbunden mit starker desmoplastischer Stromareaktion (Abbildung 7). Das Epithel besteht aus kuboidalen oder kolumnaren Zellen, meist ohne nukleäre Pseudostratifizierung. Die Zellkerne sind runder im Vergleich zum intestinalen

Subtyp. Generell gilt, dass im Vergleich zum intestinalen Subtyp mehr zytologische Atypien und mehr Mitosen das Zellbild beim pankreatobiliären Subtyp prägen. In weniger differenzierten Tumoren lassen sich kleine solide Cluster neoplastischer Zellen darstellen. Gelegentlich entsteht der pankreatobiliäre Subtyp des ampullären Adenokarzinoms in Verbindung mit einem Ampullenadenom vom intestinalen Subtyp oder einer non-invasiven papillären Neoplasie [5]. Immunhistochemische Marker sind beim pankreatobiliären Subtyp MUC1 und MUC5a sowie CK17. Dagegen zeigt dieser Subtyp im Vergleich zum intestinalen Subtyp keine Expression von CDX2 [12].

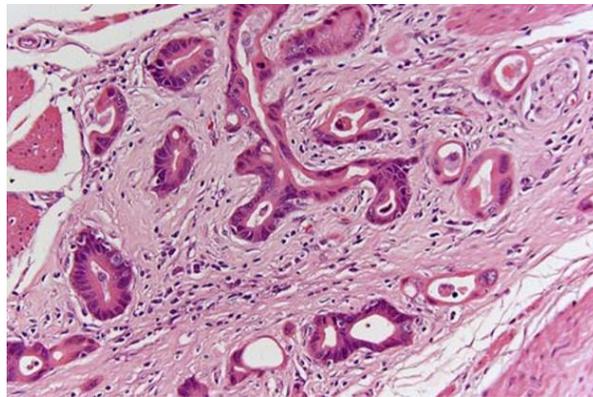


Abbildung 7: Histologisches Bild eines Ampullenkarzinoms vom pankreatobiliären Subtyp. Quelle: Adsay V, Ohike N, Tajiri T, Kim GE, Krasinskas A, Balci S, et al. Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases. Am J Surg Pathol. 2012;36:1592–608.

1.4.3. Vergleich der beiden Subtypen

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der intestinale Subtyp des Ampullenkarzinoms mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben als der pankreatobiliäre Subtyp einhergeht [1, 25–27]. Ursächlich hierfür ist das deutlich aggressivere Tumorstadium des pankreatobiliären gegenüber dem intestinalen Subtyp, das meist mit einer schneller fortschreitenden Tumorausbreitung und lokalen sowie Fernmetastasierung einhergeht. Somit stellt der histologische Subtyp des Ampullenkarzinoms einen wichtigen prognostischen Faktor dar [12]. Aufgrund der unterschiedlichen Tumorbilogie liegt die Vermutung nahe, dass auch das Ansprechen auf unterschiedliche adjuvante

Therapieregime vom histologischen Subtyp abhängen könnte. Die Einteilung nach der primären Tumorlokalisation sollte also beim therapeutischen Vorgehen überdacht werden.

Die Autoren Chandrasegaram et al. legen beispielsweise eine Einteilung aller periampullären Karzinome nach ihrem histologischen Subtyp nahe, um sie entsprechend ihrer Unterschiede hinsichtlich Histologie, Molekularbiologie und Tumorverhalten spezifisch zu behandeln. Demnach wird die Bildung einer Subgruppe unter den periampullären Karzinomen, bestehend aus dem Duodenalkarzinom und dem intestinalen Subtyp des Ampullenkarzinoms vorgeschlagen, da diese aufgrund ihres gleichen Ursprungs intestinalen Epithels eine logische klinische und therapeutische Einheit bilden und auf die adjuvante Therapie mittels 5-FU-basierter Chemotherapieregime gleichermaßen gut ansprechen [18].

1.5. Weitere Prognosefaktoren des Ampullenkarzinoms

Neben dem histologischen Subtyp existieren weitere prognostische Faktoren für das Ampullenkarzinom. Einer der wichtigsten Faktoren ist die Lymphknotenmetastasierung [28, 29]. Die 5-Jahresüberlebensrate bei fehlender Lymphknotenmetastasierung liegt bei 60–70 Monaten, wohingegen diese bei positivem Nodalstatus in einer Studie nur 28–30 Monate betrug [12]. Weitere wichtige Marker sind die Infiltrationstiefe, der Differenzierungsgrad sowie die Tumorgröße [8, 30]. Das Tumorstadium gilt ebenfalls als prognostischer Marker [2, 31]. Daneben haben verschiedene Studien die Perineuralscheideninvasion sowie die lymphovaskuläre Infiltration als negative prognostische Marker aufgezeigt [5, 31]. Zudem gelten Karzinome, die auf dem Boden eines Adenoms entstehen, als prognostisch günstiger, da sie oft früher entdeckt werden [2]. Ebenso entscheidend sind tumorfreie Resektionsgrenzen für die Prognose des Patienten [32]. Des Weiteren wird eine erhöhte Expression des Tumormarkers CEA als unabhängiger negativer Prognosefaktor für eine Rezidivbildung des Ampullenkarzinoms beschrieben [28].

1.6. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie ist die Ermittlung prognostischer Faktoren im Falle einer Erkrankung an einem Ampullenkarzinom sowie die Untersuchung des Einflusses einer adjuvanten Therapie auf das Gesamtüberleben beim Ampullenkarzinom anhand einer großen multizentrischen Kohortenanalyse.

2. Material und Methoden

2.1. Studienmodell und Datenerhebung

Die vorliegende Studie ist als retrospektive klinische Kohortenanalyse angelegt. Sie basiert auf Patientendaten aus prospektiven Registerdatenbanken, die aus fünf tertiären Zentren für Pankreaschirurgie stammen. Eingeschlossen wurden Patienten, die bei Ampullenkarzinom eine Pankreatoduodenektomie erhalten haben. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Lübeck geprüft und erhielt ein positives Ethikvotum zur retrospektiven Datenauswertung (Aktenzeichen 18-273A vom 02.10.2018). Bei den beteiligten Schwerpunktzentren für Pankreaschirurgie handelt es sich um das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, das Humanitas Research Hospital Mailand in Italien, das Universitätsklinikum Mannheim, das Universitätsklinikum Dresden und das Universitätsklinikum Rostock. Im Durchschnitt werden pro Jahr in jedem Zentrum 50–70 Pankreatoduodenektomien durchgeführt, davon 10–20 bei AMPAC.

2.2. Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum

Für die Studie wurden die Daten von 214 Patienten mit AMPAC über einen Zeitraum von 1996 bis 2017 verwendet. Inkludiert wurden Patienten, bei denen ein AMPAC diagnostiziert und eine Pankreatoduodenektomie durchgeführt wurde. Für jeden Patientenfall wurden klinische Basisparameter erhoben, welche im weiteren Verlauf erörtert werden.

2.3. Auswertung und Statistik

Die Datenanalyse erfolgte mithilfe der statistischen Software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Kontinuierliche und kategoriale Variablen wurden durch den Median/Streuung und absolute bzw. relative Häufigkeiten angegeben. Als statistische Testmethode wurden der Chi-Quadrat-Test, U-Test und Logrank-Test verwendet. Die Überlebenszeitanalyse wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode und dem Cox-

Proportional-Hazards-Modell durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde beim üblichen Wert $p < 0.050$ festgelegt. Alle aufgeführten Konfidenzintervalle (KI) sind 95 % Konfidenzintervalle.

2.4. Patientenbezogene Parameter

Die folgenden Parameter wurden dem vorliegenden Datensatz entnommen bzw. zur weiteren statistischen Auswertung berechnet.

Sie dienen zur Charakterisierung des Patientenkollektivs und Beschreibung etwaiger begleitender präoperativ diagnostizierter klinischer Umstände und Faktoren sowie klinischer Verläufe im Rahmen der Therapie.

2.4.1. Basisparameter

- Geschlecht
- Alter bei Operation
- BMI
- ASA-Score
- Präoperativer Ikterus
- Präoperative Schmerzen
- Präoperativer Diabetes mellitus
- Präoperativ gemessener Serum-Spiegel für den Tumormarker CEA
- Präoperativ gemessener Serum-Spiegel für den Tumormarker CA 19-9
- Adjuvante Therapie

2.4.2. Operative Kriterien

- Operationsmethode
- Portalvenenresektion
- Operationszeit

2.4.3. Histopathologische Kriterien

- T-Stadium

- N-Stadium
- M-Stadium
- Grading nach Broders
- R-Status
- Tumorgröße in mm
- Histologischer Subtyp

2.5. Definitionen der Parameter

- Geschlecht: Geschlecht des Patienten (männlich oder weiblich)
- Alter: Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation
- BMI: *Body Mass Index*, der Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch Körpergröße in Metern zum Quadrat
- ASA-Score: American Society of anesthesiologists score, flächendeckend angewandte Kategorisierung des präoperativen Status von Patienten hinsichtlich des körperlichen Allgemeinzustandes und Begleiterkrankungen auf einer Skala von 1 (gesund) bis 6 (hirntot). Die Einteilung erfolgt durch den behandelnden Anästhesisten
- Präoperativer Ikterus: klinische Gelbfärbung von Skleren und Haut durch Cholestase
- Präoperative Schmerzen: vor Operation bestehende Schmerzen im Bauchraum
- Präoperativer Diabetes mellitus: Diabetes mellitus Typ 1 (insulinpflichtig) und Diabetes mellitus Typ 2 (nicht insulinabhängig) werden nicht differenziert
- Tumormarker CEA präoperativ: Carcinoembryonales Antigen, präoperativ aus dem Patientenserum bestimmt. Er dient zur Stadiums- und Verlaufskontrolle während der Therapie und Nachsorge u. a. beim Kolon- und Pankreaskarzinom. Der Referenzbereich liegt unter 5 ng/ml
- Tumormarker CA 19-9 präoperativ: Carbohydrate-Antigen 19-9, präoperativ aus dem Patientenserum bestimmt. Eine Erhöhung kann auf das Vorliegen eines gastrointestinalen Tumors hinweisen und ist u. a. beim Pankreas-, Magen- und Gallengangskarzinom erhöht. Der Referenzbereich liegt unter 40 IU/ml

