

Aus dem Zentrum der Chirurgie des  
Klinikums der Johann Wolfgang Goethe - Universität  
Frankfurt am Main  
Klinik für Allgemein Chirurgie und Gefäßchirurgie  
und dem  
Ketteler Krankenhaus Offenbach a. Main  
Chirurgische Abteilung  
Chefarzt Prof. Dr. med. V. Paolucci

Prognose des incidentellen Gallenblasenkarzinoms in  
Abhängigkeit von der Operationsmethode;  
laparoskopisch versus konventionell

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe – Universität  
Frankfurt a. Main

vorgelegt von  
**Thorsten Götze**  
aus Offenbach a. M.

Frankfurt a. Main, 2005

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter  
Referent: Prof. Dr. V. Paolucci  
Korreferent: Prof. Dr. W.O. Bechstein

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2006

## D a n k s a g u n g

Die vorliegende Dissertation wurde unter der Leitung von Prof. Dr. V. Paolucci Chefarzt der Chirurgischen Klinik des Ketteler- Krankenhauses in Offenbach angefertigt.

Die Arbeit wurde initial an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt begonnen und nach Übernahme der Leitung der Chirurgischen Klinik im Ketteler - Krankenhaus Offenbach durch Herrn Prof. Dr. V. Paolucci am Ketteler- Krankenhaus fortgesetzt.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, ohne deren Unterstützung die erbrachte Leistung der Dissertation und meines Studiums nicht möglich gewesen wäre.

Besonders meiner Mutter, die nie müde wurde, mich zu motivieren. Besonderen Dank widme ich auch meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. V. Paolucci, den ich als einzigartigen Chirurgen, Arzt und vor allem als Mensch sehr zu schätzen gelernt habe.

Er stand mir jederzeit als Hilfe zur Verfügung und hat mich während meiner Arbeit wie kein Zweiter unterstützt.

Auch für die zahlreichen Vorträge auf Kongressen, für die er mich in mühsamer Arbeit vorbereitet hat, war er stets ein guter Lehrmeister und wird es hoffentlich noch lange bleiben.

Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. W.O. Bechstein für seine kritische Durchsicht und die entsprechende Mühe bei der Korrektur danken.

# **1. Einführung:**

1.1 Einleitung	1
1.2 Karzinome der Gallenblase	2
1.2.1 Das okkulte Gallenblasenkarzinom	2
1.2.2 Risikofaktoren	3
1.2.3 Klinik	4
1.2.4. Diagnostik	4
1.2.5 Histologie	4
1.2.6 Klassifikationen	5
1.2.6.1 Histopathologische Klassifikation	5
1.2.6.2 TNM- Klassifikation	6
1.2.6.3 Klinische Stadieneinteilung gemäß UICC und AJCC	7
1.2.7 Metastasierungswege	10
1.3 Operationstechniken der Cholezystektomie	11
1.3.1 Laparoskopische Cholezystektomie	11
1.3.2 Offene Cholezystektomie	16
1.3.3 Konversion	18
1.4 Bergebeutel	19
1.5 Intraoperative Eröffnung der Gallenblase	21
1.6 Port site- und Wundmetastasen, Rezidive	22
1.7 Überlebensrate, gemessen am T- Kriterium	25
1.7.1 Einleitung	25
1.7.2 Angaben in der Literatur (alle Tumorstadien, gemessen am T- Kriterium)	27
1.7.3 Überlebensraten in der Literatur T1- Tumore	27

1.7.4 Überlebensraten in der Literatur T2- Tumore	28
1.7.5 Überlebensraten in der T3-/ T4- Tumore	28
1.8 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium:	28
1.8.1 Stadium I (Angaben in der Literatur):	30
1.8.2 Stadium II(Angaben in der Literatur):	30
1.8.3 Stadium III/IV (Angaben in der Literatur):	30
1.9 Unmittelbare Reoperation	30
1.9.1 Allgemeine Problematik	30
1.9.2 Reoperation T1- Tumore	32
1.9.3 Reoperation T2- Tumore	32
1.9.4 Reoperation T3/4- Tumore	33
1.10 Fragestellung	33
<b>2. Material und Methode:</b>	
2.1 Studiendesign	35
2.1.1 Grundlegende Idee	35
2.1.2.Methoden der Datengewinnung	36
2.1.2.1 Fragebogen	36
2.1.2.2 Internetseite zum Register	37
2.1.3 Statistische Methoden der Datenanalyse	39
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1 Patientenzahl, Alters und Geschlechtsverteilung	41
3.2 Präoperative Diagnose und Diagnostik	43
3.3 Überlebenswahrscheinlichkeiten (Einleitung)	45
3.4 Überlebenswahrscheinlichkeiten (Ergebnisse)	45

3.4.0 Alle Gruppen, alle Tumorstadien	46
3.4.1 Alle Gruppen, alle Tumorstadien getrennt nach Operationsmethode	47
3.4.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Laparoskopische Patienten gesamt	47
3.4.3 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Offen operierte Patienten gesamt	48
3.4.4 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Intraoperativ umgestiegene Patienten gesamt	48
3.4.5 Statistische Signifikanzprüfung (alle Gruppen, alle Tumorstadien)	49
3.5 Überlebenswahrscheinlichkeiten gemessen am T- Kriterium	49
3.5.1 Überlebenswahrscheinlichkeiten T1- Tumore	50
3.5.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Laparoskopische Patienten T1- Tumore	50
3.5.3 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Offen operierte Patienten T1- Tumore	51
3.5.4 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Konvertierte Patienten T1- Tumore	51
3.5.5 Signifikanzprüfung (T1- Tumore)	52
3.5.6 Überlebenswahrscheinlichkeiten: T1- Tumore gesamt	53
3.5.7 Überlebenswahrscheinlichkeiten T2- Tumore	53
3.5.8 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Laparoskopische Patienten T2- Tumore	54
3.5.9 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Offen operierte Patienten T2- Tumore	54
3.5.10 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Konvertierte Patienten T2- Tumore	55
3.5.11 Signifikanzprüfung (T2- Tumore)	55
3.5.12 Überlebenswahrscheinlichkeiten: T2- Tumore gesamt	56
3.5.13 Überlebenswahrscheinlichkeiten T3- Tumore	57
3.5.14 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Laparoskopische Patienten T3- Tumore	57
3.5.15 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Offen operierte Patienten T3- Tumore	58
3.5.16 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Konvertierte Patienten T3- Tumore	58
3.5.17 Signifikanzprüfung (T3- Tumore)	59
3.5.18 Überlebenswahrscheinlichkeiten: T3- Tumore gesamt	59
3.5.19 Überlebenswahrscheinlichkeiten T4- Tumore	60

3.5.20 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Laparoskopische Patienten T4- Tumore	61
3.5.21 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Offen operierte Patienten T4- Tumore	61
3.5.22 Überlebenswahrscheinlichkeiten: Konvertierte Patienten T4- Tumore	62
3.5.23 Signifikanzprüfung (T4- Tumore)	62
3.5.24 Überlebenswahrscheinlichkeiten: T4- Tumore gesamt	63
<b>3.6 Überlebenswahrscheinlichkeiten gemäß dem Tumorstadien (UICC/ AJCC):</b>	
3.6.1 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium I:	64
3.6.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium II:	65
3.6.3 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium III:	66
3.6.4 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium IV A:	67
3.6.5 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium IV B:	68
<b>3.7 Überlebensrate gemäß Tumorstadium getrennt nach Operationsmethode:</b>	
3.7.1 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium I getrennt nach Operationsmethode:	69
3.7.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium II getrennt nach Operationsmethode:	71
3.7.3 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium III getrennt nach Operationsmethode:	73
3.7.4 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium IVA getrennt nach Operationsmethode:	75
3.7.5 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium IVB getrennt nach Operationsmethode:	77
<b>3.8 UICC/ AJCC - Klassifikation zur Stadieneinteilung 6. Auflage</b>	
3.8.1 Stadium IIa nicht getrennt nach Operationsmethode:	79
3.8.2 Stadium IIb nicht getrennt nach der Operationsmethode:	80
3.8.3 Stadium IIa, getrennt nach der Operationsmethode:	81
3.8.4 Stadium IIb, getrennt nach der Operationsmethode:	83

<b>3.9 Bergebeutel</b>	
3.9.1 Gesamtrezidive bei Bergebeuteleinsatz	85
3.9.2 Rezidive bei intraoperativer Eröffnung der Gallenblase und Bergebeuteleinsatz	86
3.9.3 Bergebeutel Anwendung bei Nichtverletzung der Gallenblase	87
3.9.4 Zusammenfassung Bergebeutel Ergebnisse	88
<b>3.10 Intraoperative Eröffnung der Gallenblase</b>	
3.10.1 Laparoskopisch Operierte	90
3.10.2 Intraoperativer Eröffnung alle Operationsgruppen	91
<b>3.11 Rezidive und Metastasen</b>	
3.11.1 Rezidive allgemein	93
3.11.2 Port site- und Wundmetastasen	96
<b>3.12 Unmittelbare Reoperation (Leberbettleilresektion/ Lk- dissektion)</b>	
3.12.1 T1- Tumore Reoperation vs keine Reoperation	99
3.12.2 T1- Tumore ohne unmittelbarer Reoperation	100
3.12.3 T1- Tumore mit unmittelbarer Reoperation	101
3.12.4 Signifikanzprüfung unmittelbarer Reoperation (T1- Tumore)	101
3.12.5 T2- Tumore Reoperation vs keine Reoperation	102
3.12.6 T2- Tumore ohne unmittelbarer Reoperation	103
3.12.7 T2- Tumore mit unmittelbarer Reoperation	103
3.12.8 Signifikanzprüfung unmittelbarer Reoperation (T2- Tumore)	104
3.12.9 T3- Tumore Reoperation vs keine Reoperation	105
3.12.10 T3- Tumore ohne unmittelbarer Reoperation	105
3.12.11 T3- Tumore mit unmittelbarer Reoperation	106
3.12.12 Signifikanzprüfung unmittelbarer Reoperation (T3- Tumore)	106
3.12.13 T4- Tumore Reoperation vs keine Reoperation	107

3.12.14 T4- Tumore ohne unmittelbarer Reoperation	108
3.12.15 T4- Tumore mit unmittelbarer Reoperation	108
3.12.16 Signifikanzprüfung unmittelbarer Reoperation (T4- Tumore)	109
3.13 Prophylaktische Trokarkanalentfernung (unmittelbare Reoperation)	109
3.14 Statistische Auswertung mittels Cox- Regressionsmodell	112

## **4. Diskussion:**

4.1 Allgemein	119
4.2 Überlebensrate	120
4.2.1 Angaben in der Literatur zu Überlebensraten (alle Tumorstadien)	120
4.2.2 Alle Gruppen, alle Tumorstadien	121
4.2.3 T1- Tumore	122
4.2.4 T2- Tumore	124
4.2.5 T3/4- Tumore	125
4.3 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium:	128
4.3.1 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium I:	129
4.3.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium II:	130
4.3.3 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium III:	131
4.3.4 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium IV A:	131
4.3.5 Überlebenswahrscheinlichkeiten Stadium IV B:	132
4.4 Bergebeutel	
4.4.1 Rezidive bei Bergebeutel Einsatz insgesamt	133

4.4.2 Rezidive bei intraoperativer Eröffnung der Gallenblase und Bergebeutel Einsatz	134
4.4.3 Bergebeutelanwendung ohne Verletzung der Gallenblase	135
4.5 Intraoperative Eröffnung der Gallenblase	
4.5.1 Laparoskopisch Operierte	138
4.5.2 Intraoperative Eröffnung in allen Operationsgruppen	139
4.6 Port site- und Wundmetastasen	140
4.7 Unmittelbare Reoperation	
4.7.1 Unmittelbare Reoperation (Leberbettteilresektion, Lk- dissektion)	141
4.7.2 Unmittelbare Reoperation (prophylaktische Portexzision)	142
4.8 Abschließende Zusammenfassung	143

## 5. Anhangskapitel

5.1 Literaturverzeichnis	146
5.2 Fragebogen	157
5.3 Aufklärungsbogen (BDC)	162
5.4 Beteiligte Kollegen	164

# Zusammenfassung

**Einführung:** Mehr als 75% der Cholecystektomien werden laparoskopisch operiert und weniger als 1/3 aller Gallenblasenkarzinome sind präoperativ bekannt.

Seit den ersten Beschreibungen von Port- site metastasen 1991 und Tumorabsiedlungen 1994 wird vermutet, dass die laparoskopische Technik die Prognose von okkultem Gallenblasenkarzinom verschlechtern könnte.

**Material und Methode:** 1997 hat die chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie (CAE) der deutschen Gesellschaft für Chirurgie ein Register gegründet, welches alle Fälle von postoperativen Zufallsbefund: „Gallenblasenkarzinom“ sammelt, egal ob die primäre Cholecystektomie laparoskopisch oder offen durchgeführt wurde. Zur Datengewinnung dient ein standardisierter Fragebogen, der an alle deutschen und nun auch an alle österreichischen chirurgischen Kliniken verschickt wurde, die Daten werden drei monatlich aktualisiert.

Ziel des Registers ist es den Verlauf der Patienten zu beobachten und unter anderem die Frage zu beantworten, ob die Laparoskopie tatsächlich einen negativen Einfluß auf die Prognose des okkulten Gallenblasenkarzinoms hat.

Außerdem wurde eine Internetseite zum Register vom Autor eingerichtet, die die neuesten Informationen zum Register und zum Krankheitsbild Gallenblasenkarzinom bietet, diese Seite ist Bestandteil der Doktorarbeit.

Diese Seite ist unter der Adresse: [www.ketteler-krankenhaus.de/register](http://www.ketteler-krankenhaus.de/register) zu finden. Auch ist ein direktes Herunterladen des Fragebogens zum Register online möglich.

**Ergebnisse:** 377 Fälle von okkultem Gallenblasenkarzinom sind bis dato von 186 Kliniken gemeldet worden.

201 Patienten wurden laparoskopisch operiert, 119 offen und bei 57 Patienten erfolgte ein intraoperativer Umstieg von laparoskopisch zu offen, aus nicht onkologischen Gründen.

Es wurden uns 15 Port- site metastasen nach laparoskopischer Operation und 9 Wundmetastasen nach offener Operation gemeldet.

Zu einem intraabdominellem Rezidiv kam es bei 23 laparoskopisch operierten Patienten und bei 13 primär offen operierten Patienten.

Bei 123 der 377 Patienten wurde eine unmittelbare radikale Reoperation durchgeführt.

Es scheint sich eine Tendenz in unserem Patientengut abzuzeichnen, dass reoperierte T1- und T2- Tumore von solch einem radikalen Zweiteingriff profitieren (log- rank > 0.05).

Das kumulative Überleben nach Kaplan- Meier zeigt ein signifikant besseres Überleben für die laparoskopisch operierten Patienten im Vergleich zu den primär offen operierten (p= 0,0127) oder den Patienten mit intraoperativem Umstieg (p=0,0191).

Die 5 Jahresüberlebenschancen, (5 JÜR) für laparoskopisch und offen operierte T1- Tumore beträgt 55%, für laparoskopisch operierte T2- Tumore 40% und offen operierte T2- Tumore 30%.

Der Gebrauch eines Bergebeutel scheint keinen positiven Effekt zu haben, die intraoperative akzidentelle Verletzung der Gallenblase hingegen scheint zu einer deutlichen Prognoseverschlechterung bezogen auf die Rezidivgenese in der laparoskopisch Gruppe zu haben.

**Diskussion:** Die Inzidenz an Port-/ Wundmetastasen ist nahezu doppelt so hoch in der laparoskopischen Gruppe verglichen mit der offenen.

Die Überlebensrate ist höher für die laparoskopisch operierten Patienten, was nicht damit erklärt werden kann, dass die Laparoskopie evtl. die weniger fortgeschrittenen Stadien operiert.

Der Zugangsweg scheint also keinen wesentlichen Einfluß auf die Prognose des okkulten Gallenblasenkarzinoms zu haben.

Nach der bisherigen Datenlage können wir keine Prognoseverschlechterung für die laparoskopisch operierten okkulten Gallenblasenkarzinome verifizieren.

# Summary

**Introduction:** More than 75% of cholecystectomies are done laparoscopically and less than one third of the gallbladder carcinomas are known preoperatively.

Since the first description of port site metastases in 1991 and tumor cell seeding in 1994 it is supposed that the laparoscopic technique could worsen the prognosis of gallbladder cancer.

These assumptions are going to be verified by the CAES/ CAMIC- register.

**Material and method:** The Workinggroup of Surgical Endoscopy (CAE) of the German Society of Surgery has started in 1997 a register of all cases of cholecystectomy – laparoscopically as well open – with a postoperative incidental finding of gallbladder carcinoma. The aim of our register is to compare prospectively collected follow- up data on the outcome of these patients and to answer the question, if the laparoscopic cholecystectomy affects the course and the prognosis of patients with unsuspected gallbladder cancer.

In addition the author has started a homepage of the register, which is part of the doctoral thesis.

This page offers the latest information about gallbladder carcinoma and additionally an online download of our standardized questionnaire is possible. The address of the homepage is:

**[www.ketteler-krankenhaus.de/register](http://www.ketteler-krankenhaus.de/register)**

**Results:** 377 cases of incidental gallbladder cancer have been recorded from 186 different hospitals so far.

There are 201 patients treated by the laparoscopic procedure, 119 by the open one, 57 with an intraoperative conversion from the laparoscopic to the open procedure for non oncological reasons.

Following the laparoscopic procedure we registered 15 port site metastases, following the open primary procedure 9 wound recurrences.

An intraabdominal recurrence is reported in 23 laparoscopic and in 13 primary open treated cases.

123 of the 377 patients underwent a second radical oncological resection.

It seems to be a tendency that reoperated T1- and T2 tumors have a better survival than those without a reoperation. (log- rank > 0.05)

The survival- rate (Kaplan- Meier) shows a significant better survival for the laparoscopic procedure in comparison with the primary open (p= 0,0127) or converted group (p=0,0191).

The 5 year survival for laparoscopic and open treated T1- tumors is about 55%, for laparoscopic treated T2- tumors 40% and open treated T2- tumors 30%.

The use of a retrieval bag does not seem to improve the outcome but the intraoperative perforation of the gallbladder worsens the prognosis in the laparoscopic group.

**Discussion:** The incidence of port site/ wound recurrences is nearly as twice as high in the laparoscopic group compared to the open one.

The survival time is higher for the laparoscopic treated ones and that cannot be explained with the fact that the laparoscopic technique treats the earlier stages.

The access technique, open or laparoscopic does not seem to influence the prognosis of incidental gallbladder carcinoma.

Until now we could not find a disadvantage for the laparoscopically treated group.

# **1. Einführung:**

## 1.1 Einleitung

Das Gallenblasenkarzinom wurde 1777 erstmals von Stoll in Wien erwähnt . [116]

Mit einer Inzidenz von 2,5 pro 100,000 Einwohnern ist das Gallenblasenkarzinom ein relativ seltener maligner Tumor [Lit. in 133] [104].

Er ist jedoch der 5. häufigste Tumor des Gastrointestinaltraktes. [134, 123]

Die 5- Jahresüberlebensrate aller Gallenblasenkarzinome zusammen, ist mit 5% insgesamt sehr schlecht .[ 12,134,123]

Lediglich ein Drittel der Gallenblasenkarzinome ist bereits präoperativ bekannt. [134,123]

In der Mehrheit der Fälle wird die Diagnose erst nach einer Cholezystektomie im Rahmen der vom Pathologen durchgeführten histologischen Untersuchung der Gallenblase gestellt. [15,22]

Basierend auf der Tatsache, dass solche Karzinome ohne Kenntnis ihrer Existenz im Rahmen, der aus anderen Indikation erfolgten Cholezystektomie entfernt wurden, benutzen wir für diese Situation den Begriff „okkultes Gallenblasenkarzinom“.

Zur Zeit wird in mehr als 75% der Fälle die Gallenblase laparoskopisch entfernt [133]

(in Deutschland, laut Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGMBH werden 86,96% laparoskopisch begonnen, bei 6,05% wird intraoperativ umgestiegen)[16].

Seit den ersten Beschreibungen von Port-site Metastasen von Drouard [31] 1991 und Tumorzell dissemination 1994 wird angenommen, dass die laparoskopische Chirurgie die Prognose des okkulten Gallenblasenkarzinoms verschlechtert [ 91], vor

allem wenn es zu intraoperativen Komplikationen, wie bspw. Ruptur der Gallenblase und exzessive Manipulation am Organ gekommen ist [134,102], basiert größtenteils auf 1994 zum ersten Mal publizierten Beobachtungen, dass die laparoskopisch operierten Patienten im Verlauf eine hohe Inzidenz an „Port Site“-Metastasen aufwiesen. [91]

## 1.2 Karzinome der Gallenblase

### 1.2.1 Das okkulte Gallenblasenkarzinom

Zur Klärung des Begriffes des okkulten Gallenblasenkarzinoms ist folgendes zu sagen.

In ca. 0,35% aller Cholecystektomien, die aufgrund eines benignen Leidens durchgeführt werden, findet man ein Karzinom der Gallenblase [123] , wobei die Angaben in der Literatur zwischen 0,2% - 3% schwanken. [121,5,102]

Lediglich 1/3 aller Gallenblasenkarzinome sind als bösartige Geschwülste präoperativ bekannt oder werden als zumindest tumorsuspect operiert.

2/3 der Gallenblasenkarzinome sind präoperativ nicht tumorsuspect [134], somit sogenannte „Okkulte Gallenblasenkarzinome“.