- Adjuvante Therapie: Therapie, die im Anschluss an die operative Therapie erfolgt. Hier adjuvante Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie bzw. Radiochemotherapie
- Operationsmethode: partielle Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple vs. Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPPD) vs. totale Pankreatektomie (TPE)
- Portalvenenresektion: Resektion der Vena portae bei Tumorinfiltration im Rahmen der partiellen Pankreatoduodenektomie bzw. der totalen Pankreatektomie
- Operationszeit: Zeitspanne in Minuten zwischen dem ersten Operationsschnitt und der abschließenden Hautnaht

- TNM-Klassifikation (nach AJCC 7th Edition 2010):

| DEFINITIONS OF TNM | | | |
|---|--|-------|----|
| Primary Tumor (T) | | | |
| TX | Primary tumor cannot be assessed | | |
| T0 | No evidence of primary tumor | | |
| Tis | Carcinoma in situ | | |
| T1 | Tumor limited to ampulla of Vater or sphincter of Oddi | | |
| T2 | Tumor invades duodenal wall | | |
| T3 | Tumor invades pancreas | | |
| T4 | Tumor invades peripancreatic soft tissues or other adjacent organs or structures other than pancreas | | |
| Regional Lymph Nodes (N) | | | |
| NX | Regional lymph nodes cannot be assessed | | |
| N0 | No regional lymph node metastasis | | |
| N1 | Regional lymph node metastasis | | |
| Distant Metastasis (M) | | | |
| M0 | No distant metastasis | | |
| M1 | Distant metastasis | | |
| ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS | | | |
| Stage 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stage IA | T1 | N0 | M0 |
| Stage IB | T2 | N0 | M0 |
| Stage IIA | T3 | N0 | M0 |
| Stage IIB | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| Stage III | T4 | Any N | M0 |
| Stage IV | Any T | Any N | M1 |

Abbildung 8: TNM-Klassifikation. Quelle: Edge SB, American Joint Committee on Cancer, editors. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010

Für die vorliegende Arbeit und der daraus entstandenen Publikation wurde die TNM-Klassifikation von 2010 (AJCC 7th Edition) für Adenokarzinome der Ampulla vateri verwendet. Seit dem 01.01.2018 erfolgt die Klassifikation nach der überarbeiteten TNM-Klassifikation (AJCC 8th Edition).

- Grading: Numerische Einteilung eines Tumors entsprechend des Differenzierungsgrades der bestehenden Tumorzellen nach AC Broders[33].

HISTOLOGIC GRADE (G)

Grade is reported in registry systems by the grade value. A two-grade, three-grade, or four-grade system may be used. If a grading system is not specified, generally the following system is used:

| | |
|----|---------------------------|
| GX | Grade cannot be assessed |
| G1 | Well differentiated |
| G2 | Moderately differentiated |
| G3 | Poorly differentiated |
| G4 | Undifferentiated |

Abbildung 9: Grading nach AC Broders. Quelle: Edge SB, American Joint Committee on Cancer, editors. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010

- R-Status: R1, falls Tumorzellen < 1 mm vom Resektionsrand entfernt
- Tumorgroße: Tumorgroße in mm
- Histologischer Subtyp: Unterscheidung zwischen intestinalem vs. pankreatobiliärem/ gemischtem Subtyp

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden 214 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Daten des Patientenkollektivs stammen aus fünf Schwerpunktzentren für Pankreaschirurgie. Im Rahmen der Erkrankung erhielten die Patienten eine Pankreatoduodenektomie. Das mediane Follow-Up betrug 60 Monate.

Zum Zeitpunkt der Operation waren die Patienten im Median 68,5 Jahre alt mit einer Spannweite von 21 bis 96 Jahren. Der mediane präoperative Serum-CEA-Wert betrug 1,9 ng/ml (Range 0,00 -224,6 ng/ml) und der des präoperativen Serum-CA 19-9 34,75 IU/ml (Range 0,00-98726,0 IU/ml).

3.2. Vergleich der Basisparameter bei Patienten mit intestinalem vs. pankreatobiliärem/gemischtem Subtyp

Von insgesamt 214 Patienten lag bei 74 Patienten (34,6 %) ein intestinaler und bei 140 Patienten (65,4 %) ein pankreatobiliärer oder gemischter Subtyp vor. Dabei waren vom intestinalen Subtyp 28 Frauen (37,8 %) und 46 Männer (62,2 %) betroffen, während es beim pankreatobiliären/gemischten Subtyp 53 Frauen (37,9 %) und 87 Männer (62,1 %) waren. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subtypen ergaben sich für die Parameter präoperativ diagnostizierter Diabetes mellitus, den präoperativ bestimmten Tumormarker CA 19-9 sowie das Tumorstadium, die Lymphknotenmetastasierung und das Grading.

Im Einzelnen wurde bei 19 (25,7 %) der an AMPAC erkrankten Patienten mit intestinalem Subtyp ein Diabetes mellitus präoperativ diagnostiziert, wohingegen dies bei der Gruppe mit pb/m Subtyp lediglich 12 Patienten (8,6 %) waren. Somit ist das Auftreten eines Diabetes mellitus bei einem AMPAC mit intestinalem Subtyp signifikant häufiger als bei pb/m Subtyp ($p=0,002$).

Anders stellt sich dies beim Tumormarker CA 19-9 dar. 21 (31,3 %) der Patienten mit intestinalem Subtyp und 72 (56,2 %) derer mit pb/m Subtyp wiesen eine präoperativen CA 19-9 Wert von > 40 IU/ml auf, der damit erhöht war. Es zeigt sich somit, dass ein präoperativ

erhöhter CA 19-9 beim pb/m Subtyp signifikant häufiger als beim intestinalen Subtyp auftrat ($p=0,001$).

Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern Abhängigkeiten der Kriterien zur Tumorklassifikation zu den histologischen Subtypen bestehen.

Nur 23 (35,4 %) der Patienten mit intestinalem Subtyp wiesen ein T-Stadium 3/4 auf, wohingegen es beim pb/m Subtyp 83 (62,9 %) waren. Dieses Ergebnis weist auf ein signifikant häufigeres Bestehen eines höheren Tumorstadiums beim pb/m Subtyp gegenüber dem intestinalen Typ hin ($p<0,001$).

Auch ein positiver Nodalstatus zeigt sich beim pb/m Subtyp häufiger als beim intestinalen Typ. Es wurden 93 (66,4 %) der AMPAC-Patienten mit pb/m Subtyp mit einem positiven Nodalstatus detektiert. Beim intestinalen Subtyp waren dies mit 31 Patienten (41,9 %) signifikant weniger ($p=0,001$).

Der Grad des Gradings wiederum unterschied sich in den Subtypen signifikant voneinander ($p=0,014$). 27 Patienten (37,5 %) mit AMPAC vom intestinalen Subtyp wurden in Bezug auf den Differenzierungsgrad des Tumors mit G3/4 eingestuft. Das gleiche Grading erhielten in der pb/m Subgruppe 78 Patienten (55,7 %). Damit ergab sich in der Gruppe von Patienten mit pb/m Subtyp häufiger ein niedriger Differenzierungsgrad im Vergleich zur Patientengruppe mit intestinalem Subtyp.

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für die Parameter BMI, den ASA-Score, einen präoperativen Ikterus, präoperative Schmerzen, den Tumormarker CEA, die Operationsdauer und die Notwendigkeit der Portalvenenresektion. Bei der Tumorklassifikation ergaben sich hinsichtlich des M-Stadiums, des R-Status und der Tumorgröße ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Subtypen. Auch die Notwendigkeit zur erneuten Operation und die Entscheidung zur adjuvanten Therapie ergab keinen Subtypen-abhängigen Zusammenhang (Tabelle 1).

Tabelle 1: Basisparameter bei Patienten mit intestinalem vs. pankreatobiliärem/gemischtem Subtyp des Ampullenkarzinoms

| Intestinaler Subtyp vs. pankreatobiliärer/ gemischter Subtyp | Intestinaler Subtyp | Pankreatobiliärer/ gemischter Subtyp | |
|---|----------------------------|---|--------------|
| Gesamtanzahl n | 74 | 140 | |
| Parameter | n(%)/Median (Streuung) | n(%)/Median (Streuung) | p-Wert |
| Alter | | | |
| < 68.5 | 39 (52.7) | 71 (57.7) | |
| > 68.5 | 35 (47.3) | 69 (49.3) | 0.886 |
| Geschlecht | | | |
| weiblich | 28 (37.8) | 53 (37.9) | |
| männlich | 46 (62.2) | 87 (62.1) | 1.000 |
| BMI (kg/m2) | | | |
| < 25 | 32 (43.2) | 64 (46.0) | |
| > 25 | 42 (56.8) | 76 (54.0) | 0.773 |
| ASA Score | | | |
| 0-2 | 49 (69.0) | 90 (67.2) | |
| 3-4 | 22 (31.0) | 44 (32.8) | 0.875 |
| Präoperativer Ikterus | | | |
| nein | 56 (76.7) | 92 (66.2) | |
| ja | 17 (23.3) | 47 (33.8) | 0.119 |
| Präoperative Schmerzen | | | |
| nein | 32 (47.8) | 53 (43.1) | |
| ja | 35 (52.2) | 70 (56.9) | 0.545 |
| Präoperativer Diabetes mellitus | | | |
| nein | 55 (74.3) | 128 (91.4) | |
| ja | 19 (25.7) | 12 (8.6) | 0.002 |
| CEA | | | |
| < 5 ng/ml | 40 (90.9) | 78 (87.6) | |
| > 5 ng/ml | 4 (9.1) | 11 (12.4) | 0.773 |
| CA 19-9 | | | |
| < 40 IU/ml | 46 (68.7) | 56 (43.8) | |
| > 40 IU/ml | 21 (31.3) | 72 (56.2) | 0.001 |