Wir verstehen unter einem okkulten Gallenblasenkarzinom einen postoperativ vom Pathologen, der die Gallenblase in einer routinemäßigen postoperativen histologischen Aufbereitung aufgrund einer benignen Operationsindikation untersucht hat, zufällig entdeckten malignen Gallenblasentumor.

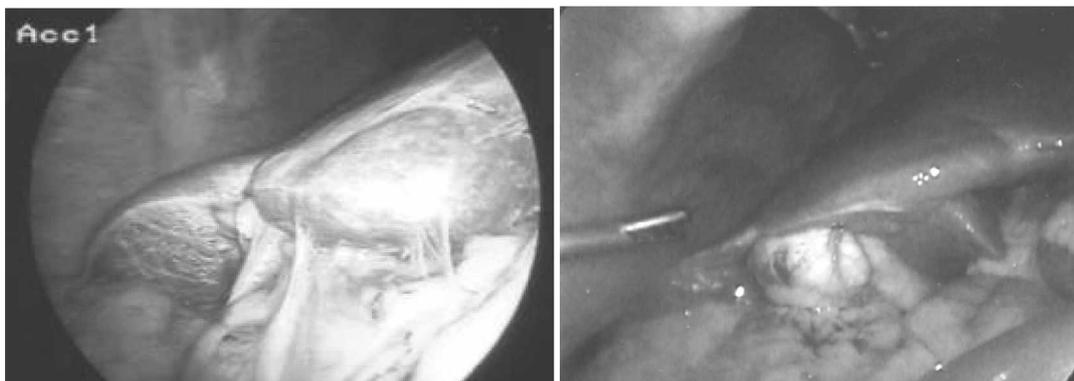


Abb 1: Intraoperative Bilder einer chronischen und akuten Cholezystitis. Postoperativer Zufallsbefund: Karzinom.

In der Literatur findet man für solche postoperativen Zufallsbefunde auch häufig den Begriff des inzidentellen Karzinoms.

Man muss mittlerweile korrekterweise sagen, dass der Begriff des inzidentelles Karzinoms wohl der korrektere ist, da die Nomenklatur in der Klinik unter einem okkulten Karzinom, einen Tumor versteht, den man dann findet, wenn man primär eine Metastase operiert hat und sich dann aufgrund der Metastasenhistologie auf die Suche eines sogenannten okkulten Primarius begibt. Das heißt man operiert eine Metastase bei unbekanntem präoperativ nicht auffindbarem Primärtumor.

### 1.2.2 Risikofaktoren

Gallensteine werden als Risikofaktoren für die Entstehung von Gallenblasenkrebs angeschuldigt, es scheint sogar, dass umso größer der Stein ist, desto höher das Risiko. [123]

Der Zusammenhang zw. Konkrementen der Gallenblase und Gallenblasenkarzinom wurde erstmals von Mayo 1903 beschrieben. [94]

Interessant scheint hierbei, dass Gallenblasenkrebserkrankte, ca. 15- 20 Jahre älter sind, als Gallensteinträger, was darauf hinweisen könnte, das die intraepitheliale Entwicklung über 10 Jahre braucht, bis aus einem durch Steinerkrankung affektierten Gallenblasenepithel ein Karzinom entsteht. [123]

Andere Faktoren sind weibliches Geschlecht, Fettleibigkeit, steigendes Alter, meist um die 70 Jahre [116,13], weiße Hautfarbe [13], Abnormitäten des Pankreatobiliären Ganges, Porzellangallenblase und einzelne große sessile Polypen. [1]

Manche Autoren fordern sogar, im Fall eines asymptomatischer Polyp größer als 10mm eine Cholezystektomie vorzunehmen.[138]

Rauchen scheint das Risiko gegenüber Nichtrauchern zu verfünffachen. [123]

### 1.2.3 Klinik

Das okkulte Karzinom versteckt sich meist hinter dem Bild einer Steinerkrankung, d.h. kolikartige Oberbauchschmerzen häufig in Verbindung mit Zeichen einer chronischen Cholecystitis.

Ist es bereits zu Zeichen einer Cholestase wie bspw. Ikterus, Stuhlfärbung, Dunkelfärbung des Urins oder sogar zu Gewichtsverlust gekommen, sind dies meist Zeichen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung und häufig schon Bild eines präoperativ diagnostizierbaren, also suspekten Karzinoms.

### 1.2.4. Diagnostik

Die diagnostischen Maßnahmen entsprechen denen der Cholelithiasis bzw. Cholezystitis, also Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor und Oberbauchsonographie.

### 1.2.5 Histologie

Aufgrund der typischen Auskleidung der Gallenblase mit Zylinderepithel zeigt die typische Histologie des Gallenblasenkrebses das Bild eines Adenokarzinoms.

Die Pathogenese dessen führt von der Hyperplasie über die Atypie zum Carcinoma in situ und letzten Endes zum invasiven Karzinom. [123]

Eine wesentlich seltenere Entität stellt das Plattenepithelkarzinom der Gallenblase dar.

In der Literatur findet man Häufigkeitsangaben die von 0 bis rund 12% reichen. [54]

Diese Tumorart wird als noch maligner eingestuft da sie angeblich ein noch schnelleres Wachstum und stärkere Invasivität zeigt. [54,33,74,106]

Widersprüchlich hierzu scheinen Aussagen in neueren Arbeiten.

Die wirkliche Inzidenz an Plattenepitheltumoren soll hiernach bei 0- 3,3% aller Gallenblasentumore liegen, auch werden sie als lokalisiert und gut differenziert beschrieben, im Vergleich zu Zylinderepithelkarzinomen. [103]

Die Erklärung hierfür scheint darin zu finden, dass man häufig fälschlicherweise keine reinen Plattenepithelkarzinome, sondern, beispielsweise mucinöse, epidermoide oder stark entdifferenzierte Adenokarzinome, die eine Verhornung zeigen, unter der Kategorie Plattenepithelkarzinom subsummiert.

Es gibt im Wesentlichen drei Hypothesen über das Zustandekommen der Plattenepithelkarzinome.

Zum einen kann es sein, dass heterotop versprengtes Plattenepithel entartet.

Zum anderen könnte aber auch das normale Zylinderepithel der Gallenblase aufgrund einer chronischen Reizung zu Plattenepithel metaplasieren und dann entarten, des weiteren kann aber auch ein bereits bestehendes Adenokarzinom derart entdifferenzieren, sodass es das Bild eines malignen Plattenepitheltumors zeigt. [54,33]

Die Pathogenese ebenso das biologische Verhalten dieser Tumorspezies ist letztlich nicht geklärt.

## 1.2.6 Klassifikationen

### 1.2.6.1 Histopathologische Klassifikation

Karzinome der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge und der Ampulla vateri werden gemäß der WHO 1997 klassifiziert in:

- Carcinoma in situ
- Adenokarzinom
- Papilläres Adenokarzinom
- Adenokarzinom vom intestinalen Typ
- Muzinöses Karzinom
- Klarzelliges Karzinom
- Siegelringkarzinom

- Adenosquamöses Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Kleinzelliges Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom

Der häufigste Typ mit der günstigsten Prognose ist das Adenokarzinom, es ist in allen Regionen, also Gallenblase, extrahepatische Gallenwege und Ampulle anzutreffen.

Kleinzellige Karzinome, welche häufig paraneoplastische Symptome verursachen, sind ohnehin eine Rarität, aber falls vorhanden, dann meist nur in der Gallenblase anzutreffen.

Das kleinzellige Karzinom ist häufig von einem Karzinoid schwer zu differenzieren.

Karzinomide, als auch Melanome und Sarkome sind insgesamt selten im gesamten Gallensystem anzutreffen.

#### 1.2.6.2 TNM- Klassifikation

Das Gallenblasenkarzinom wird analog zu anderen malignen Geschwülsten nach der TNM- Klassifikation der UICC (International Union against Cancer) 1997 eingeteilt.

- |  |  |
|--|--|
| • pTis ( Carcinoma in situ)            | • N2 ( Lk um Pankreaskopf, peripotrta, zöliakal) |
| • pT1a (Mucosa)                        | • M0 (keine Fernmetastasen)                      |
| • pT1b (Muscularis)                    | • M1 ( Fernmetastasen)                           |
| • pT2 (Perimuskulär)                   | • G1 ( gut differenziert)                        |
| • pT3 ( Serosa, Leber)                 | • G2 ( mäßig differenziert)                      |
| • pT4 (Leber > 2cm oder 2 Organe)      | • G3 ( schlecht differenziert)                   |
| • N0 ( keine Lk- metastasen)           |  |
| • N1 ( Befall Lk Duct. cyst./ choled.) |  |

Die Kategorie pN0 kann unter der Voraussetzung angewandt werden, dass das Lymphadenektomiepräparat regulär 3 oder mehr Lymphknoten enthält. [132]

Seit 2002 gilt die 6. Auflage der TNM- Klassifikation.

Die Änderungen betreffen die T3- und T4- Tumore und den Lymphknotenstatus [3]

- T3 (Tumor perforiert die Serosa und oder wächst direkt in die Leber ein und oder in ein weiteres Organ, wie Magen, Duodenum, Colon, Pancreas, Omentum oder extrahepatische Gallenwege)
- T4 (Tumor befällt V. portae oder A. hepatica oder wächst multipel in extrahepatische Organe/Strukturen ein)
- N1 (regionale Lymphknoten)
- (N2 existiert nicht mehr, wird unter N1 subsummiert)

Anmerkung der AJCC zur Änderung der 5. zur 6. Version [3]:

Die T Klassifikation wurde vereinfacht um lokal invasive Tumoren, die potentiell resektabel sind T3, von unresektablen T4 zu unterscheiden.

1.2.6.3 Klinische Stadieneinteilung gemäß UICC (International Union against Cancer) und AJCC (American Joint Committee on Cancer)

Stadiengruppierung (Klassifikation 1992)

Stadium 0	pTis	N0	M0
Stadium I	pT1	N0	M0
Stadium II	pT2	N0	M0
Stadium III	pT1	N1	M0
	pT2	N1	M0
	pT3	jedes N	M0
Stadium IVa	pT4	jedes N	M0
Stadium IVb	jedes T	jedes N	M1

Die internationale Literatur nutzt diese Stadieneinteilung, mittlerweile existiert aber eine 5. seit 1997 und eine 6. aktualisierte Auflage dieser Einteilung seit 2002.

Stadiengruppierung 5. Auflage [132]:

Stadium 0	pTis	N0	M0
Stadium I	pT1	N0	M0
Stadium II	pT2	N0	M0
Stadium III	pT1	N1	M0
	pT2	N1	M0
	pT3	N0/1	M0
Stadium IVa	pT4	N0/1	M0
Stadium IVb	jedes T	N2	M0
	jedes T jedes N		M1

Die 6. Auflage (UICC/ AJCC) [3], ist unten dargestellt.

Stadiengruppierung (TNM- Atlas 2003)

Stadium 0	pTis	N0	M0
Stadium Ia	pT1	N0	M0
Stadium Ib	pT2	N0	M0
Stadium IIa	pT3	N0	M0
	IIb	pT1/2/3	N1
Stadium III	pT4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Die UICC- Stadieneinteilung wird in der internationalen Literatur allgemein gebraucht, zumeist aber noch nicht die aktuell gültige Form.

Es gibt insgesamt wenig Literatur, welche die komplette Stadiengruppierung berücksichtigt, häufig wird sich nur auf T- Stadien bezogen.

Dies geschieht meist aus Mangel an Angaben zum Lymphknotenstatus, gerade bei ohnehin kleinen Fallzahlen in den einzelnen Studien. Man findet die meisten Berichte über Stadienberechnungen vor 1997, nicht zuletzt aus diesem Grund haben auch wir u.a. die 4. Auflage benutzt.

Es existiert aber auch noch eine japanische Klassifikation der Stadien.

Die Japaner benutzen das UICC- System, aber auch das JSBS- System von 1997 (Japanese Society of Biliary Surgery).

In der JSBS- Klassifikation ist die T- Einteilung eigentlich gleich, aber die Einteilung der Lymphknoten ist anders. [19]

#### JSBS- Klassifikation:

*(LK- Status)*

n0: kein LK- befall

n1: Metastasen im Ductus Cysticus und um dem Ductus choledochus

n2: Metastasen im Lig.hepatoduodenale, im posteriorsuperioren Pankreaskopf und/oder entlang der A. hepatica

n3: peripankreatische, zöliakale, superior mesenteriale und/ oder paraaortale LK- metastasen

n4: weiter entfernt gelegene Metastasen der LK, als n3

*(Stadieneinteilung)*

I: T1n0M0

II: T1n1M0, T2n0M0, T2n1M0

III: T1n2M0, T2n2M0, T3n0M0, T3n1M0, T2n2M0

IVa: T4n0M0, T4n1M0, T4n2m0, jedes T n3M0

IVb: jedes T n4M0, jedes T Jedes n M1

Der Vollständigkeit sollte man noch erwähnen, dass eine modifizierte Stadieneinteilung nach Nevin existiert, die das Staging und die Histologie kombiniert berücksichtigt. [82,96]

#### Modifizierte Stadieneinteilung nach Nevin:

Stadium I Carcinoma in situ

Stadium II Beteiligung von Mucosa oder Muskularis

Stadium III Transmurale direkte Leberinvasion

Stadium IV Lk- metastasen

Stadium V Fernmetastasen

#### 1.2.7 Metastasierungswege

Insgesamt neigt das Gallenblasenkarzinom früh zur Absiedlung von Karzinomzellen.

Karzinome allgemein neigen typischerweise zur lymphatischen

Metastasierung, Sarkome hingegen neigen primär eher dazu hämatogen zu metastasieren.

Das Gallenblasenkarzinom verhält sich wie ein typisches Karzinom und metastasiert folglich primär lymphogen.

Hierbei werden erst die primären Lymphknotenstationen, die regionären N1 Knoten entlang des Ductus cysticus und choledochus befallen. Sekundär kommt es dann zum Befall juxta-regionärer N2- Knoten im Bereich des Pankreaskopfes, periportal, und zöliakal.

Varshney [123] unterscheidet drei Lymphknoten- Level.

Level 1 entspricht hier N1, Level 2 den Peripankreatischen und Knoten entlang der Ateria hepatica, Level 3 spiegelt die Knoten am Trunkus zöliakus wieder.

Lymphknotenmetastasierung in die aortocavalen Nodi lymphatici wird bereits als M1 bezeichnet. [127]

Sekundär erfolgt die Metastasierung venös über die Vena cystica, die in Größe und Zahl variiert. Sie mündet zumeist in die V. portae und von dort in beide Leberlappen. Dies kann zu einem hämatogenen, also nicht per continuitatem [34] Befall der Lebersegmente 4b, 5 oder 4,5

und 8 führen kann [55], auch werden direkte venöse Verbindungen der Gallenblase zum Leberbett beschrieben[34,64]

Satho und auch Yoshimitsu beschreiben eine direkte Drainage von Gallenblasenvenen in Branchen der V. portae von S4/5. [Lit. in 34,64]

Die neurale Ausbreitung, über die Invasion von perineuralen Nervenscheiden [20] wird in 25- 33% der Metastasierungen berichtet. [36,62]

Seltener sieht man die intraduktale Metastasierung.

Letzlich kann das Karzinom sich natürlich per continuitatem über direkte Invasion benachbarter Strukturen ausbreiten.

## 1.3 Operationstechniken der Cholezystektomie

### 1.3.1 Laparoskopische Cholezystektomie

Die erste laparoskopische Cholezystektomie wurde 1987 von Phillipe Mouret durchgeführt.

Aus onkologischen Gründen aber wird bei präoperativem Gallenblasentumorverdacht die offene Operationstechnik empfohlen. [134, 28] Dies beruht auf Annahmen, dass die laparoskopische Chirurgie zu einer erhöhten Inzidenz an Peritonealkarzinose und Port- site Metastasen führt und so die Laparoskopie die Gefahr birgt, dass potentiell kurable Tumorstadien in ein inkurables überführt werden kann. [65]

Falls man intraoperativ eine Gallenblase für tumorsuspekt hält, sollte man, wenn laparoskopisch begonnen, auf die offene Operationstechnik ohne weitere Tumormanipulation wechseln [134], sog. Konversion.

Aktuelle tierexperimentelle Ergebnisse weisen sogar darauf hin, dass die Zeit des intraoperativen Umstieges von laparoskopisch zu offen, eine Rolle spielt.

Hiernach sollen Mäuse, die einer Darmkrebs Konversionsoperation unterzogen wurden, bei einer sog. frühen Konversion wesentlich besser abschneiden, als solche, die spät konvertiert wurden. [101]

Da wir aber von einem postoperativen Zufallsbefund ausgehen und ca. 90% der Cholezystektomien laparoskopisch durchgeführt werden [123], (in Deutschland, laut Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH werden 86,96% laparoskopisch begonnen, bei 6,05% wird intraoperativ umgestiegen)[16] ist die laparoskopisch durchgeführte Gallenblasenoperation von großer Relevanz.

Vorgehen und mögliche Komplikationen:

Nach Stichinzision im Nabelbereich wird hier die sog. Veress- Nadel eingeführt.

Diese wird nach CO<sub>2</sub> Insufflation bis zu einem intraabdominellen Druck von 12mmHg durch einen Trokar ausgetauscht, über den eine 30 Grad Optik eingeführt wird und die weitere Gasinsufflation erfolgt.

Über die Optik erfolgt ein 360 Grad Schwenk, mittels dem das Abdomen inspiziert wird.

Es werden folglich weitere Trokare eingeführt.

Ein 10mm Trokar subkostal in der Medianebene, ein 5mm Trokar subkostal in der Medioklavikularlinie und ein 5mm Trokar rechts lateral ungefähr in Höhe des Nabels.

Danach bringt man den Patienten in leichte Linkseiten- und Antitrendelenburglage.

Mittels einer Faszange, über den rechten Trokar eingeführt, wird die Gallenblase mit der Leber nach kranial gedrückt.

Mit einer weiteren Faszange wird das Organ nach lateral gedrückt und dadurch das Calotsche Dreieck dargestellt.

Mittels scharfer und stumpfer Präparation wird dann der Ductus cysticus und die Ateria cystica dargestellt.

Nach Darstellung des Ductus wird dieser mittels Clips, resorbierbar in Richtung Gang und nicht resorbierbaren zum Organ abgesetzt.

Die Gallenblase muss nun teils stumpf, teils scharf aus dem Leberbett herausgeschält werden.

Die Gallenblase kann dann nach Ablassen des Pneumoperitoneums mittels Endobag gesichert und über den 10mm Trokar oder über den Optiktrokar nach Entfernung der Optik

geborgen werden.

Die Faszienlücken werden mittels Einzelknopfnähten versorgt, bei 5-mm- Inzision kann darauf verzichtet werden.

Bei diesem Eingriff kann es zu gewissen Komplikationen kommen, die sich evtl. nachteilig für den Tumorpatienten bezogen auf die Prognose auswirken können.

Zum einen kann es zu Verlust von Gallenflüssigkeit kommen [43,134], verursacht durch instrumentelle Manipulation.

Problematisch hieran ist, dass bei einem malignen Tumor der Gallenblase auch die Gallenflüssigkeit maligne Zellen enthält.

Sobald Galle ausgelaufen ist, handelt es sich selbst in niedrigen Tumorstadien meist dann nicht mehr um eine lokale Erkrankung. [102]

Die instrumentelle Manipulation kann zu Perforation des Organs führen oder evtl. nur zu sogenannten Mikroperforationen [134], die häufig als solche nicht erkannt werden, aber als solche gerade bei Patienten, die in frühen Stadien einen rasanten Progress der Tumorerkrankung zeigen, anzunehmen sind.

Zu einer sog. Perforation der Gallenblase kommt es laut Romano [102] in bis zu 26- 33% der laparoskopisch durchgeführten Cholezystektomien, zu Mikroperfortionen laut einer von Hewett durchgeführten Studie in 6,7%. [119]

Der hieraus resultierende Verlust von Galle führt zu einer erhöhten Rate an Peritonealkarzinose [102] und Port- site Metastasen.

Port- site Metastasen sind Tumorabsiedlungen in den Trokarstellen.

Aus diesen Gründen wird in den chirurgischen Leitlinien empfohlen, die Trokarstellen, bei vorher bereits bekanntem Karzinom und auch bei Tumorverdacht auszuschneiden.

Im Falle des okkulten Karzinoms, also bei vorher und intraoperativ nicht bekanntem Krebs sollten die Trokarstellen in einer Reoperation nachreserziert werden.

Im folgendem ist der hierzu passende Wortlaut der Leitlinien zitiert:[7]

*(Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und  
der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie)*

**„Chirurgische Therapie mit kurativem Ansatz bei präoperativ vermutetem Karzinom:**  
*Beim Carcinoma in situ (Tis), Mukosakarzinom (T1a) und Primärtumor der Kategorie T1b (Infiltration der Muscularis) ist die Entfernung der Gallenblase ausreichend. Bei Tumoren der Kategorie T2 und mehr muss die Resektion des Gallenblasenbettes mit einem ca. 3 cm breiten Saum angeschlossen werden oder eine anatomische Leberresektion (Resektion der Segmente IVb und V) mit Lymphadenektomie entlang des Ligamentum hepatoduodenale durchgeführt werden. Bei Infiltration des Ductus choledochus kann eine Mitresektion des Ductus choledochus indiziert sein. Selten ist bei ausgedehntem Tumor eine Hemihepatektomie möglich und sinnvoll.*

***Intraoperative Schnellschnittdiagnostik***

*Sie sollte immer bei Verdacht auf Vorliegen eines Karzinoms erfolgen.*

***Vorgehen bei postoperativ nachgewiesenem Gallenblasenkarzinom***

*Die Cholecystektomie ist bei präinvasivem Karzinom (Tis) und T1-Karzinom ausreichend, sonst Re-Operation entsprechend o.a. Vorgehen. Nach laparoskopischer Cholecystektomie sind die Trokarkanäle bei der Re-Operation zu exzidieren. „*

Der Peritonealkarzinose kann man durch Spülung des OP- Situs mittels zytotoxischen Lösungen versuchen entgegenzuwirken.