| | | | |
|----------------------------|-----------|------------|------------------|
| Operationszeit | | | |
| < 406 min | 32 (43.2) | 62 (44.3) | |
| > 406 min | 42 (56.8) | 78 (55.7) | 1.000 |
| PVR | | | |
| nein | 72 (97.3) | 132 (94.3) | |
| ja | 2 (2.7) | 8 (5.7) | 0.500 |
| T-Stadium | | | |
| T1/2 | 42 (64.6) | 49 (37.1) | |
| T3/4 | 23 (35.4) | 83 (62.9) | <0.001 |
| N-Stadium | | | |
| 0 | 43 (58.1) | 47 (33.6) | |
| 1-2 | 31 (41.9) | 93 (66.4) | 0.001 |
| M-Stadium | | | |
| 0 | 65 (94.2) | 118 (92.9) | |
| 1 | 4 (5.8) | 9 (7.1) | 1.000 |
| Grading | | | |
| G 1/2 | 45 (62.5) | 62 (44.3) | |
| G 3/4 | 27 (37.5) | 78 (55.7) | 0.014 |
| Resektionsgrenzen | | | |
| R 0 | 71 (95.9) | 125 (89.3) | |
| R 1 | 3 (4.1) | 15 (10.7) | 0.122 |
| Tumorgröße | | | |
| < 20 mm | 30 (49.2) | 67 (43.2) | |
| > 20 mm | 31 (50.8) | 59 (46.8) | 0.642 |
| Revisions-Operation | | | |
| nein | 61 (89.7) | 110 (88.0) | |
| ja | 7 (10.3) | 15 (12.0) | 0.816 |
| Adjuvante Therapie | | | |
| nein | 52 (70.3) | 87 (62.1) | |
| ja | 22 (29.7) | 53 (37.9) | 0.292 |

BMI: Body mass index; ASA score: American society of anesthesiologists score; CEA:

Carcinoembryonales Antigen; CA 19-9: Carbohydrate-Antigen 19-9; PVR: Portalvenenresektion; T-

Stadium: Tumorstadium; N-Stadium: Nodal-Stadium; M-Stadium: Metastasen-Stadium; p-Wert:

Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses; n: Gesamtanzahl der Patienten

3.3. Adjuvante Therapieregime bei AMPAC

75 der 214 Patienten erhielten eine adjuvante Therapie wie in Tabelle 2 dargestellt.

Von diesen Patienten erhielt der Großteil der Patienten, nämlich 34 (46,6 %) von ihnen, eine Monotherapie mit Gemcitabine. 7 Patienten (9,3 %) bekamen eine Kombinationstherapie aus Gemcitabine und Oxaliplatin. Weitere 7 Patienten (9,3 %) erhielten eine Radiochemotherapie, wohingegen 6 Patienten (8,0 %) eine Monotherapie mit Capecitabine erfuhren. Lediglich 5 Patienten (6,8 %) wurden mit dem Therapieschema FOLFOX behandelt. Bei 15 Patienten (20 %) ist das genaue Therapieschema unbekannt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Adjuvante Therapieregime bei AMPAC vom intestinalen und pankreatobiliären/gemischten Subtyp

| Adjuvante Therapie | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Adjuvantes Regime | <i>Median (Streuung) oder n (%)</i> |
| Gesamtanzahl n | 75 |
| Gemcitabine Monotherapie | 35 (46.6) |
| Gemcitabine + Oxaliplatin | 7 (9.3) |
| Radiochemotherapie | 7 (9.3) |
| Capecitabine | 6 (8.0) |
| FOLFOX | 5 (6.8) |
| Unbekanntes Regime | 15 (20.0) |

3.4. Überlebensanalyse in der gesamten Kohorte

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 65 Monate. Tabelle 3 gibt eine detaillierte Übersicht zu univariater und multivariater Analyse der Patientenkohorte.

Als prognostischer Marker wurde der ASA-Score (ASA 0–2 149 Monate vs. ASA 3–4 82 Monate, $p=0,002$) detektiert. Ebenso galt dies für die präoperativ bestimmten Serumwerte der Tumormarker CEA (CEA < 5 ng/ml 128 Monate vs. CEA > 5 ng/ml 62 Monate, $p=0,013$) und CA 19-9 (CA 19-9 < 40 IU/ml 147 Monate vs. CA 19-9 > 40 IU/ml 111 Monate, $p=0,042$).

Weitere Prognosefaktoren in der univariaten Analyse waren das T-Stadium (T1-2 163 Monate vs. T3-4 98 Monate, $p<0,001$), das N-Stadium (N0 159 Monate vs. N+110 Monate,

p<0,001), das Grading (G1-2 145 Monate vs. G3-4 113 Monate, p= 0,026) und der R-Status (R0 136 Monate vs. R+ 38 Monate, p=0,031).

Auch der histologische Subtyp zeigte sich als prognostischer Marker (Intestinaler Subtyp 156 Monate vs. pb/m Subtyp 118 Monate mediane Überlebenszeit, p= 0,003).

In der multivariablen Analyse blieben jedoch nur der ASA-Score (HR 1,784, 95 % CI 0,997-3,193, p=0,050) und das N-Stadium (HR 1,831, 95 % CI 0,904-3,707, p=0,033) als unabhängige Prognosekriterien bestehen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Langzeitüberleben in der gesamten AMPAC-Kohorte

| Langzeitüberleben | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------|---------------------------------|-------|--------------|---------------|---------------------------------|-------|--------------|
| | Univariabel | | | | | Multivariabel | | | |
| Parameter | Median OS | HR | 95%KI (Untergrenze, Obergrenze) | | p-Wert | HR | 95%KI (Untergrenze, Obergrenze) | | p-Wert |
| Alter | | | | | | | | | |
| < 68.5 | 139 | | | | | | | | |
| > 68.5 | 101 | 1.260 | 0.785 | 2.021 | 0.338 | | | | |
| Geschlecht | | | | | | | | | |
| weiblich | 144 | | | | | | | | |
| männlich | 122 | 1.563 | 0.942 | 2.595 | 0.084 | | | | |
| BMI (kg/m2) | | | | | | | | | |
| < 25 | 134 | | | | | | | | |
| > 25 | 128 | 1.142 | 0.706 | 1.848 | 0.587 | | | | |
| ASA Score | | | | | | | | | |
| 0-2 | 149 | | | | | | | | |
| 3-4 | 82 | 2.154 | 1.315 | 3.529 | 0.002 | 1.784 | 0.997 | 3.193 | 0.050 |
| Präoperativer Ikterus | | | | | | | | | |
| nein | 136 | | | | | | | | |
| ja | 120 | 1.299 | 0.791 | 2.132 | 0.302 | | | | |
| Präoperative Schmerzen | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--|-----|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|--------------|
| nein | 129 | | | | | | | | |
| ja | 138 | 0.916 | 0.548 | 1.531 | 0.737 | | | | |
| Präoperativer Diabetes mellitus | | | | | | | | | |
| nein | 132 | | | | | | | | |
| ja | 126 | 0.865 | 0.442 | 1.692 | 0.673 | | | | |
| CEA | | | | | | | | | |
| < 5 ng/ml | 128 | | | | | | | | |
| > 5 ng/ml | 62 | 2.388 | 0.160 | 4.753 | 0.013 | 1.898 | 0.822 | 4.382 | 0.133 |
| CA 19-9 | | | | | | | | | |
| < 40 IU/ml | 147 | | | | | | | | |
| > 40 IU/ml | 111 | 1.692 | 1.025 | 2.792 | 0.042 | 0.799 | 0.389 | 1.641 | 0.541 |
| Operationszeit | | | | | | | | | |
| < 406 min | 140 | | | | | | | | |
| > 406 min | 124 | 1.363 | 0.842 | 2.206 | 0.208 | | | | |
| PVR | | | | | | | | | |
| nein | 133 | | | | | | | | |
| ja | 56 | 1.952 | 0.710 | 5.365 | 0.195 | | | | |
| T-Stadium | | | | | | | | | |
| T1/2 | 163 | | | | | | | | |
| T3/4 | 98 | 3.346 | 1.964 | 5.698 | <0.001 | 2.362 | 1.158 | 4.821 | 0.058 |
| N-Stadium | | | | | | | | | |
| 0 | 159 | | | | | | | | |
| 1-2 | 110 | 2.936 | 1.692 | 5.093 | <0.001 | 1.831 | 0.904 | 3.707 | 0.033 |
| M-Stadium | | | | | | | | | |
| 0 | 137 | | | | | | | | |
| 1 | 52 | 2.032 | 0.808 | 5.109 | 0.132 | | | | |
| Grading | | | | | | | | | |
| G 1/2 | 145 | | | | | | | | |
| G 3/4 | 113 | 1.726 | 1.069 | 2.788 | 0.026 | 1.055 | 0.676 | 1.933 | 0.862 |
| Resektionsgrenzen | | | | | | | | | |
| R 0 | 136 | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| R 1 | 38 | 2.268 | 1.079 | 4.770 | 0.031 | 2.375 | 0.912 | 4.184 | 0.077 |
| Tumorgröße | | | | | | | | | |
| < 20 mm | 135 | | | | | | | | |
| > 20 mm | 125 | 1.306 | 0.796 | 2.144 | 0.291 | | | | |
| Histologischer Subtyp | | | | | | | | | |
| Intestinal | 156 | | | | | | | | |
| Pankreatikobiliär und gemischt | 118 | 2.472 | 1.373 | 4.449 | 0.003 | 1.559 | 0.756 | 3.216 | 0.229 |
| Revisions-Operation | | | | | | | | | |
| nein | 135 | | | | | | | | |
| ja | 106 | 1.205 | 0.547 | 2.652 | 0.643 | | | | |
| Adjuvante Therapie | | | | | | | | | |
| nein | 168 | | | | | | | | |
| ja | 113 | 1.124 | 0.756 | 1.987 | 0.608 | | | | |

BMI: Body mass index; ASA score: American society of anesthesiologists score; CEA: Carcinoembryonales Antigen; CA 19-9: Carbohydrate-Antigen 19-9; PVR: Portalvenenresektion; T-Stadium: Tumorstadium; N-Stadium: Nodal-Stadium; M-Stadium: Metastasen-Stadium; p-Wert: Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses; n: Gesamtanzahl der Patienten; OS: Overall survival, Gesamtüberleben; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

3.5. Überlebensanalyse pankreatobiliärer/gemischter Subtyp

In der univariaten Analyse der Patientenkriterien hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate bei pb/m Subtyp wurde erneut der ASA Score (ASA 1-2 141 Monate vs. ASA 3-4 64 Monate, $p=0,003$) als Prognosefaktor in der univariaten Analyse identifiziert. Der präoperative Serumwert des Tumormarkers CEA (CEA < 0,5 ng/ml 116 Monate vs. CEA > 0,5 ng/ml 30 Monate, $p=0,034$) zeigte sich ebenfalls als Prognosefaktor. Weitere Prognosefaktoren in der univariaten Analyse waren T-Stadium (T1-2 157 Monate vs. T3-4 90 Monate, $p<0,001$), N-Stadium (N0 125 Monate vs. N+ 99 Monate, $p<0,001$), Grading (G1-2 136 Monate vs. G3-4

83 Monate, $p=0,033$) und die adjuvante Therapie (adjuvante Therapie erfolgt 85 Monate vs. keine adjuvante Therapie erfolgt 65 Monate, $p=0,005$). Die Grafik 1 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Überleben der Patienten mit pb/m Subtyp, die eine adjuvante Therapie erhalten haben im Vergleich zu Patienten, die keiner adjuvanten Therapie unterlaufen haben.

In der multivariablen Analyse wurden alle oben genannten Prognosefaktoren der univariaten Analyse eingeschlossen. Hier blieben die adjuvante Therapie (HR 0,351, 95 % CI 0,151-0,851, $p=0,015$), das N-Stadium (HR 2,790, 95 % CI 1,223-3,707, $p=0,015$) und das T-Stadium (HR 3,189, 95 % CI 1,223-4,363, $p=0,005$) als unabhängige Prognosekriterien bestehen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Langzeitüberleben in der Subgruppe pankreatobiliärer/ gemischter Subtyp des AMPAC

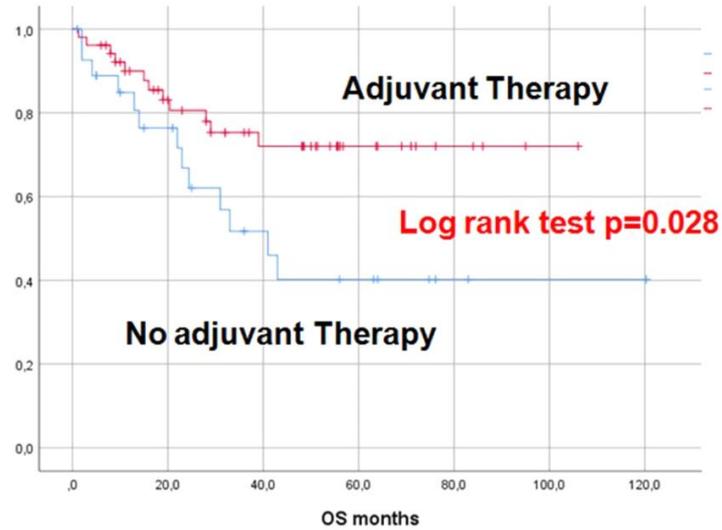
| Langzeitüberleben pankreatobiliärer/ gemischter Subtyp | Univariabel | | | | | Multivariabel | | | | |
|--|-------------|--------------|-------|---------------------------------------|--------------|---------------|-------|---------------------------------------|-------|------------|
| | Parameter | Median OS | HR | 95%KI (Untergrenze, Obergrenze) | | p- Wert | HR | 95%KI (Untergrenze, Obergrenze) | | p- Wert |
| Alter | | | | | | | | | | |
| < 68.5 | 123 | | | | | | | | | |
| > 68.5 | 91 | 1.126 | 0.663 | 1.912 | 0.660 | | | | | |
| Geschlecht | | | | | | | | | | |
| weiblich | 105 | | | | | | | | | |
| männlich | 108 | 1.456 | 0.834 | 2.540 | 0.186 | | | | | |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | | | | |
| < 25 | 91 | | | | | | | | | |
| > 25 | 112 | 1.168 | 0.683 | 1.996 | 0.571 | | | | | |
| ASA Score | | | | | | | | | | |
| 0-2 | 141 | | | | | | | | | |
| 3-4 | 64 | 2.253 | 1.307 | 3.883 | 0.003 | 1.821 | 0.964 | 3.441 | 0.065 | |
| Präoperativer Ikterus | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--|-----|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|--------------|
| nein | 120 | | | | | | | | |
| ja | 111 | 1.166 | 0.668 | 2.035 | 0.589 | | | | |
| Präoperative Schmerzen | | | | | | | | | |
| nein | 73 | | | | | | | | |
| ja | 133 | 0.780 | 0.438 | 1.389 | 0.399 | | | | |
| Präoperativer Diabetes mellitus | | | | | | | | | |
| nein | 120 | | | | | | | | |
| ja | 82 | 1.072 | 0.459 | 2.505 | 0.872 | | | | |
| CEA | | | | | | | | | |
| < 5 ng/ml | 116 | | | | | | | | |
| > 5 ng/ml | 30 | 2.217 | 1.063 | 4.628 | 0.034 | 1.439 | 0.668 | 3.101 | 0.353 |
| CA 19-9 | | | | | | | | | |
| < 40 IU/ml | 131 | | | | | | | | |
| > 40 IU/ml | 89 | 1.351 | 0.755 | 2.418 | 0.311 | | | | |
| Operationszeit | | | | | | | | | |
| < 406 min | 139 | | | | | | | | |
| > 406 min | 97 | 1.678 | 1.022 | 3.092 | 0.062 | | | | |
| PVR | | | | | | | | | |
| nein | 118 | | | | | | | | |
| ja | 30 | 1.662 | 0.518 | 5.331 | 0.393 | | | | |
| T-Stadium | | | | | | | | | |
| T1/2 | 157 | | | | | | | | |
| T3/4 | 90 | 3.069 | 1.610 | 5.849 | 0.001 | 3.189 | 1.223 | 4.363 | 0.005 |
| N-Stadium | | | | | | | | | |
| 0 | 125 | | | | | | | | |
| 1-2 | 99 | 2.946 | 1.512 | 5.739 | 0.001 | 2.790 | 1.223 | 3.707 | 0.015 |
| M-Stadium | | | | | | | | | |
| 0 | 125 | | | | | | | | |
| 1 | 20 | 2.774 | 1.079 | 5.313 | 0.034 | | | | |
| Grading | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|--------------|
| G 1/2 | 136 | | | | | | | | |
| G 3/4 | 83 | 1.828 | 1.052 | 3.177 | 0.033 | 1.174 | 0.612 | 2.253 | 0.629 |
| Resektionsgrenzen | | | | | | | | | |
| R 0 | 121 | | | | | | | | |
| R 1 | 33 | 2.206 | 0.987 | 4.931 | 0.054 | | | | |
| Tumorgroße | | | | | | | | | |
| < 20 mm | 119 | | | | | | | | |
| > 20 mm | 104 | 1.315 | 0.762 | 2.269 | 0.325 | | | | |
| Revisions- Operation | | | | | | | | | |
| nein | 120 | | | | | | | | |
| ja | 109 | 0.848 | 0.304 | 2.366 | 0.753 | | | | |
| Adjuvante Therapie | | | | | | | | | |
| nein | 65 | | | | | | | | |
| ja | 85 | 0.301 | 0.211 | 0.715 | 0.005 | 0.351 | 0.151 | 0.851 | 0.015 |

BMI: Body mass index; ASA score: American society of anesthesiologists score; CEA: Carcinoembryonales Antigen; CA 19-9: Carbohydrate-Antigen 19-9; PVR: Portalvenenresektion; T-Stadium: Tumorstadium; N-Stadium: Nodal-Stadium; M-Stadium: Metastasen-Stadium; p-Wert: Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses; n: Gesamtanzahl der Patienten; OS: Overall survival, Gesamtüberleben; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

Grafik 1: Adjuvante Therapie beim pankreatobiliären und gemischten Subtyp des AMPAC. OS month: Gesamtüberleben in Monaten



3.6. Überlebensanalyse intestinaler Subtyp

Bei den Patienten mit intestinalem Subtyp wurde in der univariablen Überlebenszeitanalyse lediglich der nodal-positive Status (N0 168 Monate vs. N1 138 Monate, $p=0,048$) als Prognosefaktor identifiziert. Es ergab sich kein signifikanter Vorteil einer adjuvanten Therapie in dieser Subgruppe in Bezug auf das Gesamtüberleben (Tabelle 5).