Ein weiteres Problem der laparoskopischen Chirurgie ist die fehlende Peritonealnaht.

Normale Tumorzellen heften schlecht an intaktem Mesothel an.

Durch Verletzung des peritonealen Mesothels an den Trokarstichkanälen, können diese Zellen aber recht gut anheften. [8]

Hier finden die malignen Zellen rasch Anschluß an Blutgefäße, des weitern enthalten diese Stellen bspw. Fibroblasten, welche Wachstumsfaktoren produzieren [6], Kollagen oder Proteoglykane, was eine günstige Umwelt für Tumorzellen darstellt. [8]

Die Entfernung vor allem das kraftvolle Herausziehen der Gallenblase durch die Stichkanäle

begünstigt die Entwicklung von Port- Metastasen, beispielsweise durch den Kontakt des Organs beziehungsweise von Tumorzellen mit der peritonealen Verletzung. [8]

Die instrumentelle Manipulation ist jedoch nicht als Erklärung für eine eventuelle Prognoseverschlechterung nach laparoskopischer Tumorchirurgie ausreichend, so beschreibt Evrard 96 [35] oder Lane 99 [63] Porte- site Metastasen nach diagnostischer Laparoskopie bei einem Pankreas- ca, wo es zu keiner Manipulation instrumenteller Art am Retroperitonealtumor gekommen ist.

Ein weiterer sich negativ auswirkender Faktor ist das so genannte Pneumoperitoneum.

Wie bereits gesagt, wird bei, ausgenommen die gaslose Laparoskopie, der laparoskopischen Operationsmethode der Bauchraum mit einem Gas, normalerweise CO<sub>2</sub> aufgeblasen.

Durch dieses Aufblasen kann es sein, dass frei am Organ anhaftende Tumorzellen im Peritonealraum diffus verteilt werden. [8]

Des weiteren wird CO<sub>2</sub> angeschuldigt, Tumorwachstum zu beschleunigen.

CO<sub>2</sub> soll im Bauchraum eine lokale Azidose erzeugen, [81] dies ist besonders wichtig im Bereich des Mesothels, denn hier kommt es durch die Azidose zu einer Immunsuppression, welche zu einer verminderten Makrophagentätigkeit und somit zu einem verstärkten Tumorwachstum bzw. zu einer erleichterten Anhaftung von Tumorzellen am Mesothel des Peritoneums und an den Trokarstellen führen kann.

Gestützt werden diese Aussagen durch Experimente mit inertem Gasen, wie bspw. Helium, welches diese Effekte nicht aufweist. [81]

Weiterhin wichtig erscheint die Desufflation des Pneumoperitoneums.

Beim Ablassen des Gases kommt es zum sogenannten Chimney Effekt, [48] d.h., dass das CO<sub>2</sub> durch die Trokarstellen wie durch einen Schornstein entweicht und hierbei Tumorzellen in Port- Wunden gepresst werden können, weshalb auch eine langsame Desufflation empfohlen wird, um diesen Effekt zu minimieren. [48]

Diese Komplikationen sind aus onkologischer Sicht wichtig, da die Primäroperation nicht zu

Verschlechterung der Prognose führen darf.

Weitere Komplikationen, sind bspw. die Verletzung von Gefäßen durch die Veress- Nadel, selten die Erzeugung eines Hautemphysems oder eines Emphysems des großen Netzes.

Variationen des Ductus cysticus können zur Durchtrennung des Ductus choledochus oder eines Ductus hepaticus führen.

Wichtig ist vor allem, dass das Pneumoperitoneum bei respiratorisch Insuffizienten zu intraoperativen Komplikationen führen kann, postoperativ jedoch durch den geringen Wundschmerz die Atmung leichter fällt, als nach konventioneller Cholezystektomie. Durch den erhöhten intraabdominellen Druck kann es zu einem verminderten Rückstrom in der Vena cava inferior kommen und deshalb sind die Standards der Thrombembolieprophylaxe einzuhalten.

### 1.3.2 Offene Cholezystektomie

Als Zugangsweg dient hier meist der rechtsseitige Rippenbogenrandschnitt, da dieser gut zu erweitern ist und weniger postoperative Hernien als Komplikation zur Folge hat.

Seltener findet der pararektale Zugangsweg oder die quere Oberbauchlaparotomie Anwendung.

Man durchtrennt der Reihenfolge nach Haut, Subkutis, Faszie, M. obliquus externus abdominalis und Peritoneum.

Ist der Bauchraum eröffnet, wird Leber, Magen, und Kolonrahmen palpirt.

Die Gallenblase wird gefasst und die Präparation am Caltoschen Dreieck begonnen.

Zuerst wird der Ductus cysticus und die Ateria cystica dargestellt und bspw. mit 3-0 Vicryl ligiert.

Das Organ wird nun retrograd subserös aus dem Leberbett ausgeschält, mittels Schere, Kaustik oder digital.

Sollte hier der OP –Situs sich als schwierig herausstellen, bspw. bei einer schweren Entzündung oder aber auch mal bei einem Karzinom, beginnt man die Präparation von lateral, um Verletzungen zu vermeiden, evtl. sogar antegrades Vorgehen vom Fundus beginnend.

Es folgt der schichtweise Wundverschluß.

Die Komplikationen der offenen Cholezystektomie entsprechen im Wesentlichen denen der laparoskopischen Operationsmethode(Tab.1), sie unterscheiden sich aber hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens. Wobei hierbei das Galleleck und die Eröffnung der Gallenblase von wesentlichem Interesse sind.

	OC (%) (offen)	LC (%) (laparoskopisch)
Choledochusverletzung	0,1- 0,4	0,25- 0,9
Blutung	0,3	0,3- 0,7
Galleleck	0,3	0,3- 0,8
Darmläsion	0,16	0,07- 0,7
Pulmonale Komplikation	0,8	0,4- 0,6
Wundkomplikation	1- 10	0,3- 5,9
Ileus	0,3	0,13
Eröffnung Gb/ Steinverlust	k. A.	0,2- 0,12
Hernia postoperativa	k. A.	0,08- 0,6
Relaparotomie	0,84- 1,5	0,9

Tab. 1 (aus Lippert [65])

Die Komplikationsrate hängt bei der laparoskopisch durchgeführten Cholezystektomie von der Erfahrung des Laparoskopikers ab. Hierfür wurde der so genannte LISAK- Index (Tab.2)

von Schrenk und Mitarbeitern entwickelt, der den intraoperativen Schwierigkeitsgrad anhand präoperativer Verfahren abschätzt.

LISAK	Variable	Punkte
Labor	Leukozytose > 10x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	1
i.V. Cholangiographie	Keine Gallenblasenfüllung	1
Sonographie	Verdickte Wand/Hydrops/ Pericholzsytitis/ Schumpfgallenblase	1 1
Anamnese	Voroperation im Oberbauch/ Kolik < 3 Wochen	2 1
Klinik	Schmerzen rechter Oberbauch Abwehrspannung rechter Oberbauch	1 1
Gesamt		9
0 Punkt= Score 0 einfache laparoskopische Cholezystektomie zu erwarten 1 Punkt= Score I geringe intraoperative Kompl. zu erwarten 2 Punkt= Score II intraoperative Kompl. zu erwarten 3 Punkt= Score III Schwieriger Kasus 4 Punkt= Score IV Konversion zu erwarten  Score 0- I Operation für Anfänger geeignet Score II- III erfahrener Operateur geeignet Score IV primär offene OP durch erfahrenen Operateur oder zum. geringe Hemmschwelle zur Konversion		

Tab. 2: (aus Lippert [65])

Dieser Index ist gerade im Bezug auf das okkulte Karzinom interessant, denn zeigt das okkulte, postoperativ zufällig entdeckte Karzinom, präoperativ häufig das Bild einer chronischen Entzündung, was zu einem LISAK- Index von II- III oder sogar IV führen würde, was somit einen erfahrenen Laparoskopiker eventuell sogar einen primär offenen Zugang oder zumindest eine geringe Hemmschwelle zur Konversion erfordert.

### 1.3.3 Konversion

Unter Konversion oder Konversionsoperation versteht man den intraoperativen Umstieg von der laparoskopisch begonnen zur offenen Operationsmethode.

Diese kommt wie oben bereits angesprochen dann zum Einsatz, wenn der OP- Situs

anatomisch nicht mehr laparoskopisch beherrschbar ist.

Gründe hierfür können zum einen anatomische Varianten bspw. des Ductus cysticus sein, desweiteren schwere Entzündungen, hinter der sich auch ein okkultes Karzinom verstecken kann. Ebenso Verwachsungen der Gallenblase, oder falls eine Choledochusrevision erforderlich sein sollte, können Gründe für einen Umstieg sein.

Erhebt man den intraoperativen Verdacht auf ein Karzinom, sollte auch hier aus onkologischen Gründen jegliche weitere laparoskopische Tumormanipulation unterlassen werden und eine Konversion erfolgen. [134]

#### 1.4 Bergebeutel

Die laparoskopische Tumorchirurgie wird häufig angeschuldigt, die Prognose im Vergleich zu konventionell operierten Patienten zu verschlechtern.

Wie bereits erwähnt, wird seit den ersten Beschreibungen von Port-site Metastasen [31] 1991 und Tumorzelldissemination 1994 angenommen, dass der laparoskopische Zugangsweg die Prognose des okkulten Gallenblasenkarzinoms verschlechtert [91], vor allem wenn es zu intraoperativen Komplikationen, wie bspw. Ruptur der Gallenblase und exzessive Manipulation am Organ gekommen ist. [134,102]

Ideal wäre es, wenn sich solche Risiken minimieren oder sogar vermeiden ließen.

Ein Versuch dessen, der in der Literatur häufig als Schutz vor Verlust von Galleflüssigkeit propagiert wird, ist der Bergebeutel. [93]

Er soll verhindern, dass wenn es zur Perforation des Organs gekommen ist, sei es eine makroskopische oder mikroskopische, Gallenflüssigkeit und damit Tumorzellen im Abdomen verteilt oder in die Ports über den sogenannten Chimney- Effekt gedrückt werden.

Gemäß der Literatur, in der beispielsweise Pinocoy und Becker [93] schreiben, dass falls die Gallenblase im Rahmen einer laparoskopischen Cholezystektomie bei einer symptomatischen

Cholezystolithiasis als tumorsuspekt eingestuft wird, sollte ein Bergebeutel bei der Entfernung der Gallenblase gebraucht werden, um das Risiko einer Tumorausbreitung zu minimieren. Mit der Einführung der laparoskopischen Cholezystektomie haben sich zahlreiche Berichte [37,107,117] von postoperativer Aussaat und Tumorrezidiven an den Trokareintrittsstellen ergeben, so dass sich dieses Vorgehen als erforderlich erwies. Die Laparoskopie selber hat aber gemäß dieser Literatur keinen negativen Einfluss auf die Überlebensrate der betroffenen Patienten [117]. Wurde die Cholezystektomie laparoskopisch durchgeführt und es wurde kein Bergebeutel bei der Entfernung der Gallenblase verwendet, muss der Zugang, über den die Extraktion der Gallenblase erfolgte, im Rahmen einer Reoperation exzidiert werden [9,56]. Es scheint, der Einsatz eines Endobags in der laparoskopischen Tumorchirurgie, speziell beim Gallenblasenkarzinom, eine entscheidende prognostische Rolle zu spielen.

Hiernach sieht es so aus, dass der Bergebeutel die Probleme der laparoskopischen Gallenblasenkarzinomchirurgie wie zum Beispiel den Verlust von Gallensekret oder der direkte Kontakt der Gallenblase und eventuell des Tumors mit den Portinzisionen [134] zwar nicht gänzlich lösen würde, aber ein recht potentes Mittel im Kampf um Tumorzellaussaat während des laparoskopischen Eingriffs darstellen würde.

Dies spräche für einen routinemäßigen Einsatz des Bergebeutels bei tumorsuspekten Befunden, (wo man eigentlich ohnehin laut Leitlinien [28] konvertieren sollte) aber auch bei aus benignen Indikationen durchgeführten Cholezystektomien, hinter denen sich okkulte Karzinome verbergen könnten.

## 1.5 Intraoperative Eröffnung der Gallenblase

Eines in der Literatur durchgängig beschriebenes Problem bei der laparoskopischen Operation von Gallenblasenkarzinomen ist die akzidentelle intraoperative Eröffnung der Gallenblase.

Die Verletzung der Gallenblase während des laparoskopischen Eingriffs wird zum Teil in der Literatur in bis zu über 30% der Fälle berichtet. [108,51,32,42,136]

Die Verletzung des Organs während der Laparoskopie und der hieraus resultierende Verlust von Galleflüssigkeit und der darin enthaltenen Tumorzellen bei einem onkologischen Eingriff resultiert häufig aus der instrumentellen Manipulation mittels der laparoskopischen Instrumente am Organ.

Gerade wenn der Laparoskopiker unerfahren ist oder das Organ stark mit der Umgebung verwachsen ist, wie bei einer chronischen Cholezystitis, hinter der sich dann häufig ein Karzinom der Gallenblase verbergen kann [131], ist die Gefahr der intraoperativen Verletzung der Gallenblase groß und eine sorgfältige subseröse Präparation nötig. [44]

Das grundlegende Problem der Perforation des Organs ist die Zellaussaat einmal durch das Auslaufen von Gallesekret, dann durch Verteilung von Galle durch den intraabdominellen Druck und die Kontaminierung laparoskopischer Instrumente, mit konsekutiver Verteilung der Zellen im gesamten Operationsfeld. [43,44]

Da die Galleflüssigkeit reich an mukosalen Zellen ist [43], aus denen sich ein Krebs im Falle des Vorliegens eines Karzinoms entwickelt hat, werden bei der Verletzung des Organs auch maligne entartete mukosale Zellen im Bauchraum verteilt. [43]

Doudle et al. [30] gehen davon aus, dass wenn keine Verletzung des Organs erkennbar ist und der Verlauf trotz frühen Tumorstadiums sehr progredient ist, es zu Mikroperforationen, also minimalsten Verletzung am Organ gekommen ist.

Auch Hewett [43] macht Mikroperforationen, zugefügt durch laparoskopische Manipulationen am Organ, für Tumorzeldissimination verantwortlich.

Es scheint also nicht verwunderlich, dass sogar Fälle von Carcinoma in situ beschrieben werden, die durch Verletzung des Organs zu einer peritonealen Aussaat geführt haben. [37]

## 1.6 Port site- und Wundmetastasen, Rezidive

Wie bereits eingangs erwähnt, wird die laparoskopische Chirurgie angeschuldigt, die Prognose des okkulten Gallenblasenkarzinoms zu verschlechtern [91], vor allem wenn es zu intraoperativen Komplikationen, wie bspw. Ruptur der Gallenblase und exzessive Manipulation am Organ gekommen ist [134,102]. Diese Vermutungen basieren größtenteils auf 1994 zum ersten Mal publizierten Beobachtungen, dass die laparoskopisch operierten Patienten im Verlauf eine höhere Inzidenz an „Port Site,-Metastasen aufwiesen [91].

Mittlerweile sind in der Literatur mehr als 100 Fälle von Trokarmetastasen nach laparoskopischen Operationen beschrieben, unter anderem auch beim Gallenblasenkarzinom. [23,29,40,49,56,70,72,77,88,131,136,]

Bis 2000 sind in der Literatur 46 Fälle von Trokarmetastasen nach laparoskopischer Cholezystektomie dokumentiert. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die publizierten Fälle von Trokarmetastasen in der internationalen Literatur. Bei einer dieser 46 Cholezystektomien handelt es sich jedoch um eine Metastase eines incidentellen Pankreaskarzinom, welches bei laparoskopischer Cholezystektomie gestreut hat. [99]

Author	Year	Age	Sex	Interval	Number of implants	Follow-up
Gornish <sup>1</sup>	1991	53	M	4m	1	—
Drouard <sup>1</sup>	1991	58	M	3m	1	4m, alive
Barsorum <sup>4</sup>	1992	73	F	3m	2	6m, died
Puzet <sup>4</sup>	1992	58	F	3m	2	10m, died
Patraskeropoulos <sup>4</sup>	1992	—	—	4m	1	—
Fong <sup>7</sup>	1993	67	F	1m	1+p	5m, died
Chair <sup>4</sup>	1993	60	M	24d	1+p	6m, died
Chair <sup>4</sup>	1993	66	F	3m	2	—
Lucciriani <sup>9</sup>	1993	40	M	—	1	8m, alive
O'Rourke <sup>10</sup>	1993	62	F	3w	3	3m, died
Flingelstone <sup>11</sup>	1993	49	F	3w	1	—
Siriwaderma <sup>12</sup>	1993	61	F	—	1+p	—
Siriwaderma <sup>12</sup>	1993	71	M	8w	1+p	died
Walsh <sup>17</sup>	1993	88	F	4m	1	6m, died
Landford <sup>14</sup>	1993	73	F	—	1	—
Wade <sup>13</sup>	1994	59	F	3w	1	17m, alive
Targarona <sup>14,17</sup>	1994	65	F	3m	2	10m, alive
Targarona <sup>14,17</sup>	1994	61	F	—	1	6m, alive
Targarona <sup>14,17</sup>	1994	64	F	10m	1	18m, alive
Johnson <sup>18</sup>	1994	—	—	—	1+p	died
Nalhy <sup>19</sup>	1994	69	F	6m	—	15m, died
Nduka <sup>20</sup>	1994	62	F	4w	3	8m, died
Weiss <sup>21</sup>	1994	41	F	14w	1	—
Kim <sup>22</sup>	1994	59	F	18d	1	11m, alive
Ng <sup>23</sup>	1994	65	F	3m	1	—
Sander <sup>24</sup>	1995	72	F	8m	1	8m, died
Brooks <sup>25</sup>	1995	69	F	3m	1	11m, alive
Brooks <sup>25</sup>	1995	—	—	—	1	—
Brooks <sup>25</sup>	1995	—	—	—	1	—
Copher <sup>26</sup>	1995	66	F	21/2m	2	—
Jacobi <sup>27</sup>	1995	73	F	2m	2	—
Baer <sup>28</sup>	1995	65	F	7m	1	16m, died
Norfleet <sup>29</sup>	1995	—	—	—	1	—
John <sup>30</sup>	1995	48	F	2m	1	1m
Wibbenmayer <sup>31</sup>	1995	90	M	3m	1	6m, died
Wibbenmayer <sup>31</sup>	1995	76	F	9m	1+p	10m, died
Wibbenmayer <sup>31</sup>	1995	70	F	6w	1+p	—
Sailer <sup>32</sup>	1995	67	M	5m	1+p	7m, alive
Shibata <sup>33</sup>	1996	64	F	13m	1+p	13m, alive
Cotlar <sup>34</sup>	1996	60	F	11m	3+p	18m, died
Karayannakis <sup>35</sup>	1997	59	F	3m	1	—
Lomis <sup>36</sup>	1997	64	F	7m	2	18m, alive
Razzetta <sup>37</sup>	1997	76	F	2m	1+p	6m, died
Johnson <sup>38</sup>	1997	61	F	6w	1+a	12m, died
Mori <sup>39</sup>	1997	63	M	12m	1	22m, alive
Reddy	1998	72	F	13	2+p	16m, died

Tab. 3 ([99])

Trokarmetastasen sind also nach wie vor ein aktuelles Problem in der laparoskopischen Tumorchirurgie.

Sie sind einer der wesentlich Gründe, warum die laparoskopische Chirurgie häufig angeschuldigt wird die Prognose von Patienten mit malignen Erkrankungen zu verschlechtern, sofern sie einer primär laparoskopisch durchgeführten onkologischen Operation unterzogen wurden.

Das verwendete Gas während der Laparoskopie scheint auch eine zentrale Rolle bei der Tumorabsiedlung in Trokarstellen zu spielen.

Standardmäßig wird Kohlendioxid als Gas insuffliert, was in den Ports zu einer lokalen Azidose führt mit darauf folgender Immunsuppression in den Ports, was eine Ansiedlung von Tumorzellen begünstigt.

Das inerte Edelgas Helium führt in Experimenten zum Teil zu weitaus weniger Port Metastasen [46,81], im Vergleich zu CO<sub>2</sub>.

Auch die gaslose Laparoskopie scheint eine geringere Inzidenz an Bauchwandmetastasen nach sich zu ziehen. [14,45, 46,52,71]

Die Gründe, die in der Literatur immer wieder als negativ beeinflussende Faktoren der Laparoskopie bezogen auf Port site- Metastasen angeführt werden, sind im Grunde genommen immer die gleichen:

- Laparoskopische Manipulation [61,78,130]
- CO<sub>2</sub> Pneumoperitoneum [21,46,129]
- Mechanische Effekte, wie Druck oder Desufflation [46,2,47]
- Metabolische Effekte des CO<sub>2</sub> [79,97]
- Kontamination der Instrumente während der OP [119]

Deshalb wird in der Literatur empfohlen, dass bei Verdacht auf eine maligne Gallenblasenerkrankung primär offen operiert werden soll. [134]

Wobei es auch bei der offenen Operationsmethode zu Wundmetastasen kommen kann.

Wundmetastasen nach offener Primäroperation sind nach der gängigen Literatur ein äußerst seltenes Ereignis. [100,37]

Zumeist liegt das daran, dass Wundmetastasen schlecht, bis gar nicht dokumentiert werden. [100]

Man bräuchte also einen Vergleich um hier definitiv sagen zu können, dass Wundmetastasen ein so seltenes Ereignis sind.