Tabelle 5: Langzeitüberleben in der Subgruppe intestinaler Subtyp des AMPAC

| Langzeitüberleben intestinaler Subtyp | Univariabel | | | | Multivariabel | | | |
|---------------------------------------|-------------|-------|---------------------------------|-------|---------------|----|---------------------------------|--------|
| | Median OS | HR | 95%KI (Untergrenze, Obergrenze) | | p-Wert | HR | 95%KI (Untergrenze, Obergrenze) | p-Wert |
| Alter | | | | | | | | |
| < 68.5 | 162 | | | | | | | |
| > 68.5 | 118 | 1.447 | 0.506 | 4.136 | 0.491 | | | |
| Geschlecht | | | | | | | | |
| weiblich | 178 | | | | | | | |
| männlich | 143 | 2.494 | 0.695 | 5.954 | 0.161 | | | |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | | |
| < 25 | 160 | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--|-----|-------|-------|-------|--------------|--|--|--|--|
| > 25 | 153 | 1.181 | 0.395 | 3.537 | 0.766 | | | | |
| ASA Score | | | | | | | | | |
| 0-2 | 163 | | | | | | | | |
| 3-4 | 121 | 1.572 | 0.468 | 5.279 | 0.464 | | | | |
| Präoperativer Ikterus | | | | | | | | | |
| nein | 161 | | | | | | | | |
| ja | 117 | 1.463 | 0.487 | 2.035 | 4.396 | | | | |
| Präoperative Schmerzen | | | | | | | | | |
| nein | 175 | | | | | | | | |
| ja | 148 | 1.553 | 0.476 | 5.071 | 0.466 | | | | |
| Präoperativer Diabetes mellitus | | | | | | | | | |
| nein | 154 | | | | | | | | |
| ja | 146 | 1.099 | 0.344 | 3.506 | 0.874 | | | | |
| CEA | | | | | | | | | |
| < 5 ng/ml | 147 | | | | | | | | |
| > 5 ng/ml | 138 | 1.498 | 0.191 | 5.752 | 0.700 | | | | |
| CA 19-9 | | | | | | | | | |
| < 40 IU/ml | 159 | | | | | | | | |
| > 40 IU/ml | 130 | 1.742 | 0.576 | 5.263 | 0.325 | | | | |
| Operationszeit | | | | | | | | | |
| < 406 min | 144 | | | | | | | | |
| > 406 min | 115 | 0.574 | 0.191 | 1.731 | 0.325 | | | | |
| PVR | | | | | | | | | |
| nein | 157 | | | | | | | | |
| ja | 63 | 2.491 | 0.325 | 7.119 | 0.380 | | | | |
| T-Stadium | | | | | | | | | |
| T1/2 | 166 | | | | | | | | |
| T3/4 | 128 | 2.596 | 0.902 | 5.467 | 0.077 | | | | |
| N-Stadium | | | | | | | | | |
| 0 | 168 | | | | | | | | |
| 1-2 | 138 | 2.065 | 1.712 | 5.898 | 0.048 | | | | |
| Grading | | | | | | | | | |
| G 1/2 | 155 | | | | | | | | |
| G 3/4 | 154 | 0.925 | 0.309 | 2.766 | 0.889 | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|-------|-------|-------|-------|--|--|--|--|
| Resektionsgrenzen | | | | | | | | | |
| R 0 | 158 | | | | | | | | |
| R 1 | 52 | 2.052 | 0.264 | 5.935 | 0.492 | | | | |
| Tumorgröße | | | | | | | | | |
| < 20 mm | 162 | | | | | | | | |
| > 20 mm | 161 | 1.414 | 0.430 | 4.654 | 0.569 | | | | |
| Revisions- Operation | | | | | | | | | |
| nein | 161 | | | | | | | | |
| ja | 90 | 2.532 | 0.694 | 5.240 | 0.159 | | | | |
| Adjuvante Therapie | | | | | | | | | |
| nein | 147 | | | | | | | | |
| ja | 115 | 0.443 | 0.099 | 1.984 | 0.287 | | | | |

BMI: Body mass index; ASA score: American society of anesthesiologists score; CEA: Carcinoembryonales Antigen; CA 19-9: Carbohydrate-Antigen 19-9; PVR: Portalvenenresektion; T-Stadium: Tumorstadium; N-Stadium: Nodal-Stadium; M-Stadium: Metastasen-Stadium; p-Wert: Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses; n: Gesamtanzahl der Patienten; OS: Overall survival, Gesamtüberleben; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

4. Diskussion

Das Ampullenkarzinom ist eine seltene und heterogene Neoplasie und macht ca. 0,5 % aller gastrointestinalen malignen Erkrankungen aus [5]. Grundpfeiler des kurativen Therapieansatzes ist die Pankreatoduodenektomie. Aktuell wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob eine adjuvante Therapie sinnvoll ist und einen Vorteil hinsichtlich der Überlebenszeit bringt.

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 214 Patienten mit Ampullenkarzinomen aus fünf tertiären Zentren für Pankreaschirurgie in Europa ausgewertet. Diese Patienten zeigten primär resektable Tumoren und erhielten eine Pankreatoduodenektomie. Es konnte anhand der Datenanalyse gezeigt werden, dass durch eine adjuvante Therapie bei Patienten mit einem pankreatobiliären oder gemischten histologischen Subtyp des Ampullenkarzinoms ein verbessertes Gesamtüberleben erzielt werden konnte. Bei Patienten mit einem intestinalen Subtyp ergab sich durch die adjuvante Therapie kein Überlebensvorteil.

Die Frage nach dem Nutzen einer adjuvanten Therapie bei Ampullenkarzinomen wird in der Fachliteratur aktuell kontrovers diskutiert.

Randomisiert kontrollierte Studien existieren aufgrund der geringen Patientenzahlen kaum. Eine der wenigen Studien stellt die EORTC Phase III dar [22]. Hierbei wurde untersucht, ob eine adjuvante Radiochemotherapie mit 5-FU bei Patienten mit Pankreaskopfkarzinom und periampullären Karzinomen eine Verbesserung der Überlebenszeit bringt. Dazu wurden die Daten von 218 Patienten inkludiert, wobei 55 % der Patienten an einem Pankreaskopfkarzinom erkrankt waren. Bei den restlichen 45 % mit periampullären Karzinomen wurde keine weitere Differenzierung hinsichtlich der Tumorlokalisation vorgenommen. Es konnte kein signifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe mit adjuvanter Therapie gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden. Ein großer Nachteil der Studie ist die geringe Anzahl der Fälle mit periampullären Karzinomen und das Fehlen der weiteren Aufschlüsselung nach der genauen Tumorlokalisation und dem histologischen Subtyp.

Eine weitere randomisiert kontrollierte Studie stellt die ESPAC-3-Studie dar [16]. Aus insgesamt 100 Zentren wurden die Daten von 428 Patienten mit periampullären

Karzinomen über eine Zeitspanne von 8 Jahren zusammengetragen und hinsichtlich eines Effekts auf den Überlebensvorteil durch eine adjuvante Therapie ausgewertet. Als Therapieregime wurden Fluoruracil oder Gemcitabine verwendet. Insgesamt 297 Patienten mit Ampullenkarzinomen wurden erfasst, wobei die restlichen Patienten an Gallengangskarzinomen und nicht näher klassifizierten Karzinomen erkrankt waren. Es konnte kein eindeutiger Vorteil der Patienten mit adjuvanten Chemotherapie gegenüber der Beobachtungsgruppe nachgewiesen werden. Eine Differenzierung hinsichtlich der histologischen Subtypen wurde jedoch auch hier nicht für alle Patienten mit AMPAC durchgeführt.

Aktuell liegen mehrere größere Kohortenstudien vor, die den Überlebensvorteil durch eine adjuvante Therapie zeigen.

In der retrospektiven Kohortenstudie von Moekotte et al. wurden die Daten von 887 Patienten aus neun europäischen Pankreaszentren von 2006–2017 hinsichtlich prognostischer Faktoren ausgewertet, die beim Ampullenkarzinom nach PD die Überlebenszeit und das krankheitsfreie Überleben beeinflussen [30]. Die mediane Überlebenszeit betrug 64 Monate. Als unabhängige prognostische Faktoren für die Überlebenszeit blieben die adjuvante Chemotherapie, das N-Stadium und die Perineuralscheideninvasion bestehen. Für das krankheitsfreie Überleben konnte nur das N-Stadium als unabhängiger prognostischer Marker identifiziert werden.

Eine weitere große Studie mit Daten aus der US-amerikanischen National Cancer Database untersuchte den Einfluss adjuvanter Therapie auf die Überlebenszeit nach PD bei Patienten mit AMPAC [21]. Inkludiert wurden die Daten von 4190 Patienten, wobei 63 % der Patienten in der Beobachtungsgruppe waren und 21 % der restlichen Patienten eine adjuvante Chemotherapie sowie 16 % eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten. Sowohl die Patienten aus der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie als auch diejenigen mit adjuvanter Radiochemotherapie zeigten gegenüber der Beobachtungsgruppe eine verbesserte Überlebensrate. Ein besonders großer Vorteil der adjuvanten Therapie wurde bei den Hochrisikopatienten mit höheren T- und N-Stadien erkannt. Die Autoren selbst nennen jedoch die fehlenden Informationen hinsichtlich des histologischen Subtyps als Limitation der Studie.

Die Autoren Jin et al. veröffentlichten eine unizentrische retrospektive Analyse mit Daten von 121 Patienten, die mit der Diagnose eines AMPAC eine PD und 45 % der Patienten zusätzlich eine adjuvante Therapie erhielten [29]. 34 Patienten wurden chemotherapiert, und 19 weitere Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie. Dabei war die adjuvante Therapie insgesamt mit einem verbesserten krankheitsfreien Überleben und verbessertem Gesamtüberleben verbunden. Dieser Effekt zeigte sich auch hier insbesondere bei den Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Kritische Aspekte sind dabei die geringe Patientenzahl sowie die fehlende Betrachtung des Therapieeffekts hinsichtlich der beiden histologischen Subtypen.

Schiorgens et al. veröffentlichten 2015 eine Studie, die die hier vorliegenden Ergebnisse bestätigen. Die Daten von 95 Patienten wurden hinsichtlich histopathologischer Differenzierung und immunhistochemischer Faktoren im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht. Patienten mit pankreatobiliärem Subtyp, die eine Gemcitabine-basierte adjuvante Chemotherapie erhielten, hatten insgesamt einen signifikanten Überlebensvorteil, wohingegen Patienten mit intestinalem Subtyp ein reduziertes Gesamtüberleben durch die gleiche Chemotherapie hatten [34].

Andere retrospektive Studien konnten den Überlebensvorteil durch die adjuvante Therapie bei AMPAC nicht nachweisen.

Ecker et al. veröffentlichte eine große multinationale retrospektive Kohortenstudie mit Daten von 357 Patienten mit AMPAC aus 12 Instituten, die in der Kontrollgruppe nur eine operative Therapie mittels PD erhielten [17]. Demgegenüber wurde die Therapiegruppe mittels Propensity Score Matching gestellt, die entweder eine Chemotherapie mit Gemcitabine, Fluoruracil oder eine Kombination aus beiden Chemotherapeutika erhielt. Untersucht wurde daraufhin, ob sich ein verbessertes Gesamtüberleben durch die adjuvante Therapie ergab. Die beiden histologischen Subtypen wurden diesbezüglich einzeln betrachtet. Besonders die Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren erhielten die adjuvante Therapie. Trotzdem konnte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens in der Gruppe mit adjuvanter Therapie nachgewiesen werden. Es zeigte sich aber ein verbessertes Gesamtüberleben des intestinalen Subtyps gegenüber dem pankreatobiliären.

In der Studie von Doepker et al. wurden klinisch-pathologische Faktoren untersucht, die das Gesamtüberleben bei Patienten mit AMPAC nach PD beeinflussen [8]. Daten von 105 Patienten wurden mit dem Ergebnis ausgewertet, dass die adjuvante Therapie keinen Vorteil gegenüber der alleinigen operativen Therapie brachte. Dagegen wurden die Entnahme von weniger als 12 Lymphknoten intraoperativ, der positive Nodalstatus, ein niedriger bis moderater Differenzierungsgrad und der pankreatobiliäre Subtyp als negative prognostische Faktoren identifiziert. Auch hier muss die geringe Anzahl an Patienten berücksichtigt werden.

Dies gilt genauso für die Studie von Chavez et al. [35]. Hier wurden ebenfalls klinisch-histologische Faktoren und die adjuvante Therapie in ihrem Einfluss auf das Gesamtüberleben nach PD bei AMPAC untersucht. Ausgewertet wurden Daten von 52 Patienten, von denen 27 Patienten eine adjuvante Therapie erhielten, teils eine adjuvante Chemotherapie und teils eine adjuvante Radiochemotherapie. Die restlichen 25 Patienten erhielten ausschließlich die operative Therapie. Es konnte kein Vorteil für das Gesamtüberleben durch die adjuvante Therapie festgestellt werden. Der Nachweis von perineuraler und Lymphgefäß-Invasion wurde als negativer prognostischer Marker identifiziert.

Diese uneinheitlichen Ergebnisse zeigen, wie kontrovers die adjuvante Therapie nach PD bei AMPAC bewertet wird. Dabei gilt jedoch zu bedenken, dass bisher kaum eine Studie den Effekt der adjuvanten Therapie stratifiziert nach den histologischen Subtypen untersucht hat. Die vorliegende Studie ist eine der ersten, die ein verbessertes Gesamtüberleben für den pankreatobiliären und gemischten Subtyp, jedoch nicht für den intestinalen Subtyp zeigt.

Das Ampullenkarzinom ist in histologischer Hinsicht eine sehr heterogene maligne Erkrankung. Im Rahmen der embryologischen Entwicklung treffen hier intestinales, pankreatisches und biliäres Epithel aufeinander und verschmelzen auf kleinstem Raum zu einer histologisch komplexen Region. Dementsprechend ergeben sich bei der malignen Entartung in der Ampulla Vateri verschiedene histologische Differenzierungen und unterschiedliche biologische Verhalten.

Die histologische Differenzierung in einen intestinalen und pankreatobiliären Subtyp wurde als Erstes von Kimura et al. vorgenommen [23]. Diese Differenzierung erfolgte aufgrund

histologischer Ähnlichkeiten des intestinalen Subtyps zum Adenokarzinom des Colons und des pankreatobiliären Subtyps zum duktalem Pankreaskarzinom oder dem extrahepatischen Gallengangskarzinom. Zudem zeigte die Studie, dass Patienten mit intestinale Subtyp eine bessere Prognose haben als Patienten mit einem pankreatobiliären Subtyp des Ampullenkarzinoms.

Der intestinale Subtyp weist immunologische Marker intestinalen Epithels, wie z. B. Cytokeratin 20 (CK 20) und CDX2 auf [32, 36], wohingegen der pankreatobiliäre Subtyp Marker wie MUC1, MUC 5a und CK 7 exprimiert [37]. Der intestinale Subtyp des Ampullenkarzinoms stammt also von dem gleichen Epithel des Duodenal- oder Colonkarzinoms ab. In diesem Zusammenhang zeigt sich auch, dass Mutationen des Gens KRAS, welches im mutierten Zustand eine unkontrollierte Zellproliferation bewirken kann, sowohl beim intestinalen Subtyp des Ampullenkarzinoms, als auch beim Duodenal- und Colonkarzinom seltener vorkommen als beim pankreatobiliären Subtyp oder dem Pankreaskarzinom [18]. Dazu passend zeigt der pankreatobiliäre Subtyp des Ampullenkarzinoms ein deutlich aggressiveres Tumorverhalten. Das führt zu einer frühen lokalen und distanten Tumorausbreitung, ähnlich dem Pankreaskarzinom.

Dieses im Vergleich zum intestinalen Subtyp aggressivere Wachstum des pankreatobiliären Subtyps, das häufig mit einem höheren T- und N-Stadium und damit einer schlechteren Prognose für die betroffenen Patienten einhergeht, wird durch verschiedene Studien bestätigt [1, 25–27].

Auch die hier vorliegenden Daten bestätigen diese These. Die Patientenfälle mit pankreatobiliärem Subtyp zeigten häufiger fortgeschrittene Tumorstadien und eine niedrigere Tumordifferenzierung im Vergleich zum intestinalen Subtyp. Zudem ergaben sich für den pankreatobiliären Subtyp höhere präoperative Serumlevel für den Tumormarker CA 19-9 als Surrogatparameter für ein aggressives biologisches Tumorverhalten in periampullären Karzinomen und dem Pankreaskarzinom [38, 39].

Wie bereits erläutert, haben verschiedene Autoren einen Zusammenhang zwischen fortgeschrittenen Tumorstadien und einem guten Ansprechen auf eine adjuvante Therapie hergestellt, dabei jedoch nicht auf einen möglichen Zusammenhang mit dem histologischen Subtyp untersucht [21, 29, 40]. Daher wäre es möglich, dass es sich bei

einem Großteil der weit fortgeschrittenen Erkrankungen in diesen Studien um Ampullenkarzinome vom pankreatopiliären Subtyp gehandelt haben könnte.

Mittlerweile existieren in der Literatur Überlegungen dahingehend, periampulläre Karzinome nicht nach der primären Tumorlokalisation, sondern nach dem histologischen Subtyp einzuteilen.

Bronsert et al. beschrieb eine insgesamt verbesserte Überlebensrate für den intestinalen Subtyp unabhängig von der Primärlokalisation des Tumors beim Ampullen-, Pankreas-, Gallengang- und Duodenalkarzinom [41]. Chandrasegaram et al. legten nahe, den intestinalen Typ des Ampullenkarzinoms und das Duodenalkarzinom zu einer Subgruppe, basierend auf dem gleichen genetischen Ursprung und der histologischen Differenzierung, zusammenzufassen [18].

Aufgrund des unterschiedlichen biologischen Verhaltens des intestinalen und pankreatobiliären Subtyps haben verschiedene Autoren in den letzten Jahren proklamiert, diese beiden Gruppen auch mit unterschiedlichen adjuvanten Therapieregimes zu behandeln.

Heinrich et al. verwies bereits 2010 auf die biologischen Ähnlichkeiten des Colonkarzinoms zum intestinalen Typ des AMPAC und des Pankreaskarzinoms zum pankreatobiliären Subtyp und schlugen daher eine Behandlung der beiden Subtypen entsprechend gängiger adjuvanter Therapieregimes beim Pankreas- bzw. Colonkarzinoms vor. Jedoch fehlten zu diesem Zeitpunkt noch passende Studien mit entsprechender Datenlage [12].

Auch Kimura et. al empfahl bereits 2004 mit erstmaliger histologischer Unterteilung des AMPAC eine Subtypen-spezifische adjuvante Behandlung [42].

In der vorliegenden Studie konnte die adjuvante Therapie als unabhängiger prognostischer Marker in der Gruppe des pankreatobiliären Subtyps des AMPAC identifiziert werden. Verwendet wurden hauptsächlich Therapieregime, die auch beim Pankreaskarzinom Anwendung finden, wie Gemcitabine als Kombinations- oder Monotherapie und die Radiochemotherapie. Nur wenige Patienten erhielten eine Chemotherapie mit 5-FU oder FOLFOX, die normalerweise bei intestinalen Karzinomen angewendet werden. Somit wäre das gute Ansprechen des pankreatobiliären Subtyps auf die vorwiegend bei Pankreaskarzinomen angewendete Chemotherapie in dieser Studie zu erklären. Da die

Anzahl der Patienten, die mit 5-FU behandelt wurden, verhältnismäßig klein ist, lassen sich keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf die Wirkung der Fluoruracil-basierten Therapie auf den intestinalen Subtyp ziehen.

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Studie der ASA-Score 3-4 und ein positiver Nodalstatus als unabhängige negative prognostische Parameter bei allen AMPAC-Patienten nach Pankreatoduodenektomie identifiziert. Auch diese Ergebnisse werden in der Fachliteratur bestätigt.

Shamali et al. untersuchten in einer Studie mit Daten von 524 Patienten, inwiefern das Alter einen Einfluss auf das postoperative Outcome nach Pankreatoduodenektomie hat. Die Autoren zeigten, dass das Outcome unabhängig vom Alter, jedoch unter anderem abhängig vom ASA-Score war [43].

Eson et al. bestätigten diesen Einfluss des ASA-Scores auf das postoperative Outcome beim Pankreas-Karzinom nach Pankreatoduodenektomie [44].

Manceau et al. fanden in einer Studie zu prognostischen Markern beim obstruktiven Colonkarzinom ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und einem ASA-Score ≥ 3 [45].

Qiang et al. untersuchten in einer Studie mit 1012 Patientendaten ebenfalls den Einfluss des Alters der Patienten auf das perioperative Outcome nach Pankreatoduodenektomie oder nach Leberresektion. Hierbei stellte sich heraus, dass die postoperative Morbidität bei älteren Patienten mit einem ASA-Score 3 signifikant höher war [46].

Der positive Nodalstatus als wichtiger prognostischer Marker für das AMPAC wurde in verschiedenen Studien herausgestellt.