Schaut man sich eine 1997 publizierte Studie von Ricardo an, damals mit 93 Patienten die größte veröffentlichte Studie über das Gallenblasenkarzinom, so kommt diese bei ihren Patienten zu dem Ergebnis, dass die Patienten keine erhöhte Inzidenz an Trokarmetastasen im Vergleich zu Wundmetastasen aufwiesen.[100]

Die abdominelle Metastasierung wäre demnach also ein generelles Problem und nicht ein spezielles der laparoskopischen Operationsmethode, was in der Literatur zum Teil behauptet wird. [23,29,40,49,56,70,72,77,88,131,136,]

Es scheint sich beim Gallenblasenkarzinom um eine biologisch sehr aggressive Tumorart zu handeln, die zu abdomineller Metastasierung neigt. [100]

In den Leitlinien [28] wird ab Stadium T2 eine Reoperation empfohlen, falls die Operation laparoskopisch durchgeführt wurde, sollte die Reoperation eine prophylaktische Excision der Trokarkanäle mit beinhalten, um eine mögliche Portmetastasierung zu verhindern.

Unsere Ergebnisse aus dem Zentralregister hierzu finden sie im Ergebnissteil (Kap. 3).

## 1.7 Überlebensrate, gemessen am T- Kriterium

### 1.7.1 Einleitung

Bei Krebserkrankung steht die Frage nach der Prognose die wesentlich vom Tumorstadium abhängt im Vordergrund, wobei die Prognose des Gallenblasenkarzinoms extrem schlecht ist, da es sich hierbei um einen hochmalignen Tumor handelt, der früh metastasiert und dann schnell zu klinischen erkennbaren Krankheitszeichen führt. [12]

Gefragt wird meist nach der so genannten 5 Jahresüberlebensrate oder 10 Jahresüberlebensrate, abgekürzt JÜR.

Sie gibt an, wie viel Prozent der erkrankten 5 oder 10 Jahre überleben.

Umso höher das prozentuale 5 Jahresüberleben, desto besser ist die Prognose und desto geringer zumeist die Malignität dieser Erkrankung.

Malignität eines Tumors ist gleichzusetzen mit Bösartigkeit und besagt, wie schnell eine Erkrankung zum Tode führt. Ein hochmaligner Tumor zeigt ein biologisch sehr aggressives Verhalten und ist meist mit einer frühen Metastasierungstendenz und oder hohen Lokalrezidivrate verbunden und führt schließlich zumeist schnell zum Versterben des Individuums.

Diese Angaben werden keineswegs nur bei Krebserkrankungen gebraucht, sondern auch bei anderen chronischen Krankheiten.

Bei der JÜR spielen natürlich auch therapeutische Faktoren eine Rolle und bei operativ therapierbaren Tumoren auch die Operationstechnik.

Diese sollte die Prognose nicht verschlechtern, deshalb sollten generell die Grundsätze der onkologischen Chirurgie eingehalten werden, wie beispielsweise die Regel, dass man Tumore soweit möglich in no touch isolation Technik operiert um Manipulation am Tumor zu vermeiden, zwecks Verhinderung der Zellaussaat.

Auch beim Gallenblasenkarzinom gelten diese Regeln [17], schwierig ist dies natürlich bei einem Karzinom von dessen Existenz man zum Zeitpunkt der Operation nichts weiß, wie beispielsweise beim okkulten Gallenblasenkarzinom.

Aber auch hier darf die Primäroperation zu keiner Prognoseverschlechterung führen.

Aus onkologischen Gründen wird bei präoperativem Gallenblasentumorverdacht die offene Operationstechnik empfohlen. [134] Dies beruht auf den eingangs erwähnten Annahmen, dass die laparoskopische Chirurgie zu einer erhöhten Inzidenz an Peritonealkarzinose und Port- site Metastasen führt und so die Laparoskopie die Gefahr birgt, dass potentiell kurable Tumorstadien in ein Inkurables überführt werden[65].

Falls man intraoperativ eine Gallenblase für tumorsuspekt hält, sollte man, wenn laparoskopisch begonnen, auf die offene Operationstechnik ohne weitere Tumormanipulation wechseln [134], sog. Konversion.

Hier scheint es nun entscheidend was die Überlebenskurven zeigen.

Anhand dieser muss man versuchen zu klären, ob die eine oder andere Operationstechnik sich wesentlich auf die Jahresüberlebensrate auswirkt, bzw. ob signifikante Prognoseunterschiede zwischen den einzelnen Operationsgruppen, gemessen an der Operationstechnik bestehen.

#### 1.7.2 Angaben in der Literatur (alle Tumorstadien, gemessen am T- Kriterium)

Zum Vergleich sollen erst einmal die Jahresüberlebensraten, aus der internationalen Literatur wiedergegeben werden.

Die 5 JÜR bei Gallenblasenkarzinom beträgt insgesamt, alle Stadien zusammengefasst 5% und ist somit sehr schlecht. [10,11,17,18,24,53,58,84,110,120,131]

Wobei das okkulte Gallenblasenkarzinom hierbei etwas besser abschneidet, was nicht verwundert, da dieses häufig ein Zufallsbefund ist und somit das Tumorstadium häufig weniger fortgeschritten ist.

Das mediane Überleben beträgt bei Wullstein`s Patienten bspw. bei suspekten Karzinom 9,2 Monate bei okkultem Karzinom der Gallenblase 26,5 Monate. [134]

#### 1.7.3 Überlebensraten in der Literatur T1- Tumore

Betrachtet man die internationale Literatur, so zeigt sich ein variables Bild an Überlebensraten für T1- Tumore.

Beschreibt Tanaka noch eine Überlebensrate von fast 100% für T1- Tumore [2,6, 7 in 20] liest man an anderer Stelle Raten zwischen 80 und 100% [128,50,94], bei Onoyama von 78,9%. [85]

Im Zuge der noch später zu diskutierenden Reoperation gibt Tsunoda et al. für T1- Tumore Überlebensraten von 62,2% an. [122]

#### 1.7.4 Überlebensraten in der Literatur T2- Tumore

Auch für T2- Tumore zeigt sich ein gemischtes Bild bezogen auf die Überlebensraten.

Was natürlich auch davon abhängig, ist ob Lymphknoten befallen sind oder nicht, ob reoperiert wurde und ob die Patienten einen negativen Absetzungsrand hatten.

Nevin, Wanebo, Miyazaki, Benoist oder Tanaka [20] geben jeweils Überlebensraten zwischen 10- 22% für nicht reoperierte Stadium II (T2N0M0) Patienten an. [12,75,82,128]

Nach einer radikalen Reoperation werden 60- 80% Überlebensraten beschrieben [12,10].

#### 1.7.5 Überlebensraten in der Literatur T3-/ T4- Tumore

Rau [98] gibt für das Stadium T3N0M0 eine mediane Überlebenszeit von 20,2 Monaten an, für T3 R1/2 lediglich 4,5 Monate.

Für das Stadium T4N0M0 gibt er eine mediane Überlebenszeit von 1,5 Jahren an, für T4 R1/2 lediglich 2 Monate.

Insgesamt wird bei T3/4 aber die Überlebensrate kleiner als 15% angegeben. [19,86,87]

Zusammenfassend kann man hier sagen, dass bei T3 und T4 es sich zumeist um eine systemische Erkrankung handelt, da bspw. die akzidentelle intraoperative Eröffnung der Gallenblase und der darauf folgende Verlust an Gallenflüssigkeit hier sehr häufig ist, [102] und somit die Prognose für beide Stadien infaust ist.

### 1.8 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium:

Ergänzend muss man noch darauf eingehen, dass häufig auch Überlebensraten nicht nur für T- Stadien, sondern für das komplette Tumorstadium, unter Einbeziehung des N- und M- Status angegeben werden. Da in der Literatur noch überwiegend die Klassifikation von 1992 genutzt wird und zum Teil Bezug auf ältere Literatur genommen wird, haben auch wir aus Gründen der Vergleichbarkeit, uns auf die ältere Klassifikation bezogen, unsere Daten aber auch für die aktuellste 6. Version der Vollständigkeit halber berechnet (s. Kap. 3.8)

Zum Vergleich noch einmal die oben bereits erwähnte Einteilung gemäß der UICC (Union Internationale Contre Cancer) bzw. AJCC (American Joint Committee on Cancer) (Klassifikation 1992)

Stadien

Stadium 0	pTis	N0	M0
Stadium I	pT1	N0	M0
Stadium II	pT2	N0	M0
Stadium III	pT1	N1	M0
	pT2	N1	M0
	pT3	jedes N	M0
Stadium IVa	pT4	jedes N	M0
Stadium IVb	jedes T	jedes N	M1

Die Unterscheidung dieser Gruppen bezüglich der Prognose ist eigentlich äußerst wichtig, jedoch wird in der Literatur häufig die Prognose am T- Stadium gemessen.

Wie bereits beschrieben sind die Diskrepanzen der Überlebensraten in der Literatur groß, was nicht zuletzt daran liegt, dass wichtige Faktoren, wie Lymphknotenstatus, der eine entscheidende Rolle in Anbetracht der Prognose spielt, nicht berücksichtigt werden.

Es wird bei T1 N0 M0, entspricht Stadium I eine 1 Jahresüberlebensrate von teilweise 100% [38] beschrieben.

Liegt aber ein T1- Tumor vor, bei dem zusätzlich die Lymphknoten befallen sind, resultiert ein Stadium III und die 1 Jahresüberlebensrate beträgt nur noch 44%. [38]

Das die Prognoseabschätzung gemessen am kompletten Tumorstadien in der Literatur seltener beschrieben ist, kann daran liegen, dass bspw. die Patienten nicht radikal operiert, sondern

lediglich cholezystektomiert wurden und so keine Aussage über den Lymphknotenbefall getroffen werden kann.

#### 1.8.1 Stadium I (Angaben in der Literatur):

Im Stadium I findet man in der Literatur für 1 Jahr Überlebensraten von 86% [12]- 100% [38].

Für 3 Jahre Überlebensraten von 63% [12], für 5 Jahre 44% [12] - 66,6%. [38]

#### 1.8.2 Stadium II(Angaben in der Literatur):

Im Stadium II findet man in der Literatur für 1 Jahr Überlebensraten von 61% [12]- 100% [38].

Für 3 Jahre Überlebensraten von 30% [12], für 5 Jahre 10-22%, nach radikaler Operation 69% [10].

#### 1.8.3 Stadium III/IV (Angaben in der Literatur):

Ab Stadium III findet man in der Literatur für 5 Jahre Überlebensraten von 0%. [12,38]

### 1.9 Unmittelbare Reoperation

#### 1.9.1 Allgemeine Problematik

Ein wichtiges Thema bei der Therapie des okkulten Gallenblasenkarzinoms, ist die Reoperation.

Hierunter versteht man einen zweiten Eingriff nach der Primäroperation.

Man unterscheidet eine Reoperation nach bereits erfolgtem Rezidiv von einer unmittelbaren Reoperation, zwecks Verstärkung der Radikalität des Eingriffes, vergleichbar mit der sogenannten radikalen Cholezystektomie bei suspektem, präoperativ bekanntem Gallenblasenkarzinom.

Meist erfolgt diese Nachresektion relativ zeitnah nach dem Primäreingriff, nachdem der Pathologe den postoperativen Zufallsbefund eines Gallenblasenkarzinoms gestellt hat, d.h. innerhalb 2-4 Wochen nach der Cholezystektomie.

Die Frage ist, was unter einer Reoperation zu verstehen ist.

Zum einen kann eine Entfernung der Stichkanäle nach laparoskopischer Primäroperation gemeint sein, zwecks Verhinderung von Port site- Metastasen.

Eigentlich aber versteht man unter dem Begriff der Reoperation, die radikale Reoperation, die im Wesentlichen dem Umfang des Eingriffes der radikalen Cholezystektomie bei suspektem Gallenblasenkarzinom entspricht.

Die Radikalität, also der Umfang der Reoperation, hängt zum einen vom Operateur ab und natürlich vom Befund.

Die Daten, ab wann ein solcher Eingriff stattfinden soll, werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Zumeist aber beabsichtigt der Eingriff eine radikale Resektion (R0) mit der Möglichkeit der Heilung.

Gemäß der Leitlinie [28] genügt bei T1- Tumoren die alleinige Cholezystektomie, was von zahlreichen Autoren auch befürwortet wird. [39,59,120,136]

Andere Autoren empfehlen ab T1b eine Reoperation [123,133] und erreichen so eine angebliche Verbesserung der Überlebensrate, von 60% auf 100% [122].

Andere Autoren wiederum empfehlen hier nur bei positiven Absetzungsändern eine Reoperation [102,113].

Der Umfang der Operation ist in der Leitlinie definiert. Er sollte eine Leberbetteilresektion beinhalten, darunter zu verstehen ist eine exanatomische Entfernung des Lebergewebes im Bereich des Gallenblasenbettes, so genannte Wedge Resection, mit einem 3cm breitem Saum. Man kann aber auch eine sich an der Anatomie der Leber orientierende Resektion durchführen und reserziert so, die der Gallenblase benachbarten Segmente, Segment IVb und V (anatomische Resektion).

Zusätzlich sollte noch eine Entfernung der Lymphknoten entlang des Ligamentum hepatoduodenale durchgeführt werden, eventuell noch eine Entfernung eines Teils des Ductus Choledochus, falls dieser infiltriert ist.[28,7]

Dies sieht die Leitlinie [28] bei T2- Tumoren und höher vor.

#### 1.9.2 Reoperation T1- Tumore

Wie oben beschrieben empfehlen manche Autoren schon ab T1b zu reoperieren, der Umfang der Reoperation entspricht im wesentlichen dem der Leitlinien.

Aber auch bei T2- Tumoren ist die Literatur nicht einheitlich.

#### 1.9.3 Reoperation T2- Tumore

Die Leitlinie [28]empfehl wie angesprochen ab T2 die radikale Operation.

In der Literatur findet man zum einen verschiedenste Variationen an Resektionstechniken. [86, 114,76]

Meist bedeutet es zwar die Resektion von Segment IV und V[10,18,114,76,] manchmal wird aber auch die Resktion von Segment V und VIII beschrieben, da Lebermetastasierung ins Leberbett und allgemein in das Organ Leber nicht nur per conituitatem, sonder auch venös erfolgt.

Die venöse Drainage der Leber erfolgt in Segment IVb/V, IV/V und V/VIII. [123]

Bei der Resektion der Lymphknoten empfehlen manche Autoren die Resektion von sog. N2 (benannt nach der 4./5. Auflage der TNM- Klassifikation) und manche sogar von parakavalen und paraaortalen Lymphknoten, die schon als M1 bezeichnet werden. [112,127]

In der Literatur werden durch eine radikale Ausräumung zum Teil Verbesserungen der 5 Jahresüberlebensraten für T2- Tumore von 40 auf 90% beschrieben. [20]

Auf der anderen Seite gibt es auch Aussagen die bei T2- Tumoren nur eine radikale Operation empfehlen, wenn die Resektionsränder positiv sind. [121]

Dieses Problem scheint für Verwirrung zu sorgen, möchte man ja die bestmögliche Therapie für den Patienten, aber natürlich auch unnötige Risikofaktoren vermeiden und jede zusätzliche Operation bedeutet eine zusätzliche Letalität.

Schauen wir in die neuere Literatur, scheint sich eine Lösung dieses Problems anzubahnen.

Im Grunde genommen, macht man diesen radikalen Eingriff, im Stadium T2 oder auch früher, um mögliche Mikrometastasen, also klinisch noch nicht diagnostizierbare Absiedlungen des Tumors zu eliminieren.

Man kann nämlich auch T2- Tumore noch einmal unterteilen, in Tumore, die > 2mm subserosal eingewachsen sind und welche < 2mm.

Bei Tumoren < 2mm scheint es zu keiner wesentlichen Prognoseverbesserung durch eine radikale Operation zu kommen. Bei Tumoren, die > 2mm subserosal eingewachsen sind, scheint es hingegen zu einer signifikanten Prognoseverbesserung nach einer radikalen Operation zu kommen. [127]

Es scheint, dass bei T2- Tumoren, die < 2 mm subserosal invadieren, es in der Mehrzahl der Fälle nicht zu einer Micrometastasierung gekommen ist.

#### 1.9.4 Reoperation T3/4- Tumore

Die Leitlinie empfiehlt auch bei T3/4- Tumore eine Reoperation.

Die Reoperation hat häufig jedoch nicht mehr kurativen, sondern palliativen Charakter, jedoch ist die Reoperation zwecks radikaler Ausräumung die einzige Chance auf eine mögliche Heilung. [102]

#### 1.10 Fragestellung

Zur Zeit wird in mehr als 75% der Cholezystektomien die Gallenblase laparoskopisch entfernt [133], in Deutschland, laut BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGMBH) werden 86,96% laparoskopisch begonnen, bei 6,05% wird intraoperativ umgestiegen.[16]

Lediglich ein Drittel der Gallenblasenkarzinome ist bereits präoperativ bekannt. [123,134]

In der Mehrheit der Fälle wird die Diagnose erst nach einer Cholezystektomie im Rahmen der vom Pathologen durchgeführten histologischen Untersuchung der Gallenblase gestellt [15,22], es sind so genannte okkulte Gallenblasenkarzinome.

Die meisten okkulten Gallenblasenkarzinome werden aufgrund der Unwissenheit Ihrer Existenz beim Eingriff laparoskopisch operiert.

Die Laparoskopie wird jedoch häufig, wie oben ausführlich ausgeführt, angeschuldigt einen negativen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zu haben. [91,102,134]

Es stellt sich die entscheidende Frage, ob die laparoskopische Primäroperation zu einer Verschlechterung der Prognose führt, also der Zugangsweg einen messbaren Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat oder ob es im Wesentlichen andere Faktoren sind, wie beispielsweise die Tumorbiologie, die die Prognose bestimmen.

Hierzu müssen dann entsprechend auch andere Prognosefaktoren miteinbezogen, respektive eruiert werden, wie beispielsweise die Reoperation, die intraoperative Verletzung der Gallenblase, der Einsatz des Bergebeutels oder das Tumorstadium und deren Auswirkung auf die Gesamtprognose.

Zur Beantwortung dieser Fragen soll das unter Kapitel 2 beschriebene Register dienlich sein.

Es stellt die Basis dieser Arbeit.

## 2. Material und Methode:

### 2.1 Studiendesign

#### 2.1.1 Grundlegende Idee

Um die unter 1.10 formulierte Fragestellung klären zu können, wurde das CAES/ CAMIC-Zentralregister: „Okkultes Gallenblasenkarzinom“ 1997 gegründet [111], damals noch unter dem Namen CAE- Register und wird seit dem von der CAE, heute CAES (Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie und Sonographie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie), und seit 2002 auch von der CAMIC (Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Minimal- Invasive Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie) unterstützt.

Ziel des Registers ist es, den Verlauf von Patienten mit okkultem Gallenblasenkarzinom, unter anderem in Abhängigkeit von der primären Operationsmethode (laparoskopisch oder konventionell) prospektiv zu erfassen und vollständige Daten bezüglich der Prognose zu gewinnen.

Im Vordergrund steht natürlich die Frage, ob der laparoskopisch gewählte Zugangsweg zu der häufig in Publikationen angenommenen möglichen Verschlechterung der Prognose führt.

Wichtig hierbei scheint aber auch, zu erfahren wie der intraoperative Verlauf der Operation war, sowohl in der konventionell, laparoskopisch als auch der konvertierten Gruppe.

Interessant für uns zu wissen, ist ob ein Bergebeutel benutzt wurde und dann zu eruieren ob der Endobag einen messbaren protektiven Effekt hat.

Gerade im Bezug auf den Bergebeutel, aber natürlich insgesamt ist die Frage nach der intraoperativen Eröffnung der Gallenblase, die heute in vielen Publikationen über Gallenblasenkarzinome Erwähnung findet, eine entscheidende Frage bezüglich der Prognose der Patienten.

Reoperationen bei Gallenblasenkarzinomen sind evtl. von prognostischer Relevanz.

Zum einen gibt es späte Reoperationen bei Rezidiv, meist palliative Eingriffe.

Zum anderen die so genannte frühe Reoperation zwecks Verstärkung der Radikalität des Eingriffes.

Uns interessiert besonders die frühe Reoperation.

Wir wollen versuchen herausfinden in welchen Stadien eine Reoperation sinnvoll ist und zu einer Prognoseverbesserung führt.

Das Register geht auch der Fragestellung nach, ob additive Verfahren, wie Radiatio oder Chemotherapie zu einer messbaren Beeinflussung Gesamtprognose führen, die Ergebnisse hierzu sind nicht Teil dieser Ausführung.

## 2.1.2. Methoden der Datengewinnung

### 2.1.2.1 Fragebogen

Zur Datenerhebung dient zum einen ein standardisierter Fragebogen der an alle deutschen chirurgischen Kliniken verschickt wurde, der sich im Laufe der Jahre durch die zusätzlichen Informationen über das Krankheitsbild und beeinflussende Faktoren immer mehr erweitert hat und somit insgesamt dreimal einem Wandel unterworfen war.

Auch beteiligen sich einige Kollegen aus dem Ausland an unserer Studie, die im Rahmen internationaler Vorträge auf Kongressen Interesse an unserer Studie gefunden haben.

Wir haben so 23 Patienten aus dem entfernteren Ausland und 17 Patienten aus dem unmittelbar benachbarten Ausland registriert.

Zu den sich beteiligenden Kollegen zählen nicht nur Chirurgen, auch bspw. niedergelassene weiterbehandelnde Ärzte haben sich in großen Umfang an unserer Studie bisher beteiligt.

Der Fragebogen ist zur Einsicht im Anhang abgedruckt. Mit dieser Version wurden die Daten zu dieser Arbeit gewonnen. Mittlerweile existiert eine aktuellere Version mit aktuellem TNM-Staging.

Ein Schwachpunkt des Fragebogens ist, dass die R- Klassifikation, also die Frage nach Residualtumor keine Erwähnung findet. Dies wird unmittelbar geändert.

Um so gut wie möglich ständig über die Gesundheit der Patienten informiert zu sein werden die Daten dreimonatlich mittels eines standardisierten Kurzfrageblattes auf dem aktuellen Stand gehalten.

Zusätzliche Fragen, die sich im Laufe der Jahre ergeben haben, im Rahmen der Erweiterung der Studie, wurden im Zuge der Nachfragebögen so weit möglich mit eruiert.

Wie auf den Frageblättern ersichtlich, wird nach persönlichen Daten von Patienten, wie Name, Alter und Geschlecht gefragt.

Im Zuge dessen fordern wir natürlich eine Aufklärung zwecks Einverständnis seitens der Patienten.

Hierzu stellen wir auch seit dem Jahre 2001 einen in Übereinkunft mit BDC entworfenen Aufklärungsbogen bereit (s.Anhang), der die Arbeit der uns unterstützenden Kollegen erleichtert.

Zum Teil wurden uns von manchen Kollegen anstatt von Namen, Zahlenkombinationen gemeldet.

#### 2.1.2.2 Internetseite zum Register

Die rasant fortschreitende Entwicklung der Kommunikationstechnologie macht es unabdingbar diesen Fortschritt in der Medizin zu nutzen.

Aktualität und weltweite Verfügbarkeit sind Hauptmerkmale des Internets.

Das Internet ist der direkteste Weg zu Forschungsergebnissen und neuen Therapieansätzen zu kommen.

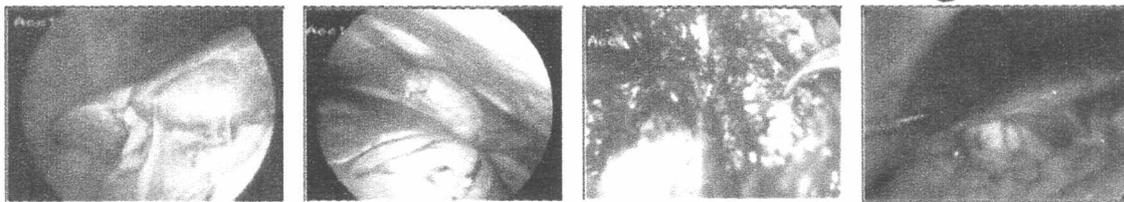
Deshalb haben wir uns entschlossen und es erschien uns auch im Sinne der Patienten eine Pflicht, das Internet als Medium zur Datengewinnung zu nutzen. Wir wollen hiermit auch vor allem neue Kollegen im deutschsprachigen Raum auf unser Register

aufmerksam machen um so ein mehr an Daten über das Krankheitsbild des okkulten Gallenblasenkarzinoms zu gewinnen.

Die Seite ist unter der Adresse [www.ketteler-krankenhaus.de/register](http://www.ketteler-krankenhaus.de/register) , zu finden.

Es folgt eine kurze Übersicht über den Inhalt der Internetseite zum Zentralregister:

„Okkultes Gallenblasenkarzinom“.



**CAES / CAMIC Zentralregister:  
„Okkultes Gallenblasenkarzinom“**

V. Paolucci, Th. Götze

The **CAES\*** / **CAMIC\*\*** - Registry

[Fragebogen](#) >>

[Information zum Register](#) >>

[Literatur](#) >>

[Beteiligte Kollegen](#) >>

[Interessante Links zum Thema](#) >>

[Kontaktadresse](#) >>

\*Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie und Sonographie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

\*\*Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Minimal Invasive Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

Abb. 2: Bild der Homepage/ Indexseite

- Öffnen wir den ersten Link mit dem Titel „Fragebogen“,

so erscheint eine fertige Druckversion unseres Fragebogens, der direkt am Computer ausgefüllt werden kann, durch einfaches anklicken der zutreffenden Zeile.

Danach kann der Kollege dann den Bogen an seinem Rechner ausdrucken und diesen uns per Post zuschicken.

Leider ist ein direktes Onlineausfüllen aus Datenschutzgründen nicht möglich.

- Der zweite Link mit dem Titel „Information zum Register“, soll dem betreffenden Arzt

einen kurzen, aber präzisen Überblick über Ablauf, Fragestellung und Ziel des Registers geben.

- Der Link „Literatur“ enthält monatlich aktualisiert die neuesten Abstracts zum Thema, die in der Fachpresse erschienen sind.

- Unter dem Link „Interessante Links zum Thema“ sind Informationen zu anderen hauptsächlich chirurgischen Seiten zu finden, die sich mit der Problematik beschäftigen.

- Unter dem Link „Beteiligte Kollegen“ ist eine Liste der Kollegen wiedergegeben, die uns bei unserer Arbeit unterstützen.

Bei den Kollegen, die uns genehmigt haben deren e-mail Adresse ins Netz zu stellen ist gleichzeitig eine Verlinkung zu deren e-mail Adresse durchgeführt worden.

- Der Link „Kontaktadresse“, zeigt unsere Adresse an, um für Fragen zum Projekt ständig zur Verfügung zu stehen.

### 2.1.3 Statistische Methoden der Datenanalyse

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit SPSS 11.5 für Windows.

Die Überlebensraten wurden nach Kaplan- Meier berechnet.

Als Anfangsdatum wurde der Operationszeitpunkt gewählt, als Enddatum das Todesdatum.

Falls eine Person schon vorzeitig aus der Studie ausgeschieden ist oder nicht mehr weiter verfolgt werden konnte, wurde das Datum des letzten Lebenszeichen verwendet und als zensiert betrachtet.

Die Personen, die nach Abschluss der Auswertung noch am leben sind, wurden ebenfalls als zensiert betrachtet.

Zur Prüfung der statistischen Signifikanz einer Aussage, wurde bei den Überlebenskurven der log-rank berechnet, bei Vergleichen von Häufigkeiten, beispielsweise, ob die intraoperative Eröffnung der Gallenblase zu einer erhöhten Rezidivrate führt und wenn, ob dies dann statistisch signifikant ist, also nicht nur eine Tendenz, sondern verallgemeinerbar, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Falls die hieraus resultierende Kreuztabelle eine Vierfeldertafel ist, konnte ein Fisher-Test durchgeführt werden. Er ist der genaueste Test, wenn der Stichprobenumfang und die erwarteten Zellhäufigkeiten klein sind (kleiner als 5 Felder).

Werte  $> 0,05$  wurden als nicht signifikant gewertet,  $< 0,05$  als signifikant,

Werte  $< 0,01$  als sehr signifikant, Werte  $< 0,001$  als hoch signifikant.

Wir haben zur Berechnung der Stadien, sowohl die 4. als auch die 6. Version der UICC/AJCC-Klassifikation benutzt. Zur Problematik siehe S. 5-9.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Patientenzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Zentralregister sind insgesamt 377 Fälle von okkulten Gallenblasenkarzinomen registriert. 201 Patienten der insgesamt 377 wurden laparoskopisch operiert, 119 konventionell und bei 57 Patienten wurde die Operation laparoskopisch begonnen aber konventionell fortgesetzt, so genannte Konversion.

Die Histologie ergab, wie im folgenden Text beschrieben 370x ein Adenokarzinom 5 x ein Plattenepithelkarzinom, 1x ein Sarkom der Gallenblase. Einmal wurde keine Angabe zur Histologie gemacht.

Wir beleuchten in dieser Arbeit nur die Adenokarzinome.

Das andere sind seltene Entitäten, wie in eingangs in Kapitel 1 beschrieben.

Unten aufgeführte Tabelle 4 zeigt die Altersverteilung und das Verhältnis von Männern zu Frauen.

Man kann erkennen, dass die Frauen in allen Gruppen überwiegen.

In der laparoskopischen Gruppe beträgt das Verhältnis Männlich zu weiblich 1: 3;

In der offen operierten Gruppe 1: 2,4 und bei den intraoperativ umgestiegenen Patienten 1: 4,4.

Der Unterschied der Verhältnisse männlich zu weiblich zwischen den einzelnen Untergruppen sind nicht signifikant, wie mittels der statistischen Auswertung unten bewiesen.

<u>Gesamt</u>	Laparoskopisch	<u>Offen</u>	<u>Konversion</u>
370	199	117	54
<u>Alter</u>	66,5	73	70
<u>m/w</u>	1: 3	1: 2,4	1: 4,4

Tab. 4

### Kreuztabellen (statistische Auswertung) (Auszug aus SPSS 11.5)

#### Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
OPMETH * MAFA	370	100,0%	0	,0%	370	100,0%

#### OPMETH \* MAFA Kreuztabelle

Anzahl

		MAFA		Gesamt
		1	2	
OPMETH	1	50	149	199
	2	34	83	117
	3	10	44	54
Gesamt		94	276	370

1= laparoskopisch

2= offen

3= konvertiert

MA= männlich

FA = weiblich

#### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,184 <sup>a</sup>	2	,336
Likelihood-Quotient	2,256	2	,324
Zusammenhang linear-mit-linear	,268	1	,605
Anzahl der gültigen Fälle	370		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 13,72.

**Tab. 5**(bestehend aus 3 Tabellen/ erst werden die verarbeiteten Fälle aufgeführt,folgend die zur Berechnung nötige Kreuztabelle und dann die daraus reultierende Auswertung mittels Chi- Quadrat- Tests)

### 3.2 Präoperative Diagnose und Diagnostik

Da es sich beim okkulten Gallenblasenkarzinom um einen postoperativen Zufallsbefund handelt, muss die primäre Operationsindikation eine benigne gewesen sein.

Interessant scheint hier die präoperativ durchgeführte Diagnostik.

Im Rahmen unserer Studie haben wir standardmäßig die klinisch häufig durchgeführten diagnostischen Methoden eruiert.

Hierbei haben wir nach folgenden Parametern gefragt:

- Sono
- Computertomographie
- ERCP
- Weitere Verfahren

Insgesamt 261 mal kam das Sonogerät zum Einsatz, 77 mal wurde eine Computertomographie des Abdomens angefertigt, bei 74 Patienten wurde eine ERC respektive ERCP durchgeführt.

Bei 89 Patienten wurden weitere Verfahren angewendet, wie zum Beispiel eine Gastroskopie, Cholangiographie oder ein MRT.

Hierbei handelt es sich um Mehrfachzählungen, da bei einigen Patienten aufgrund unklarer Beschwerden eine Kombination dieser Untersuchungen durchgeführt wurde.

Die präoperative Diagnose lautete schließlich:

- 148 mal eine reine Cholezystolithiasis
- 141 Fälle von Cholezystolithiasis + Cholezystitis
- 31 reine Cholezystitiden
- 22 mal weitere Angaben
- 17 mal Cholezysto- docholithiasis

- 11 mal ein Polyp der Gallenblase
- 4 Fälle von Cholezysto- docholithiasis + Cholezystitis
- 1 Fall von Choledocholithiasis + Cholezystitis
- 2 Fälle ohne Angabe zur präoperativen Diagnose

Untere weitere Angaben fallen bspw. unklare Oberbauchbeschwerden , Mirizzi Syndrom oder akutes Abdomen.

Die postoperative Histologie von insgesamt 377 Patienten, die im Rahmen der routinemäßigen Aufarbeitung des Pathologen gestellt wurde, lautete aber:

- 370 mal Adenokarzinom
- 5 mal Plattenepithelkarzinom
- 1 mal ein Sarkom der Gallenblase
- 1 mal keine Angabe zur Histologie

Eines der Adenokarzinome wies neben dem adenokarzinomatösen Anteil, zusätzlich einen kleinzelligen Anteil auf.

In dieser Arbeit wurden nur die Adenokarzinome ausgewertet.

Tabelle 6 zeigt die entsprechenden hierzu passenden T- Stadien. der Adenokarzinome.

gesamt (n=370)	Lap. (n=199)	Offen (n=117)	Konversion (n=54)
pTis	11	3	0
pT1	44	24	10
pT2	110	47	13
pT3	20	20	26
pT4	9	17	4
pTx	5	6	1

Tab. 6

### 3.3 Überlebenswahrscheinlichkeiten (Einleitung)

Folgend aufgeführt sind die Überlebenskurven aus unserem Patientengut, getrennt nach T-Stadien, Tumorstadium und nach den verschiedenen Operationsmethoden.

Nach jeder Analyse folgt unmittelbar bei Vergleichen zwischen Gruppen die Prüfung auf statistische Signifikanz, mit entsprechendem Ergebniss aus der Statistiksoftware.

### 3.4 Überlebenswahrscheinlichkeiten (Ergebnisse)

Betrachten wir die Ergebnisse aus unserer Gruppe mit insgesamt 370 Patienten, die an einen Adenokarzinom der Gallenblase erkrankt sind nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 918 Tagen.

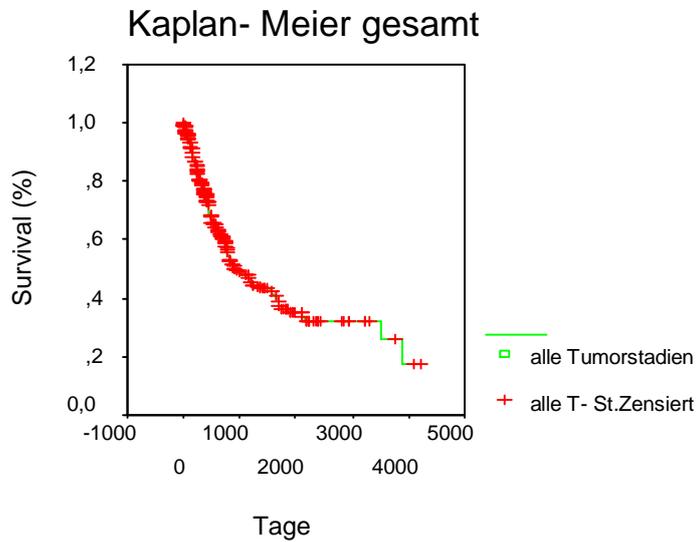
162 Patienten sind bis dato bereits an den Folgen der Grunderkrankung gestorben.

199 Patienten wurden primär laparoskopisch operiert, 117 Patienten offen und 54 dieser 370 Patienten gehören zu den intraoperativ umgestiegenen Patienten, bei denen die Operation primär laparoskopisch begonnen wurde und aufgrund nicht onkologischer Gründe zu der offenen Methode gewechselt wurde.

Wir fragen regelrecht nach den Gründen die zu einem intraoperativem Wechsel der Operationsmethode geführt haben um einen Umstieg aus nicht onkologischen Gründen auszuschließen. Gänzlich ausschließen lässt sich dies natürlich nicht, wir sind hier auf die Ehrlichkeit unserer Kollegen angewiesen.

Aufgrund von fehlender Daten, bspw. fehlendes OP- Datum, konnten nicht immer alle Fälle der entsprechenden Subgruppe von der Statistik- Software berechnet werden.

### 3.4.0 Alle Operationsgruppen, alle Tumorstadien:



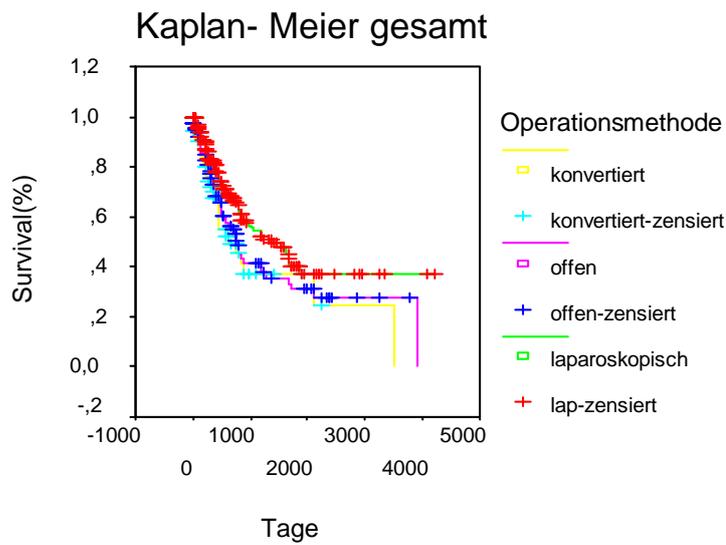
**Abb. 3**

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	370
Anzahl der zensierten Fälle	211 ( 57,03%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1768,87
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	918,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	35%

**Tab.7**

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für alle Patienten gesamt (n = 370) beträgt 35%, d.h. für alle Tumorstadien nicht differenziert nach der Operationsmethode. Das mediane Überleben beträgt 918 Tage.

### 3.4.1 Alle Operationsgruppen, alle Tumorstadien getrennt nach Operationsmethode:



**Abb.4**

Obiges Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier berechnet für alle Tumorstadien getrennt nach Operationsmethode. Folgend werden die entsprechenden Zahlen geliefert.

### 3.4.2 Überlebenswahrscheinlichkeit: Laparoskopische Patienten gesamt

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	199
Anzahl der zensierten Fälle	124 ( 62,31%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	2052,26
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1370,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	45%

**Tab. 8**

Die mediane Überlebenszeit für laparoskopisch operierte (n= 199)Patienten beträgt 1370 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 45% für laparoskopisch Operierte.

### 3.4.3 Überlebenswahrscheinlichkeit: Offen operierte Patienten gesamt

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	117
Anzahl der zensierten Fälle	61( 52,14%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1545,58
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	776,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	35%

**Tab. 9**

Die mediane Überlebenszeit für offen operierte Patienten (n= 117) beträgt 776 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 35% für die offen operierten Patienten.

### 3.4.4 Überlebenswahrscheinlichkeit: Intraoperativ umgestiegene Patienten gesamt

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	54
Anzahl der zensierten Fälle	26 ( 48,15%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1376,12
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	627,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	38%

**Tab. 10**

Die mediane Überlebenszeit für konvertierte Patienten (n= 54) beträgt 627 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 38% bei den intraoperativ von laparoskopisch zu offen konvertierten Patienten.

### 3.4.5 Statistische Signifikanzprüfung (alle Operationsgruppen, alle Tumorstadien)

Vergleicht man die Gruppen untereinander und prüft die Unterschiede auf Signifikanz, mittels Log-rank Test, so kommt man zu folgenden Ergebnissen.

Der log-rank zwischen der laparoskopischen und offenen Gruppe beträgt  $p=0.0350$ .

Der log-rank zwischen der laparoskopischen und konvertierten Gruppe beträgt  $p=0.0203$ , d.h. die Unterschiede sind signifikant.

Der log-rank zwischen der offenen und konvertierten Gruppe beträgt  $p=0.5398$  und ist folglich nicht signifikant.

Die Statistische Berechnung ist als Auszug angefügt.

Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	4,44 (0,350)	
Konversion	5,39 (0,0203 )	0,38 (0,5398)

**Tab. 11**

Die laparoskopisch Gruppe zeigt geringfügig bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten, als die offenen Gruppen, diese Unterschiede sind statistisch signifikant.

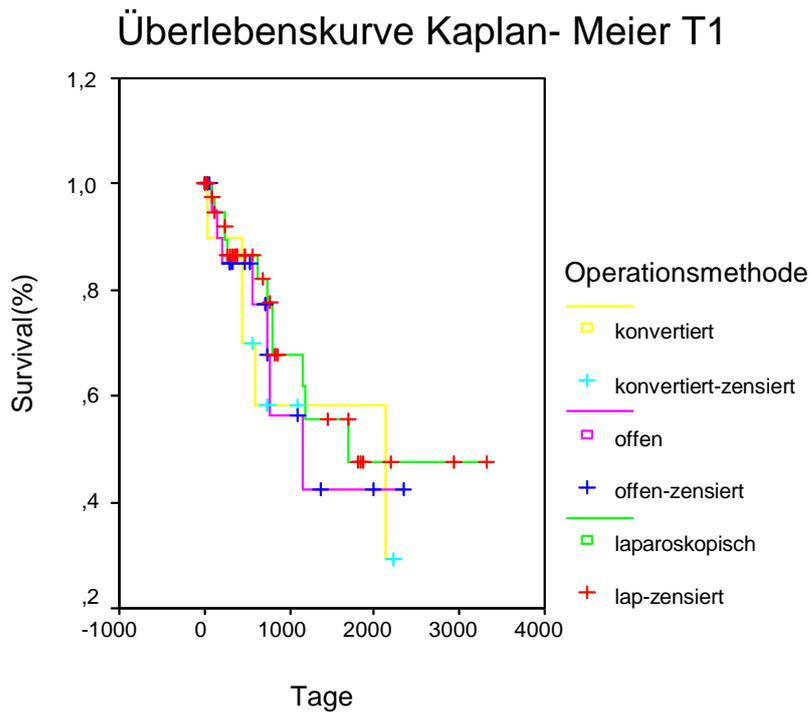
### 3.5 Überlebensraten gemessen am T- Kriterium

Man könnte jetzt den Umkehrschluss ziehen und sagen, dass die laparoskopische Operationstechnik die bessere ist, da die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit über der, der offenen liegt.

Hierzu bedarf es jedoch einer genaueren Analyse, getrennt nach den T- Stadien und Tumorstadien.

Zunächst erfolgt diese Analyse gemessen an den T- Stadien, dann gemessen an den Tumorstadien (UICC/ AJCC).

### 3.5.1 Überlebenswahrscheinlichkeit T1- Tumore:



**Abb.5**

Obiges Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier berechnet für T1- Tumore. Folgend werden die entsprechenden Zahlen geliefert.

### 3.5.2 Überlebenswahrscheinlichkeit: Laparoskopische Patienten T1- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	43
Anzahl der zensierten Fälle	31 ( 72,09%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	2026
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1692
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	50%

**Tab. 12**

Das mediane Überleben für T1- Tumore nach laparoskopischer Primäroperation (n= 43) beträgt 1692 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 50%.

### 3.5.3 Überlebenswahrscheinlichkeit: Offen operierte Patienten T1- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	24
Anzahl der zensierten Fälle	17 ( 70,83%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1386
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1174
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	45%

**Tab. 13**

Das mediane Überleben für T1- Tumore nach offener Primäroperation (n= 24)

beträgt 1174 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 45%.

### 3.5.4 Überlebenswahrscheinlichkeit: Konvertierte Patienten T1- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	10
Anzahl der zensierten Fälle	5 ( 50,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1435
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	2131
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	60%

**Tab. 14**

Das mediane Überleben für T1- Tumore nach intraoperativem Umstieg (n= 10)

beträgt 2131 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 60%.

### 3.5.5 Signifikanzprüfung (T1- Tumore):

Vergleicht man die Operationsgruppen untereinander und prüft die Unterschiede auf Signifikanz, mittels Log-rank Test, so kommt man zu folgenden Ergebnissen.

Betrachten wir uns den log-rank Test so sieht man, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen lediglich Tendenzen darstellen, aber nicht signifikant sind ( $p > 0,05$ ).

Die Statistische Berechnung ist als Auszug angefügt.

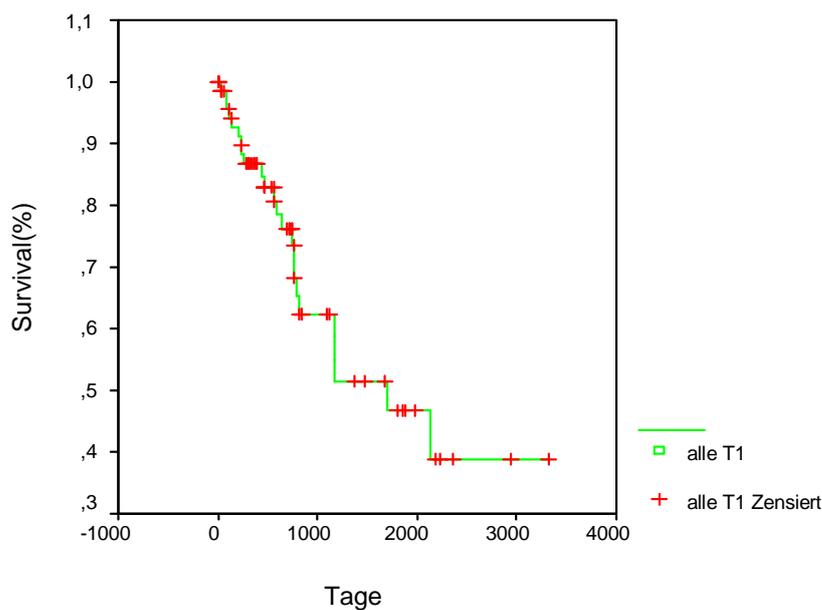
Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	0,41 (0,5229)	
Konversion	0,71 (0,4001)	0,12 (0,7314)

**Tab. 15**

### 3.5.6 Überlebenswahrscheinlichkeit: T1- Tumore gesamt:

Überlebensrate Kaplan- Meier T1 ges.



**Abb.6**

Oben gezeigtes Diagramm, zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier berechnet für alle T1- Tumore ( n= 77), nicht differenziert nach der Operationsmethode.

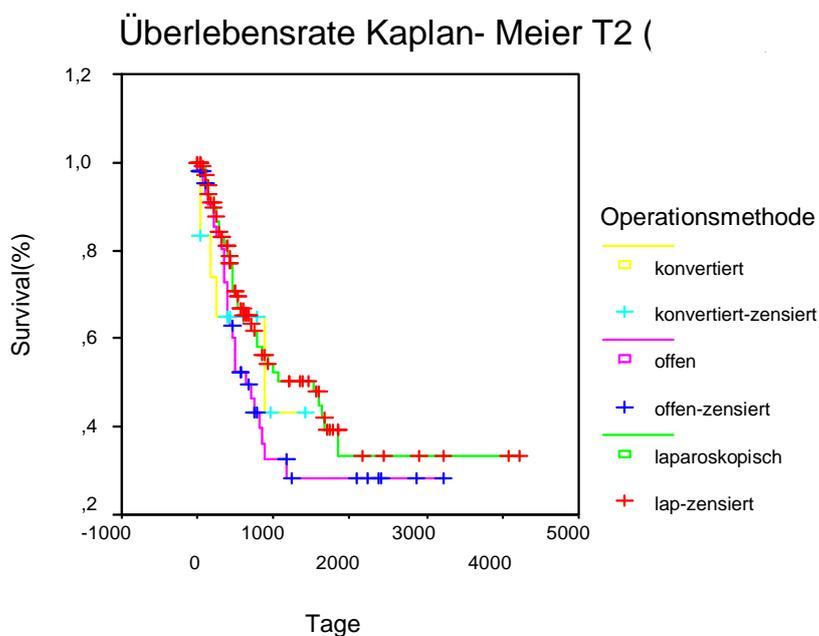
Schaut man sich die Überlebensanalyse (Auszug aus SPSS 11.5) an so sieht man, dass alle T1- Tumore gesamt eine mediane Überlebenszeit von 1692 Tagen haben.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 47%.

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	77
Anzahl der zensierten Fälle	53 ( 68,83%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1854
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1692
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	47%

**Tab. 16**

### 3.5.7 Überlebenswahrscheinlichkeit T2- Tumore:



**Abb.7**

Obiges Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier berechnet für T2- Tumore

getrennt nach der Operationsmethode.

Folgend werden die entsprechenden Zahlen geliefert.

### 3.5.8 Überlebenswahrscheinlichkeit: Laparoskopische Patienten T2- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	107
Anzahl der zensierten Fälle	64 ( 59,81%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1936
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1536
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	40%

**Tab.17**

Das mediane Überleben für T2- Tumore nach laparoskopischer Primäroperation (n= 107) beträgt 1536 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 40%.

### 3.5.9 Überlebenswahrscheinlichkeit: Offen operierte Patienten T2- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	46
Anzahl der zensierten Fälle	20 ( 43,48%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1267
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	633
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	30%

**Tab.18**

Das mediane Überleben für T2- Tumore nach offener Primäroperation (n= 46)

beträgt 633 Tage. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 30%.

### 3.5.10 Überlebenswahrscheinlichkeit: Konvertierte Patienten T2- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	13
Anzahl der zensierten Fälle	8 ( 61,54%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	850
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	895
4 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	47%

**Tab.19**

Das mediane Überleben für T2- Tumore nach intraoperativem Umstieg (n= 13) beträgt 895 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 47% für 4 Jahre, die 5 Jahre sind aufgrund der geringen Fallzahl von n= 13 und vergleichsweise hohen Zahl an zensierter Fälle, wobei keiner länger als 4 Jahre beobachtet werden konnte, nicht von der Statistiksoftware berechnet worden.

### 3.5.11 Signifikanzprüfung (T2- Tumore):

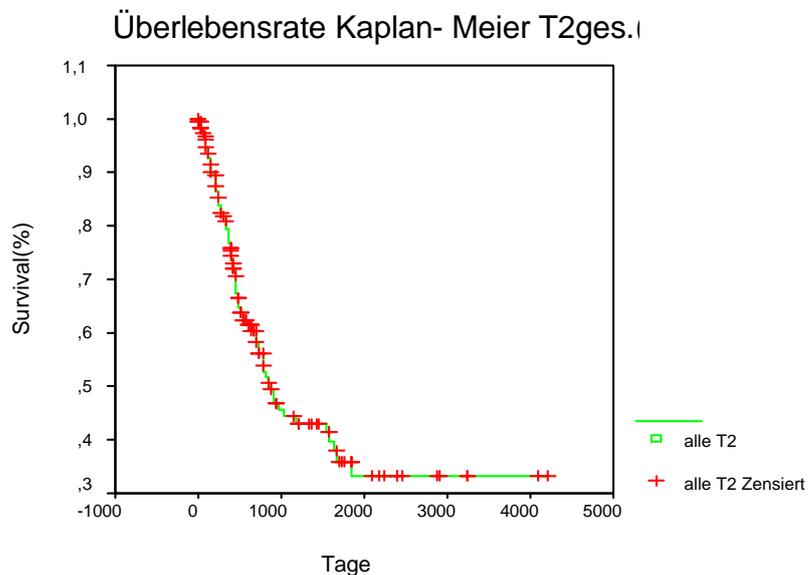
Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	2,73 (0,0982)	
Konversion	0,56 (0,4527)	0,21 (0,6463)

**Tab.20**

Vergleicht man die Operationsgruppen untereinander und prüft die Unterschiede auf Signifikanz, mittels Log- rank Test, so sieht man, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen lediglich Tendenzen darstellen, aber nicht signifikant sind ( $p > 0,05$ ).

### 3.5.12 Überlebenswahrscheinlichkeit: T2- Tumore gesamt



**Abb.8**

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	166
Anzahl der zensierten Fälle	92 ( 55,42%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1835
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	873
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	37%

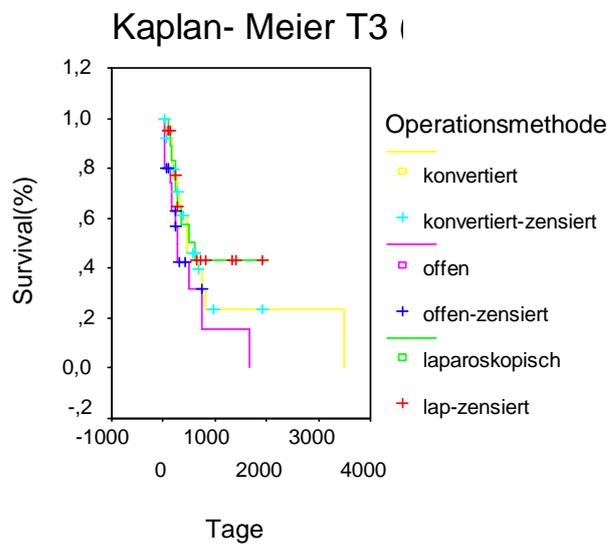
**Tab.21**

Oben gezeigtes Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier berechnet für alle T2- Tumore.

Schaut man sich die Überlebensanalyse an so sieht man, dass alle T2- Tumore (n= 166) gesamt eine mediane Überlebenszeit von 873 Tagen haben.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 37%.

### 3.5.13 Überlebenswahrscheinlichkeit T3- Tumore



**Abb.9**

Obiges Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier berechnet für T3- Tumore getrennt nach der Operationsmethode. Folgend werden die entsprechenden Zahlen geliefert.

### 3.5.14 Überlebenswahrscheinlichkeit: Laparoskopische Patienten T3- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	20
Anzahl der zensierten Fälle	11 ( 55,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	998,74
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	597,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	42%

**Tab.22**

Das mediane Überleben für T3- Tumore nach laparoskopischer Primäroperation (n= 20) beträgt 597 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 42%.

### 3.5.15 Überlebensrate: Offen operierte Patienten T3- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	20
Anzahl der zensierten Fälle	7 ( 35,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	519,20
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	262,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	18%

#### **Tab.23**

Das mediane Überleben für T3- Tumore nach offener Primäroperation (n= 20)

beträgt 262 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 18%.

### 3.5.16 Überlebenswahrscheinlichkeit: Konvertierte Patienten T3- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	26
Anzahl der zensierten Fälle	10 ( 38,46%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1132,82
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	455,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	28%

#### **Tab.24**

Das mediane Überleben für T3- Tumore nach intraoperativem Umstieg (n= 26)

beträgt 455 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 28%.

### 3.5.17 Signifikanzprüfung (T3- Tumore)

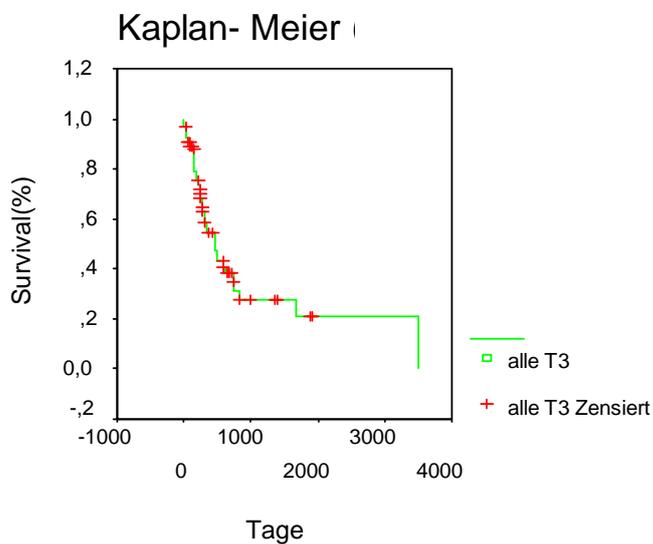
Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	2,57 (0,1092)	
Konversion	0,33 (0,5659)	1,88 (0,1708)

**Tab.25**

Vergleicht man die Operationsgruppen untereinander und prüft die Unterschiede auf Signifikanz, mittels Log- rank Test, so sieht man, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant sind( $p>0,05$ ).

### 3.5.18 Überlebenswahrscheinlichkeit: T3- Tumore gesamt



**Abb.10**

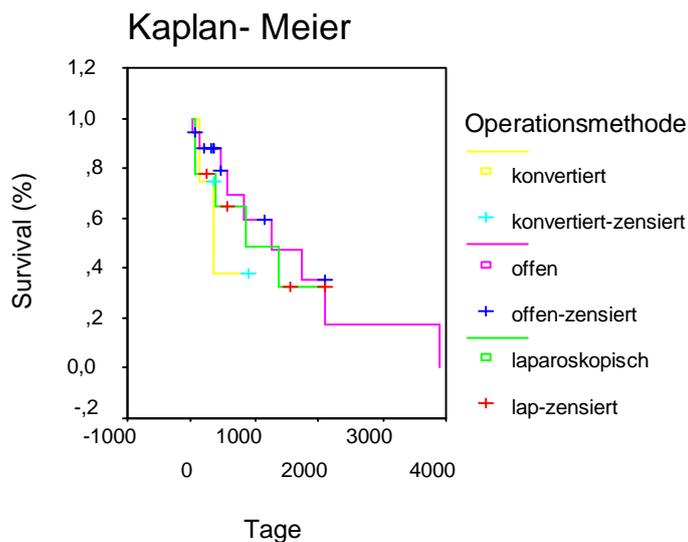
Anzahl der berechneten Fälle gesamt	66
Anzahl der zensierten Fälle	28 (42,42%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1093,58
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	453,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	20%

**Tab.26**

Oben gezeigtes Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier berechnet für alle T3- Tumore.

Schaut man sich die Überlebensanalyse an so sieht man, dass alle T3- Tumore zusammen (n= 66) eine mediane Überlebenszeit von 453 Tagen haben. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 20%.

### 3.5.19 Überlebenswahrscheinlichkeit T4- Tumore:



**Abb.11**

Obiges Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier berechnet für T4- Tumore getrennt nach der Operationsmethode. Folgend werden die entsprechenden Zahlen geliefert.

### 3.5.20 Überlebenswahrscheinlichkeit: Laparoskopische Patienten T4- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	9
Anzahl der zensierten Fälle	4 ( 44,44%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1107,73
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	847,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	30%

#### **Tab.27**

Das mediane Überleben für T4- Tumore nach laparoskopischer Primäroperation (n= 9) beträgt 847 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 30%.

### 3.5.21 Überlebenswahrscheinlichkeit: Offen operierte Patienten T4- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	17
Anzahl der zensierten Fälle	8( 47,06%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1608,46
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1281,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	32%

#### **Tab.28**

Das mediane Überleben für T4- Tumore nach offener Primäroperation (n= 17) beträgt 1281 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 32%.

### 3.5.22 Überlebenswahrscheinlichkeit: Konvertierte Patienten T4- Tumore

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	4
Anzahl der zensierten Fälle	2 ( 50,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	510,75
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	368,00
3 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	33%

**Tab.29**

Das mediane Überleben für T4- Tumore nach intraoperativem Umstieg (n= 4) beträgt 368Tage.

Die 3 Jahresüberlebensrate beträgt 33%, aufgrund der geringen Fallzahl und vergleichsweise hohen Zahl an zensierten Fälle, wobei keiner länger als 3 Jahre beobachtet wurde, konnten die 5 Jahre nicht von der Statistiksoftware berechnet werden.

### 3.5.23 Signifikanzprüfung (T4- Tumore)

Log Rank Statistic and (Significance)

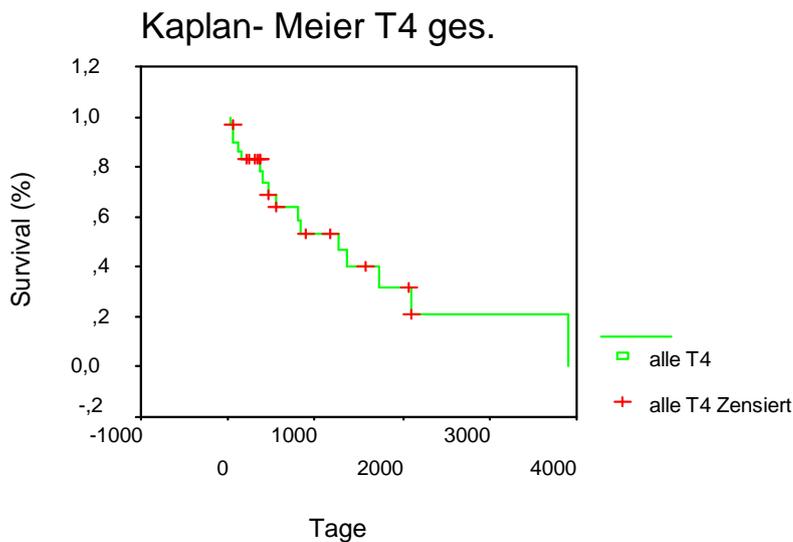
	Laparoskopie	Offen
Offen	0,06 (0,8065)	
Konversion	0,14 (0,7058)	0,84 (0,3580)

**Tab.30**

Vergleicht man die Operationsgruppen und führt den Log rank Test durch, so sieht man, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen.

Wobei hier das Problem einer geringen Patientenmenge von n= 30 besteht( $p>0,05$ ).

### 3.5.24 Überlebenswahrscheinlichkeit: T4- Tumore gesamt



**Abb.12**

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	30
Anzahl der zensierten Fälle	14 (46,67%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1559,16
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1281,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	30%

**Tab.31**

Oben gezeigtes Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier berechnet für alle T4- Tumore (n= 30).

Schaut man sich die Überlebensanalyse an so sieht man, dass alle T4- Tumore gesamt eine mediane Überlebenszeit von 1281 Tagen haben.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 30%, dies scheint verwirrend, da sie damit unerwartet hoch liegt, schaut man jedoch 1 Jahr weiter, ist der Abfall auf 20% recht deutlich und liegt dabei im Bereich der T3- Tumore.

### 3.6 Überlebenswahrscheinlichkeit gemäß dem Tumorstadien (UICC/ AJCC):

Wie bereits in der Einleitung angesprochen, haben T1 N0 M0 Tumore eine völlig andere Prognose, als T1 N1 M0 Tumore.

Dies scheint logisch, da es sich bei Ersterem um Stadium I und Letzterem um ein Stadium III handelt.

Die Einteilung in Stadien scheint also wichtig und muss ergänzend Erwähnung finden.

Wie bereits in der Einleitung angesprochen, ist in der internationalen Literatur, die ältere UICC/AJCC – Klassifikation (4. und 5 Auflage) durchaus noch gebräuchlich und zum Vergleich mit älterer Literatur sogar unabdingbar.

Wir haben uns deshalb ebenfalls entschieden, wie in der Einleitung Kapitel 1.2.6 erläutert, die ältere Klassifikation (1992) aus Gründen der Vergleichbarkeit zu nutzen.

Ergänzend jedoch sind im Kapitel 3.8 die Ergebnisse auch für die neueste (6.) Auflage der UICC/AJCC - Klassifikation dargestellt.

#### 3.6.1 Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium I:

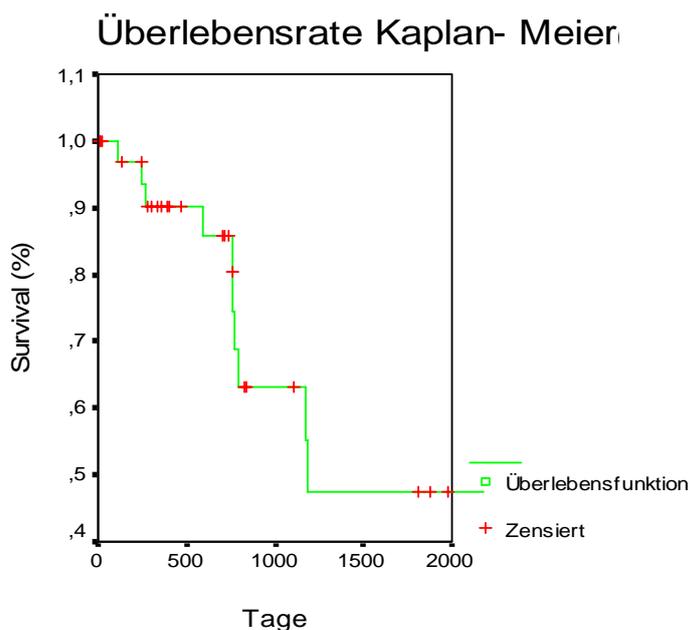


Abb.13

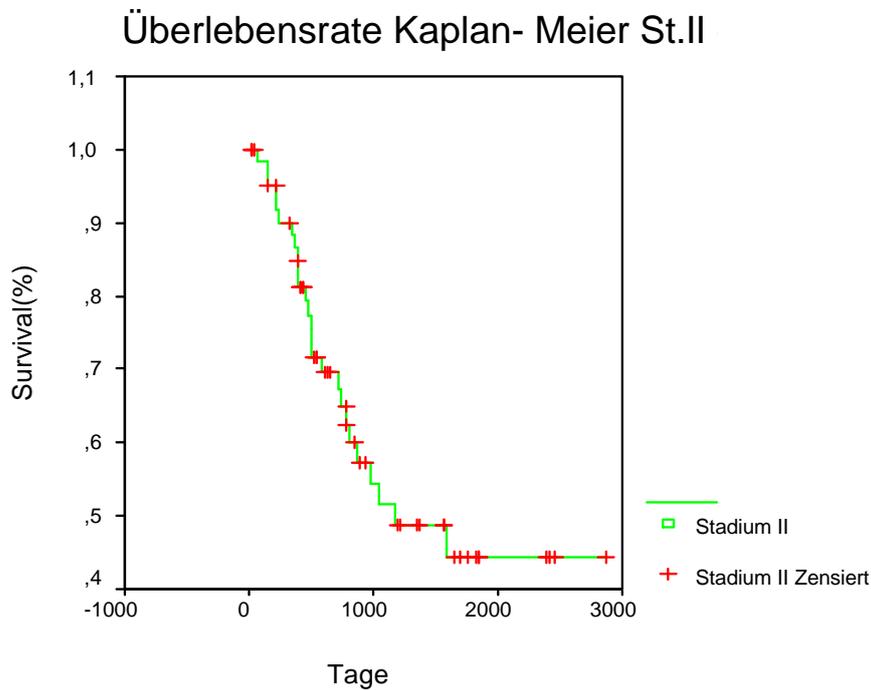
Anzahl der berechneten Fälle gesamt	35
Anzahl der zensierten Fälle	25 ( 71,43%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1794
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1180
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	48%

**Tab.32**

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von unserem Patientengut im Stadium I (n= 35), 48%.

Die mediane Überlebenszeit beträgt 1180 Tage.

### 3.6.2 Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium II:



**Abb.14**

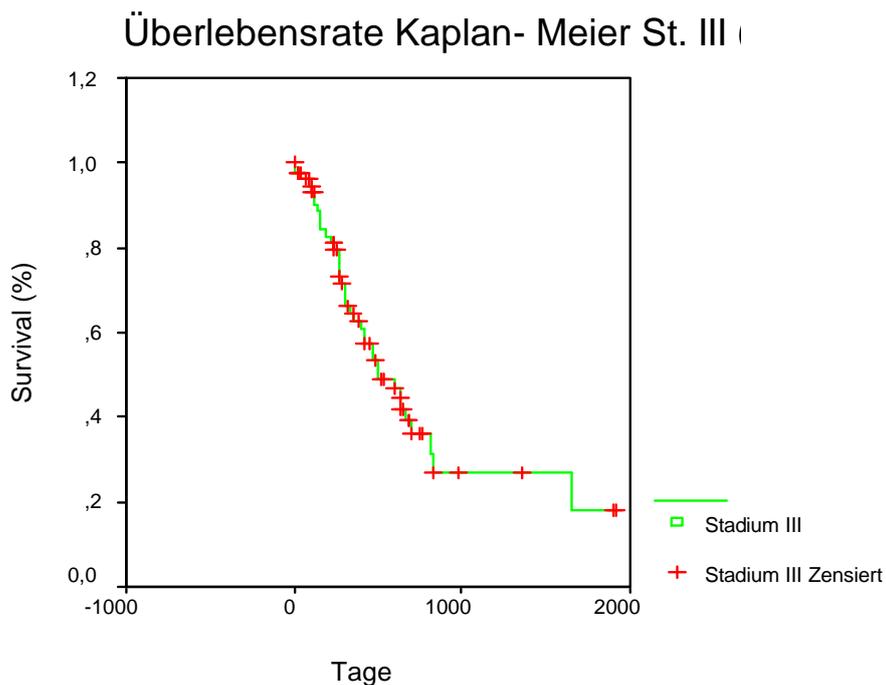
Anzahl der berechneten Fälle gesamt	65
Anzahl der zensierten Fälle	39 ( 60,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1637
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1180
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	48%

**Tab.33**

Von unserem Patientengut im Stadium II (n= 65), leben nach 5 Jahren 48% der Patienten.

Die mediane Überlebenszeit beträgt 1180 Tage.

### 3.6.3 Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium III:



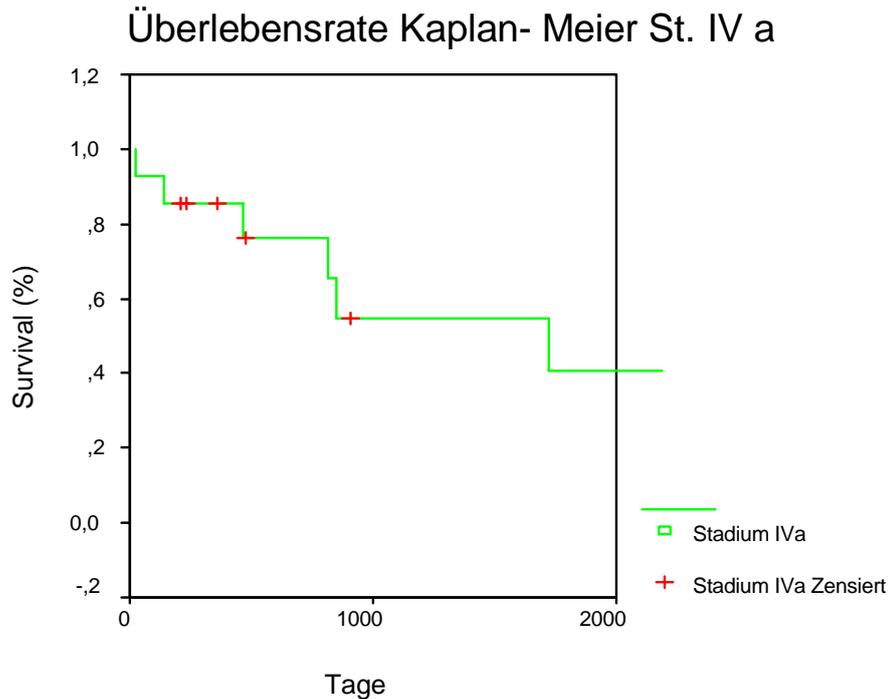
**Abb.15**

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	77
Anzahl der zensierten Fälle	38( 49,35%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	792
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	500
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	20%

**Tab.34**

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von unserem Patientengut im Stadium III (n= 77), beträgt 20%. Die mediane Überlebenszeit beträgt 500 Tage.

### 3.6.4 Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium IV A:



**Abb.16**

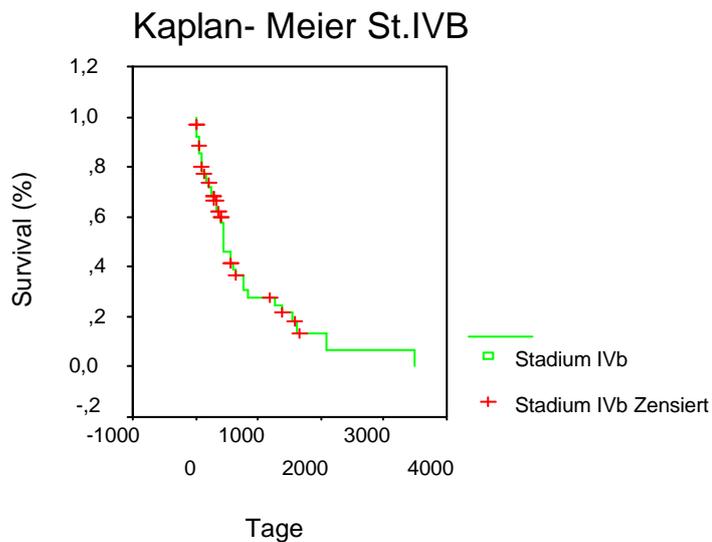
Anzahl der berechneten Fälle gesamt	14
Anzahl der zensierten Fälle	7 ( 50,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	2060
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1721
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	40%

**Tab.35**

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von unserem Patientengut im Stadium IVa (n=14), beträgt 40%. Die mediane Überlebenszeit beträgt 1721 Tage.

Die Patientenzahl ist allerdings sehr gering.

### 3.6.5 Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium IV B:



**Abb.17**

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	63
Anzahl der zensierten Fälle	21 ( 33,33%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	833,78
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	453,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	15%

**Tab.36**

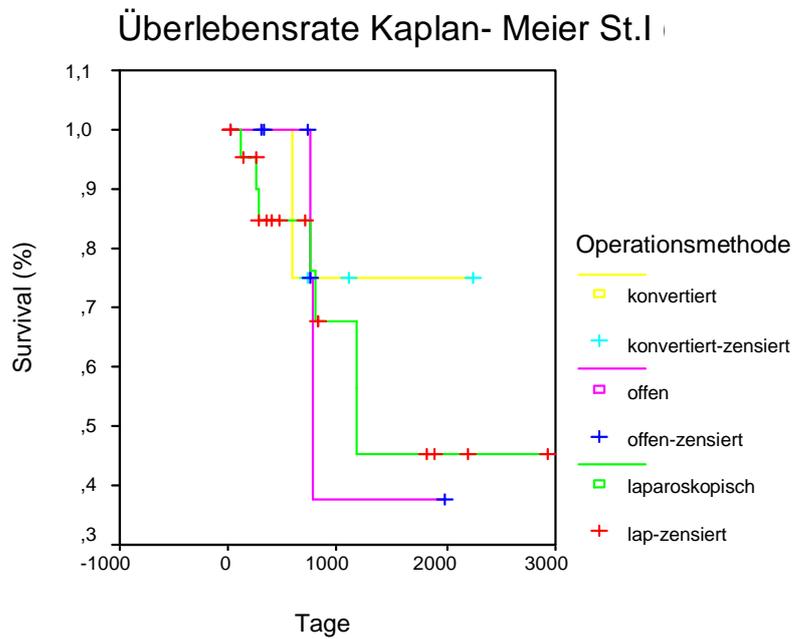
Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von unserem Patientengut im Stadium IVb (n= 63), beträgt 15%. Die mediane Überlebenszeit beträgt 453 Tage.

### 3.7 Überlebenswahrscheinlichkeit gemäß Tumorstadium getrennt nach

Operationsmethode:

Der Vollständigkeit wegen folgen die Überlebenskurven gemessen am Tumorstadium(UICC/ AJCC 1992) und getrennt nach der Operationsmethode.

### 3.7.1 Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium I getrennt nach Operationsmethode:



**Abb.18**

Laparoskopische Patienten:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	23
Anzahl der zensierten Fälle	16 ( 69,57%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1752
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1180
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	45%

**Tab.37**

Offen operierte Patienten:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	8
Anzahl der zensierten Fälle	6 ( 75,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1223
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	776
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	38%

**Tab.38**

Intraoperativer Umstieg:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	4
Anzahl der zensierten Fälle	3 ( 75,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1823
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	konnte nicht berechnet werden
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	77%

**Tab.39**

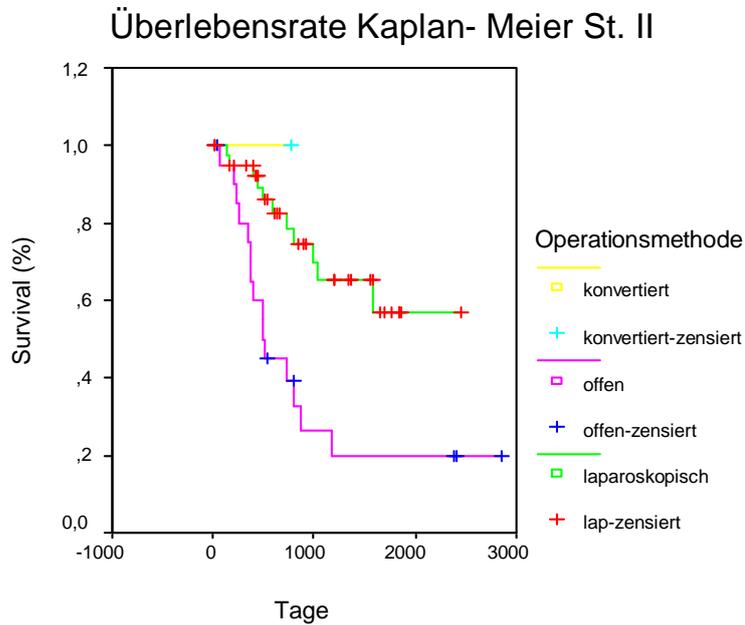
Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	0,01 (0,9106)	
Konversion	0,18 (0,6742)	0,11 (0,7432)

**Tab.40**

Die obige Kurve zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet nach Kaplan- Meier für Patienten im Stadium I, getrennt nach der Operationsmethode. Vergleicht man die laparoskopisch (n= 23), offen (n= 8) operierten und konvertierten Patienten (n= 4), sieht man, dass nach 5 Jahren, die intraoperativ umgestiegenen Patienten, die beste, die offen operierten, die schlechteste Prognose aufweisen. Diese Aussagen sind gemäß dem Log rank- Test aber statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ), auch ist die Fallzahl insgesamt, besonders aber in der Gruppe, die offen operiert oder einen intraoperativen Umstieg (n= 4) hinter sich haben sehr gering.

### 3.7.2 Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium II getrennt nach Operationsmethode:



**Abb.19**

Laparoskopie:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	42
Anzahl der zensierten Fälle	31 ( 73,81%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1752
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	konnte nicht berechnet werden
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	58%

**Tab.41**

Offene Operation:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	21
Anzahl der zensierten Fälle	6 ( 28,57%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	980
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	498
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	22%

**Tab.42**

Intraoperativer Umstieg:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	2
Anzahl der zensierten Fälle	2 ( 100%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	konnte nicht berechnet werden
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	konnte nicht berechnet werden
2,5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	98%

**Tab.43**

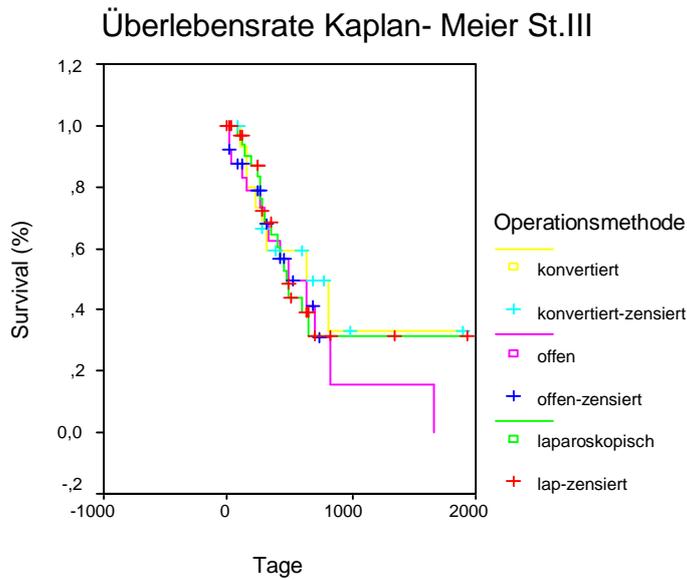
Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	11,46 (0,0007)	
Konversion	0,24 (0,6258)	0,89 (0,3446)

**Tab.44**

Die obige Kurve zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet nach Kaplan- Meier für Patienten im Stadium II, getrennt nach der Operationsmethode. Vergleicht man die laparoskopisch (n= 42), offen (n= 21) operierten und konvertierten Patienten (n= 2), sieht man, dass nach 5 Jahren, die laparoskopisch operierten Patienten, eine bessere, die offen operierten, eine schlechtere Prognose aufweisen. Die Fallzahl an konvertierten Patienten (n= 2) ist zu gering, um hier relevante Aussagen zu treffen. Das bessere Abschneiden der laparoskopisch operierten Patienten im Vergleich zu den primär offen operierten ist hingegen statistisch signifikant (p=0,0007).

### 3.7.3 Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium III getrennt nach Operationsmethode:



**Abb.20**

Laparoskopie:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	35
Anzahl der zensierten Fälle	18 ( 51,43%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	857
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	467
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	37%

**Tab.45**

Offene Operation:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	25
Anzahl der zensierten Fälle	11 ( 44,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	632
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	493
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	%

**Tab.46**

Intraoperativer Umstieg:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	17
Anzahl der zensierten Fälle	9 ( 52,94%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	906
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	627
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	38%

**Tab.47**

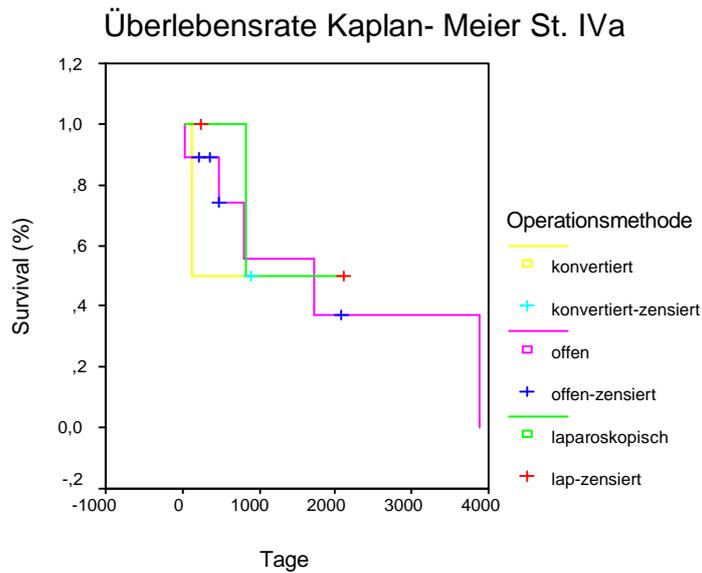
Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	0,21 (0,6485)	
Konversion	0,10 (0,7510)	0,56 (0,4535)

**Tab.48**

Die obige Kurve zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet nach Kaplan- Meier für Patienten im Stadium III, getrennt nach der Operationsmethode. Vergleicht man die laparoskopisch (n= 35), offen (n= 25) operierten und konvertierten Patienten (n= 17), sieht man, dass nach 5 Jahren, die intraoperativ umgestiegenen Patienten, die beste, die offen operierten, die schlechteste Prognose aufweisen, aber es besteht keinerlei statistische Signifikanz( $p > 0,05$ ).

### 3.7.4 Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium IV A getrennt nach Operationsmethode:



**Abb.21**

Laparoskopie:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	3
Anzahl der zensierten Fälle	2 ( 66,67%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1477
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	847
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	50%

**Tab.49**

Offene Operation:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	9
Anzahl der zensierten Fälle	4 ( 44,44%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1983
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1721
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	38%

**Tab.50**

Intraoperativer Umstieg:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	2
Anzahl der zensierten Fälle	1 ( 50,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	520
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	135
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	50%

**Tab.51**

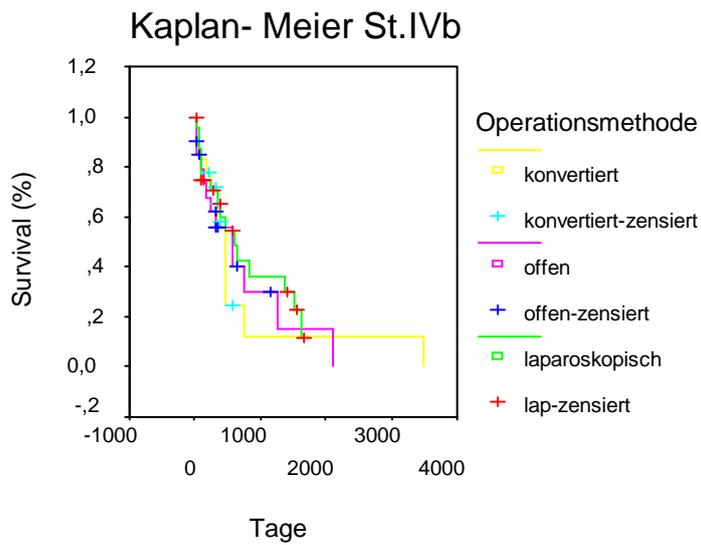
Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	0,23 (0,6330)	
Konversion	0,15 (0,6949)	0,13 (0,7203)

**Tab.52**

Die obige Kurve zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet nach Kaplan- Meier für Patienten im Stadium IV a, getrennt nach der Operationsmethode. Vergleicht man die laparoskopisch (n=3), offen (n= 9) operierten und konvertierten Patienten (n= 2), sieht man, dass nach 5 Jahren, die intraoperativ umgestiegenen Patienten und die laparoskopisch operierten, die beste, die offen operierten, die schlechteste Prognose aufweisen, aber es besteht keinerlei statistische Signifikanz ( $p>0,05$ ), die Gesamtfallzahl von n= 14 Patienten ist sehr gering.

### 3.7.5 Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium IV B getrennt nach Operationsmethode:



**Abb.22**

Laparoskopie:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	25
Anzahl der zensierten Fälle	9 ( 36,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	786,26
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	590,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	15%

**Tab.53**

Offene Operation:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	20
Anzahl der zensierten Fälle	7 ( 35,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	727,28
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	559,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	16%

**Tab.54**

Intraoperativer Umstieg:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	18
Anzahl der zensierten Fälle	5 ( 27,78%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	754,40
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	448,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	15%

**Tab.55**

Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	0,26 (0,6088)	
Konversion	0,66 (0,4157)	0,03 (0,8575)

**Tab.56**

Die obige Kurve zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet nach Kaplan- Meier für Patienten im Stadium IV b, getrennt nach der Operationsmethode. Vergleicht man die laparoskopisch (n= 25), offen (n= 20) operierten und konvertierten Patienten (n= 18), so sieht man, dass die Ergebnisse nach 5 Jahren vergleichbar sind in allen Operationsgruppen, wobei die offen operierten etwas besser abschneiden, als die laparoskopisch operierten. Es besteht keine statistische Signifikanz( $p > 0,05$ ).

### 3.8 UICC/ AJCC - Klassifikation zur Stadieneinteilung 6. Auflage

Wie unter 3.6 beschrieben existiert bereits eine neuere UICC/ AJCC - Klassifikation zur Stadieneinteilung des Gallenblasenkarzinoms.[3] Ergänzend sollen auch unsere Ergebnisse hierzu jetzt dargestellt werden.

Stadium I (1992) entspricht nach der neuen Klassifikation Stadium Ia, deshalb verweisen wir hier auf Kapitel 3.6.1.

Stadium II (1992) entspricht nach der neuen Klassifikation Stadium Ib, deshalb verweisen wir hier auf Kapitel 3.6.2.

Stadium IVa (1992) entspricht nach der neuen Klassifikation Stadium III, deshalb verweisen wir hier auf Kapitel 3.6.4.

Stadium IVb (1992) entspricht nach der neuen Klassifikation Stadium IV, deshalb verweisen wir hier auf Kapitel 3.6.5.

#### 3.8.1 Stadium IIa nicht getrennt nach Operationsmethode:

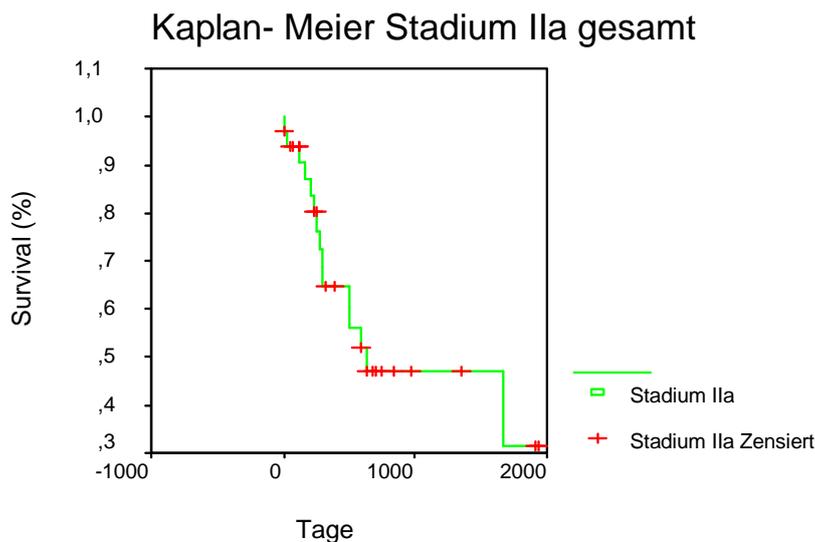


Abb.23

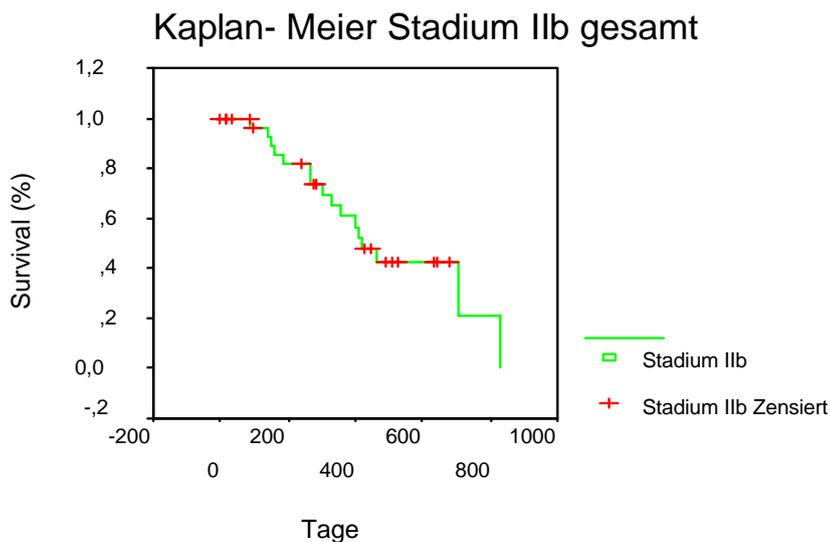
Anzahl der berechneten Fälle gesamt	34
Anzahl der zensierten Fälle	19 ( 55,88%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1034,34
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	627,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	32%

**Tab.57**

Die obige Kurve zeigt die Kaplan – Meier Kurve für alle Patienten im Stadium IIa.

Die 5 Jahresüberlebensrate liegt bei 32%, die mediane Überlebenszeit (s. Auszug SPSS) beträgt 627 Tage.

### 3.8.2 Stadium IIb nicht getrennt nach der Operationsmethode:



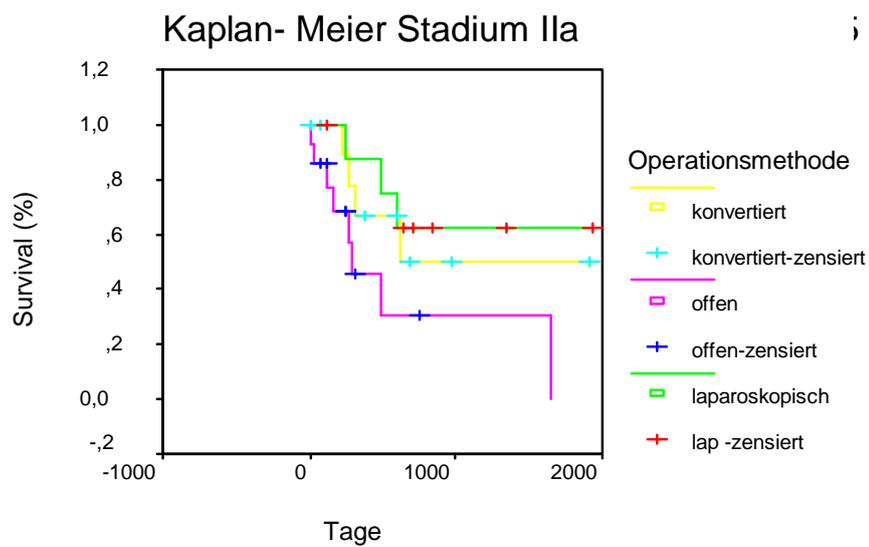
**Abb.24**

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	33
Anzahl der zensierten Fälle	17 ( 51,52%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	493,49
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	417,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	kein follow up von 5 Jahren

**Tab.58**

Die vorherige Kurve zeigt die Kaplan – Meier Kurve für alle Patienten im Stadium IIB.  
Keiner der Patienten hat 5 Jahre überlebt. Die mediane Überlebenszeit beträgt 417 Tage.

### 3.8.3 Stadium IIA, getrennt nach der Operationsmethode:



**Abb.25**

Laparoskopisch:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	9
Anzahl der zensierten Fälle	6 ( 66,67%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1370,50
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	Konnte nicht berechnet werden
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	65%

**Tab.59**

Offene Operation:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	14
Anzahl der zensierten Fälle	6 ( 42,86%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	670,99
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	295,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	kein Patient hat 5 Jahre überlebt

**Tab.60**

Intraoperativer Umstieg:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	11
Anzahl der zensierten Fälle	7 ( 63,64%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1143,83
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	konnte nicht berechnet werden
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	52%

**Tab.61**

Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	3,70 (0,0544)	
Konversion	0,22 (0,6371)	2,29 (0,1306)

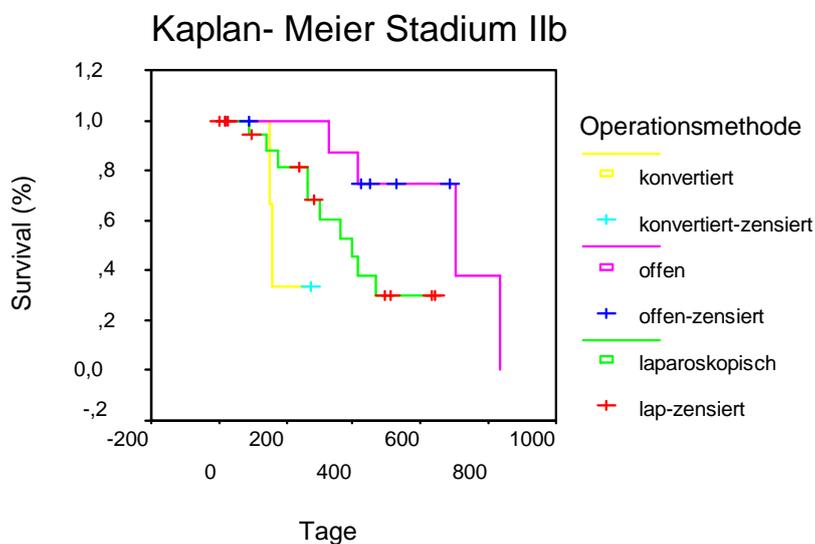
**Tab.62**

Umseitiges Diagramm zeigt die Überlebenskurven nach Kaplan- Meier für das Stadium IIa, getrennt nach der Operationsmethode.

Die laparoskopisch Operierten schneiden besser als die intraoperativ umgestiegenen und die primär offen operierten Patienten ab.

Die entsprechende statistische Prüfung auf Signifikanz, mittels log-rank-Test zeigt, dass die Unterschiede nicht signifikant sind ( $p > 0,05$ ).

### 3.8.4 Stadium IIb, getrennt nach der Operationsmethode:



**Abb.26**

Laparoskopie:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	20
Anzahl der zensierten Fälle	10 ( 50,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	402,99
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	399,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	keiner hat 5 Jahre erreicht

**Tab.63**

Offene Operation:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	10
Anzahl der zensierten Fälle	6 ( 60,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	667,50
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	700,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	keiner hat 5 Jahre erreicht

**Tab.64**

Intraoperativer Umstieg:

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	3
Anzahl der zensierten Fälle	1 ( 33,33%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	193,67
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	156,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	keiner hat 5 Jahre erreicht

**Tab.65**

Log Rank Statistic and (Significance)

	Laparoskopie	Offen
Offen	3,69 (0,0548)	
Konversion	1,83 (0,1767)	6,51 (0,0107)

**Tab.66**

Obiges Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier für das Stadium IIb, getrennt nach der Operationsmethode.

Die laparoskopisch , intraoperativ umgestiegenen und die primär offen operierten Patienten schneiden alle sehr schlecht ab.

Die entsprechende statistische Prüfung auf Signifikanz, mittels log- rank- Test zeigt, dass der Unterschied zwischen den Gruppen Offen und Konversion signifikant ist ( $p < 0,05$ ).

### 3.9 Bergebeutel

Wie eingangs schon ausgeführt, ist der Bergebeutel ein wichtiges Instrument bei der laparoskopisch durchgeführten Cholezystektomie.

Er soll wie im Kapitel Einführung schon angesprochen ein potentes Mittel in der onkologischen Gallenblasenchirurgie darstellen und beispielsweise durch Schutz vor Verlust von Gallesekret die Rezidivrate senken.

Wir wollen hier die Ergebnisse aus unserem Patientengut bezogen auf die Rezidivrate bei Bergebeuteleinsatz im folgenden Kapitel ausführen.

#### 3.9.1 Gesamtrezidive bei Bergebeuteleinsatz

Betrachten wir nun die Ergebnisse bei den Patienten, die im Zentralregister gemeldet sind.

Insgesamt wurden 199 Patienten laparoskopisch operiert. Es kam hier bei  $n = 63$  Patienten, das sind ca. 32% zum Rezidiv.

88 der 199 laparoskopierten Patienten wurden unter Einsatz eines Bergebeutels operiert.

Hier kam es bei 35 Patienten, also 40% zum Rezidiv.

Bei den restlichen 111 laparoskopisch ohne Bergebeutel operierten Patienten kam es lediglich in 25% ( $n = 28$ ) zum Rezidiv.

Vergleicht man die Ergebnisse, so sieht man, dass die mit Bergebeutel Operierten mit 40% Rezidiven über der Gesamtrezidivrate von 32% aller laparoskopisch operierten Patienten liegen. (s. Tab.67 Unten)

<i>Laparoskopisch Gesamt</i>	<i>Bergebeutel</i>	<i>Kein Bergebeutel</i>
<i>n= 199</i>	<i>n= 88</i>	<i>n= 111</i>
<b>Rezidiv</b> n=63 ( <b>32%</b> )	<b>Rez.</b> n=35 ( <b>40%</b> )	<b>Rez.</b> n=28 ( <b>25%</b> )

Tab.67

### 3.9.2 Rezidive bei intraoperativer Eröffnung der Gallenblase und Bergebeuteleinsatz

Betrachten wir uns die Ergebnisse bei intraoperativer Eröffnung der Gallenblase.

Bei n= 39 laparoskopisch operierten Patienten kam es zu einer Verletzung des Organs.

Bei n= 18 Patienten dieser 39 Patienten kam es zum Rezidiv, das sind 46%.

Bei 14 dieser 39 Patienten wurde kein Bergebeutel benutzt, es kam hierbei zu

36% Rezidiven (n= 5)

Nach Eröffnung der Gallenblase bei laparoskopischer Chirurgie liegt also die Rezidivrate über der Gesamtrezidivrate von 32%.

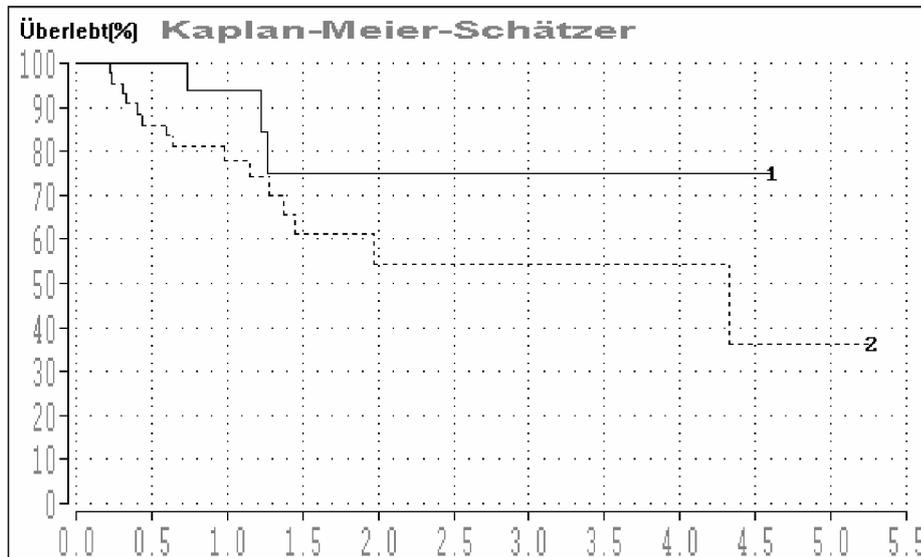
Bei 25 der 39 Patienten wurde ein Bergebeutel benutzt.

Hier kam es bei ca. 52% der Patienten (n= 13), zum Rezidiv. (s. Tab.68 Unten)

<i>Lap. Eröffnung der GB</i>	<i>Eröffnung+ Bergebeutel</i>	<i>Eröff. ohne Bergebeutel</i>
<i>Gesamt 39</i>	<i>25</i>	<i>14</i>
<b>Rezidiv</b> n=18 ( <b>46%</b> )	<b>Rez.</b> n=13 ( <b>52%</b> )	<b>Rez.</b> n= 5 ( <b>36%</b> )

Tab.68

Betrachten wir uns die passende Überlebenskurve nach Kaplan- Meier berechnet, so sieht man, dass Patienten, die mit Bergebeutel operiert wurden und eine zusätzliche intraoperative akzidentelle Eröffnung der Gallenblase erlitten haben, geringere Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigen. (Abb.27)



Kurve 1 = Patienten mit Bergebeutel, ohne Verletzung des Organs

Kurve 2 = Patienten mit Bergebeutel und zusätzlicher intraoperativer Verletzung des Organs

**Abb.27**

### 3.9.3 Bergebeutel Anwendung bei Nichtverletzung der Gallenblase

Kam es zu keiner Verletzung der Gallenblase (n= 160 Patienten),

kam es lediglich bei 45 Patienten zum Rezidiv, das sind 28%.

Bei 63 Patienten dieser 160 wurde ein Bergebeutel benutzt, hier kam es bei 35% (n= 22) der Patienten zum Rezidiv.

Bei den restlichen 97 Patienten wurde vom Beutel kein Gebrauch gemacht, es kam hier lediglich zu 23% Rezidiven. (s. Tab.69 Unten)

<i>Lap. keine Eröff. der GB</i>	<i>Keine Eröff. + Bergebeutel</i>	<i>Keine Eröff. ohne Bergebeutel</i>
<i>Gesamt</i> 160	63	97
<b>Rezidiv</b> n=45 (28%)	<b>Rez.</b> n=22 (35%)	<b>Rez.</b> n=23 (23%)

Tab.69

### 3.9.4 Zusammenfassung Ergebnisse Bergebeutel:

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so sieht man, dass nach intraoperativer Eröffnung der Gallenblase bei laparoskopisch operierten Patienten die Rezidivrate mit 36%, 46% und sogar 52% immer über der Gesamtrezidivrate von 32% liegt.

Aber auch bei Bergebeutelanzwendung liegt bei laparoskopisch operierten Patienten die Rezidivrate immer über der Gesamtrezidivrate von 32%.

Diese Ergebnisse werden im Abschnitt Diskussion ausführlich erläutert und versucht mögliche Erklärungen hierfür zu finden.

<i>Laparoskopisch Gesamt</i>	<i>Bergebeutel</i>	<i>Kein Bergebeutel</i>
199	88	111
<b>Rezidiv</b> n=63 ( 32%)	<b>Rez.</b> n=35 (40%)	<b>Rez.</b> n=28 (25%)
<i>Keine Eröff. der GB</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Gesamt</i> 160	63	97
<b>Rezidiv</b> n=45 (28%)	<b>Rez.</b> n=22 (35%)	<b>Rez.</b> n=23(23%)
<i>Eröffnung der GB</i>		
<i>Gesamt</i> 39	25	14
<b>Rezidiv</b> n=18 (46%)	<b>Rez.</b> n=13 (52%)	<b>Rez.</b> n= 5 (36%)

Tab.70

Unten angefügt die statistische Auswertung.

Demnach sind unsere Ergebnisse bezogen auf den Zusammenhang Rezidivhäufigkeit und Bergebeuteleinsatz signifikant. ( $p=0,032$  Fisher's exact test)

### Kreuztabellen (statistische Auswertung) (Auszug aus SPSS 11.5)

#### Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
REZ * BB	199	100,0%	0	,0%	199	100,0%

#### REZ \* BB Kreuztabelle

Anzahl

		BB		Gesamt
		0	1	
REZ	0	83	53	136
	1	28	35	63
Gesamt		111	88	199

#### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,801 <sup>b</sup>	1	,028		
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	4,152	1	,042		
Likelihood-Quotient	4,788	1	,029		
Exakter Test nach Fisher				,032	,021
Zusammenhang linear-mit-linear	4,777	1	,029		
Anzahl der gültigen Fälle	199				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 27,86.

**Tab.71**(bestehend aus 3 Tabellen/ erst werden die verarbeiteten Fälle aufgeführt, folgend die zur Berechnung nötige Kreuztabelle und dann die daraus resultierende Auswertung mittels Chi- Quadrat- Tests)

### 3.10 Intraoperative Eröffnung der Gallenblase

Wie in der Einleitung bereits dargestellt, ist die akzidentelle intraoperative Eröffnung der Gallenblase eines in der Literatur durchgängig beschriebenes Problem bei der laparoskopischen Operation von Gallenblasenkarzinomen.

Im folgenden Abschnitt stellen wir unsere Ergebnisse zu diesem Problem in der onkologischen Gallenblasenchirurgie dar.

#### 3.10.1 Laparoskopisch operierte Patienten

Sehen wir uns zunächst die laparoskopisch operierten Patienten an.

Insgesamt wurden 199 Patienten laparoskopisch operiert.

Es kam hierbei, bei insgesamt 63 Patienten zu einem Rezidiv, das entspricht 32%.

Bei 39 Patienten der 199 kam es zu einer akzidentellen Verletzung des Organs.

Hier kam es bei 18 Patienten, das entspricht 46% zum Rezidiv.

Im Vergleich hierzu kam es bei nicht Verletzung der Gallenblase nur zu 28%

Rezidiven.

<i>Laparoskopisch Gesamt</i>	<i>Keine Eröff. der GB</i>	<i>Eröffnung der GB</i>
199	Gesamt 160	Gesamt 39
<b>Rezidiv</b> n=63 ( <b>32%</b> )	<b>Rezidiv</b> n=45 ( <b>28%</b> )	<b>Rezidiv</b> n=18 ( <b>46%</b> )

Tab.72

### 3.10.2 Ergebnisse nach intraoperativer Eröffnung insgesamt

Betrachten wir nun alle Operationsgruppen, also auch die konventionell und die Patienten nach intraoperativem Umstieg von laparoskopisch zu offen.

Insgesamt sind 370 Patienten im Register gemeldet.

Bei insgesamt 132 Patienten kam es zu einem Rezidiv, das entspricht einer Gesamtrezidivrate von 36%.

Bei 77 Patienten kam es zu einer akzidentellen intraoperativen Eröffnung der Gallenblase