Heinrich et al. beschrieben den N-Status in ihrem Review als den verlässlichsten prognostischen Marker. Die 5-Jahresüberlebensrate ohne Lymphknotenbefall wird für das AMPAC mit 60–70 Monaten, mit Lymphknotenmetastasierung 28–30 Monate benannt [12].

In der Studie von Ramai et al. wurden Daten von 6803 Patienten aus der Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Registerdatenbank ausgewertet. Unter anderem wurde ein positiver Nodalstatus als negativer prognostischer Marker neben schwarzer

Hautfarbe, niedrigem Differenzierungsgrad, fortgeschrittenem Tumorstadium und dem Verzicht auf eine operative Therapie beschrieben [47].

Sessa et al. untersuchten prognostische Faktoren bei AMPAC und stellten ein verbessertes Gesamtüberleben bei niedrigem Tumorstadium, fehlender Lymphknotenmetastasierung und Resektionsfreiheit nach PD fest [32].

Eine Studie von Carter et al. analysierte Patientendaten von 1989 bis 2006 mit 157 Tumoren der Ampulla vateri (33 benigne und 124 maligne) hinsichtlich histopathologischer und prognostischer Faktoren nach erfolgter operativer Therapie. Ikterus, Differenzierungsgrad, Lymphknotenmetastasierung, T-Stadium und pankreatobiliärer Subtyp waren beim AMPAC negative prognostische Faktoren [31].

Bhatia et al. untersuchten den Einfluss der adjuvanten Therapie auf das AMPAC [20]. Dafür wurden 125 primär operativ therapierte Patientenfälle zwischen 1977 und 2005 inkludiert und auf prognostische Faktoren untersucht. In der multivariaten Analyse war der positive Nodalstatus der einzige unabhängige prognostische Marker für das Gesamtüberleben. Außerdem konnten die Autoren einen Vorteil der adjuvanten Therapie nur bei positivem Nodalstatus aufzeigen.

Die Lymphknotenmetastasierung ist nicht nur beim AMPAC ein wichtiger prognostischer Vorhersagefaktor für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten, sondern spielt auch bei anderen periampullären Karzinomen eine wichtige Rolle in Bezug auf die Überlebensrate, wie z. B. beim Gallengangskarzinom, Duodenalkarzinom und Pankreaskarzinom [6, 48–50].

Die vorliegende Studie weist verschiedene Limitationen auf, die im Folgenden erläutert werden. Zum einen betrifft dies den retrospektiven Charakter der Studie. Da aufgrund der Rarität des Ampullenkarzinoms derzeit keine randomisiert-kontrollierten Studien verfügbar sind, stellen die zusammengefassten Kohortenanalysen verschiedener Pankreaszentren basierend auf in prospektive Registerdatenbanken eingelesenen Patientendaten zurzeit die beste Möglichkeit dar, um Behandlungsstrategien für das AMPAC auszuwerten.

Für die vorliegende Arbeit wurde die TNM-Klassifikation von 2010 (AJCC 7th Edition) für Adenokarzinome der Ampulla vateri verwendet. Seit dem 01.01.2018 erfolgt die

Klassifikation nach der überarbeiteten TNM-Klassifikation (AJCC 8th Edition). Für die Analysen im Rahmen dieser Studie erfolgte eine Dichotomisierung des T-Stadiums zu T1-2 und T3-4 sowie N0 und N positiv. Durch die Überarbeitung der TNM-Klassifikation von 2018 hat sich an der Abgrenzung von T1-2 zu T3-4 sowie N0 zu N+ allerdings keine Änderung ergeben. Von einer Veränderung der Ergebnisse der im Rahmen dieser Studie durchgeführten Analysen durch die aktualisierte TNM-Klassifikation ist somit nicht auszugehen.

Eine weitere Grenze stellt die Heterogenität der adjuvanten Therapieregime dar. Es gibt derzeit keine einheitliche Empfehlung für die adjuvante Therapie des AMPAC. Das betrifft sowohl die Voraussetzungen seitens der Patienten bzw. der Tumoreigenschaften, als auch die Auswahl des Chemotherapeutikums. Zukünftige Studien sollten sich in größeren Kohortenstudien mit der subtypspezifischen adjuvanten Therapie entsprechend des bekannten Chemotherapieprotokolls beim Pankreaskarzinom oder intestinalen Karzinomen befassen.

5. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Studie konnte die Bedeutung der histopathologischen Differenzierung des AMPAC hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der therapeutischen Konsequenzen untermauert werden. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Gemcitabine-basierte adjuvante Chemotherapie nach PD ein verlängertes Gesamtüberleben beim pankreatobiliären und gemischten Subtyp, jedoch nicht beim intestinalen Subtyp erreicht wird. Der histologische Subtyp nimmt somit entscheidenden Einfluss auf das Ansprechen der adjuvanten Therapie bei AMPAC. Daher erscheint es sinnvoll, die Patienten entsprechend des histologischen Subtyps mit dem jeweils passenden Chemotherapeutikum zu behandeln. Basierend auf der vorliegenden Datenlage sollten also Patienten mit einem pankreatobiliären Subtyp, entsprechend des Therapieregimes beim Pankreaskarzinom, eine Gemcitabine-basierte adjuvante Chemotherapie nach PD erhalten. Zukünftige Studien werden nötig sein, um wirkungsvolle Therapieregime für den intestinalen Typ des AMPAC zu etablieren. Lohnenswert erscheint in diesem Zusammenhang die Beantwortung der Frage, ob der intestinale Subtyp ein Ansprechen entsprechend dem Therapieregime intestinaler Karzinome zeigt.

6. Publikationen im Rahmen der Doktorarbeit

Bolm L, Ohrner K, Nappo G, Rückert F, Zimmermann C, Rau BM, Petrova E, Honselmann KC, Lapshyn H, Bausch D, Weitz J, Sandini M, Keck T, Zerbi A, Distler M, Wellner UF (2020) Adjuvant therapy is associated with improved overall survival in patients with pancreatobiliary or mixed subtype ampullary cancer after pancreatoduodenectomy - a multicenter cohort study. *Pancreatology*. 20(3):433-441

Impact Factor zum Zeitpunkt der Einreichung (2020): 3,629

7. Literaturverzeichnis

1. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2008;8:170.
2. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol*. 2009;100:598–605.
3. Sarmiento JM, Nagomey DM, Sarr MG, Farnell MB. Periampullary cancers: are there differences? *Surg Clin North Am*. 2001;81:543–55.
4. Adsay V, Ohike N, Tajiri T, Kim GE, Krasinskas A, Balci S, et al. Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1592–608.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization; 2010.
6. Hester CA, Dogeas E, Augustine MM, Mansour JC, Polanco PM, Porembka MR, et al. Incidence and comparative outcomes of periampullary cancer: A population-based analysis demonstrating improved outcomes and increased use of adjuvant therapy from 2004 to 2012. *J Surg Oncol*. 2019;119:303–17.
7. Matsumoto T, Iida M, Nakamura S, Hizawa K, Yao T, Tsuneyoshi M, et al. Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1557–62.
8. Doepker MP, Thompson ZJ, Centeno BA, Kim RD, Wong J, Hodul PJ. Clinicopathologic and survival analysis of resected ampullary adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2016;114:170–5.
9. He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB*. 2014;16:83–90.
10. Bakkevold KE, Kambestad B. Staging of carcinoma of the pancreas and ampulla of Vater. Tumor (T), lymph node (N), and distant metastasis (M) as prognostic factors. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol*. 1995;17:249–59.
11. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
12. Heinrich S, Clavien P-A. Ampullary cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:280–5.

13. Zheng-Pywell R, Reddy S. Ampullary Cancer. *Surg Clin North Am.* 2019;99:357–67.
14. Hatzaras I, George N, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, Bloomston M. Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:991–7.
15. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *NIH Public Access;* 2014. p. 112.
16. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *Jama.* 2012;308:147–56.
17. Ecker BL, Vollmer CMJ, Behrman SW, Allegrini V, Aversa J, Ball CG, et al. Role of Adjuvant Multimodality Therapy After Curative-Intent Resection of Ampullary Carcinoma. *JAMA Surg.* 2019.
18. Chandrasegaram MD, Gill AJ, Samra J, Price T, Chen J, Fawcett J, et al. Ampullary cancer of intestinal origin and duodenal cancer - A logical clinical and therapeutic subgroup in periampullary cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9:407–15.
19. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27:2598–603.
20. Bhatia S, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Krishnan S. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:514–9.
21. Nassour I, Hynan LS, Christie A, Minter RM, Yopp AC, Choti MA, et al. Association of Adjuvant Therapy with Improved Survival in Ampullary Cancer: A National Cohort Study. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2018;22:695–702.
22. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Cuvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999;230:776.
23. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, Wada Y, Kuroda A, Muto T, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res Gann.* 1994;85:161–6.
24. Albores-Saavedra J. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. *Atlas Tumor Pathol.* 2000;27:259–316.
25. Roh Y-H, Kim Y-H, Lee H-W, Kim S-J, Roh M-S, Jeong J-S, et al. The clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of ampulla of Vater carcinoma: the intestinal type is associated with a better prognosis. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:1641–4.

26. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Chou A, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31:1348–56.
27. Schueneman A, Goggins M, Ensor J, Saka B, Neishaboori N, Lee S, et al. Validation of histomolecular classification utilizing histological subtype, MUC1, and CDX2 for prognostication of resected ampullary adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2015;113:64–8.
28. Kim WS, Choi DW, Choi SH, Heo JS, You DD, Lee HG. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of Vater cancer. *J Surg Oncol*. 2012;105:266–72.
29. Jin Z, Hartgers ML, Sanhueza CT, Shubert CR, Alberts SR, Truty MJ, et al. Prognostic factors and benefits of adjuvant therapy after pancreatoduodenectomy for ampullary adenocarcinoma: Mayo Clinic experience. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2018;44:677–83.
30. Moekotte AL, Lof S, Van Roessel S, Fontana M, Dreyer S, Shablak A, et al. Histopathologic Predictors of Survival and Recurrence in Resected Ampullary Adenocarcinoma: International Multicenter Cohort Study. *Ann Surg*. 2019.
31. Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, Stewart L, Way LW. Tumors of the ampulla of Vater: histopathologic classification and predictors of survival. *J Am Coll Surg*. 2008;207:210–8.
32. Sessa F, Furlan D, Zampatti C, Carnevali I, Franzi F, Capella C. Prognostic factors for ampullary adenocarcinomas: tumor stage, tumor histology, tumor location, immunohistochemistry and microsatellite instability. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2007;451:649–57.
33. Wright JR, Albert C. Broders' paradigm shifts involving the prognostication and definition of cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:1437–46.
34. Schiergens TS, Reu S, Neumann J, Renz BW, Niess H, Boeck S, et al. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery*. 2015;158:151–61.
35. Chavez MT, Sharpe JP, O'Brien T, Patton KT, Portnoy DC, VanderWalde NA, et al. Management and outcomes following pancreaticoduodenectomy for ampullary adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2017;214:856–61.
36. Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, Yen Y, Weiss LM. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1, and MUC2. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:359–67.
37. Zhou H, Schaefer N, Wolff M, Fischer H-P. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:875–82.

38. Bolm L, Petrova E, Weitz J, Ruckert F, Wittel UA, Makowiec F, et al. Prognostic relevance of preoperative bilirubin-adjusted serum carbohydrate antigen 19-9 in a multicenter subset analysis of 179 patients with distal cholangiocarcinoma. *HPB*. 2019.
39. Huang S-C, Lin J-K, Lin T-C, Chen W-S, Yang S-H, Wang H-S, et al. Concordance of Carcinoembryonic Antigen Ratio and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors as Prognostic Surrogate Indicators of Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015.
40. Kamarajah SK. Adjuvant radiotherapy following pancreaticoduodenectomy for ampullary adenocarcinoma improves survival in node-positive patients: a propensity score analysis. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2018;20:1212–8.
41. Bronsert P, Kohler I, Werner M, Makowiec F, Kuesters S, Hoepfner J, et al. Intestinal-type of differentiation predicts favourable overall survival: confirmatory clinicopathological analysis of 198 periampullary adenocarcinomas of pancreatic, biliary, ampullary and duodenal origin. *BMC Cancer*. 2013;13:428.
42. Kimura W, Futakawa N, Zhao B. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11:223–31.
43. Shamali A, De'Ath HD, Jaber B, Abuawad M, Barbaro S, Hamaday Z, et al. Elderly patients have similar short term outcomes and five-year survival compared to younger patients after pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg Lond Engl*. 2017;45:138–43.
44. Eeson G, Chang N, McGahan CE, Khurshed F, Buczkowski AK, Scudamore CH, et al. Determination of factors predictive of outcome for patients undergoing a pancreaticoduodenectomy of pancreatic head ductal adenocarcinomas. *HPB*. 2012;14:310–6.
45. Manceau G, Voron T, Mege D, Bridoux V, Lakkis Z, Venara A, et al. Prognostic factors and patterns of recurrence after emergency management for obstructing colon cancer: multivariate analysis from a series of 2120 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404:717–29.
46. Lu Q, Lu J-W, Wu Z, Liu X-M, Li J-H, Dong J, et al. Perioperative outcome of elderly versus younger patients undergoing major hepatic or pancreatic surgery. *Clin Interv Aging*. 2018;13:133–41.
47. Ramai D, Ofosu A, Singh J, John F, Reddy M, Adler D. Demographics, tumor characteristics, treatment, and clinical outcomes of patients with ampullary cancer: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) cohort study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018.
48. Petrova E, Rückert F, Zach S, Shen Y, Weitz J, Grützmänn R, et al. Survival outcome and prognostic factors after pancreatoduodenectomy for distal bile duct carcinoma: a retrospective multicenter study. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;;1–10.

49. Kawai M, Tani M, Kobayashi Y, Tsuji T, Tabuse K, Horiuchi T, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor for patients with resectable middle and distal bile duct carcinoma. *Am J Surg.* 2010;199:447–52.
50. Kiriyaama M, Ebata T, Aoba T, Kaneoka Y, Arai T, Shimizu Y, et al. Prognostic impact of lymph node metastasis in distal cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2015;102:399–406.

8. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| 5-FU | <i>Fluoruracil</i> |
| A. | <i>Arteria</i> |
| Abb. | <i>Abbildung</i> |
| AJCC | <i>American Joint Committee on Cancer</i> |
| AMPAC | <i>Ampullary adenocarcinoma</i> |
| ASA | <i>American society of anesthesiologists</i> |
| BMI | <i>Body Mass Index</i> |
| CA 19-9 | <i>Carbohydrate-Antigen 19-9</i> |
| ca. | <i>circa</i> |
| CEA | <i>Carcinoembryonales Antigen</i> |
| CI | <i>Confidence Intervall</i> |
| cm | <i>Zentimeter</i> |
| CT | <i>Computertomographie</i> |
| ERCP | <i>Endoskopische retrograde Cholangiographie</i> |
| et al. | <i>et alii</i> |
| FOLFOX | <i>Chemotherapieschema bestehend aus Folinsäure, Fluoruracil und Oxaliplatin</i> |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| IU | <i>International Unit</i> |
| ml | <i>Milliliter</i> |
| mm | <i>Millimeter</i> |
| MRT | <i>Magnetresonanztomographie</i> |
| M-Stadium | <i>Metastasen-Stadium</i> |
| ng | <i>Nanogramm</i> |
| N-Stadium | <i>Nodal-Stadium</i> |
| OS | <i>Overall survival, Gesamtüberleben</i> |
| p | <i>steht für die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses, hier die Signifikanz</i> |
| pb/m | <i>pancreatobiliary/ mixed</i> |
| PD | <i>Pankreatoduodenektomie</i> |
| PET | <i>Positronenemissionstomographie</i> |
| PPPD | <i>Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion</i> |
| R-Status | <i>Resektionsstatus</i> |
| sup. | <i>superior</i> |
| TPE | <i>Totale Pankreatektomie</i> |
| T-Stadium | <i>Tumor-Stadium</i> |
| vs. | <i>versus</i> |
| WHO | <i>World Health Organisation</i> |
| z. B. | <i>zum Beispiel</i> |

9. Tabellen-, Abbildungs- und Grafikverzeichnisse

9.1. Tabellen

| | |
|--|-----------|
| <i>Tabelle 1: Basisparameter bei Patienten mit intestinalem vs. pankreatobiliärem/ gemischtem Subtyp des Ampullenkarzinoms</i> | <i>25</i> |
| <i>Tabelle 2: Adjuvante Therapieregime bei AMPAC vom intestinalen und pankreatobiliären/ gemischten Subtyp.....</i> | <i>27</i> |
| <i>Tabelle 3: Langzeitüberleben in der gesamten AMPAC-Kohorte</i> | <i>28</i> |
| <i>Tabelle 4: Langzeitüberleben in der Subgruppe pankreatobiliärer/ gemischter Subtyp des AMPAC.....</i> | <i>31</i> |
| <i>Tabelle 5: Langzeitüberleben in der Subgruppe intestinaler Subtyp des AMPAC</i> | <i>34</i> |

9.2. Abbildungen

| | |
|---|-----------|
| <i>Abbildung 1: Anatomie der Ampulla vateri</i> | <i>5</i> |
| <i>Abbildung 2: Makroskopische Ansicht eines Adenokarzinoms der Ampulla vateri in Ausbreitung entlang der duodenalen Mucosa</i> | <i>7</i> |
| <i>Abbildung 3: Diagnose eines Ampullenkarzinoms.....</i> | <i>9</i> |
| <i>Abbildung 4: Resektionsgrenzen bei subtotaler Pankreaskopfresektion (Kausch-Whipple-Operation).....</i> | <i>11</i> |
| <i>Abbildung 5: Varianten der Anastomosierung nach Duodenopankreatektomie</i> | <i>11</i> |
| <i>Abbildung 6: Histologisches Bild eines Ampullenkarzinoms vom intestinalen Subtyp.....</i> | <i>13</i> |
| <i>Abbildung 7: Histologisches Bild eines Ampullenkarzinoms vom pankreatobiliären Subtyp.</i> | <i>14</i> |
| <i>Abbildung 8: TNM-Klassifikation</i> | <i>21</i> |
| <i>Abbildung 9: Grading nach AC Broders</i> | <i>22</i> |

9.3. Grafiken

| | |
|--|-----------|
| <i>Grafik 1: Adjuvante Therapie beim pankreatobiliären und gemischten Subtyp des AMPAC</i> | <i>34</i> |
|--|-----------|

10. Anhänge

Ethikvotum (beigefügt)

11. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders möchte ich Herrn PD Dr. Ulrich Wellner, in seiner Funktion als mein Doktorvater, für die unkomplizierte und freundliche Betreuung danken.

Herrn Prof. Dr. Tobias Keck danke ich für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit in seiner Abteilung anfertigen zu dürfen.

Hervorheben möchte ich ebenso die hervorragende Betreuung durch Frau Dr. med. Louisa Bolm, die mir stets mit ihrem Rat zur Seite gestanden hat, und der ich dafür meinen herzlichsten Dank ausspreche.

Des Weiteren danke ich den Kooperationspartnern Dr. med. Gennaro Nappo, Prof. Dr. med. Felix Rückert, Dr. med. Carolin Zimmermann, Prof. Dr. med. Bettina M. Rau, Dr. med. Ekaterina Petrova, Dr. med. Kim C. Honselmann, PD Dr. med. Dirk Bausch, Prof. Dr. med. Jürgen Weitz, Dr. med. Marta Sandini, PD Dr. med. Peter Bronsert, Prof. Alessandro Zerbi, PD Dr. med. Marius Distler für die Bereitstellung der Daten.

Für die Durchsicht meiner Arbeit danke ich Felix Wagner von Herzen.

Meinem Partner und meiner Familie danke ich für die Geduld und die Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Ulrich Wellner
Klinik für Chirurgie

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 18-273A

Datum: 02. Oktober 2018

Multizentrische retrospektive Studie zum Ampullenkarzinom Ihr Schreiben vom 17. September 2018

Sehr geehrter Herr Dr. Wellner,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.
Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis.

Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender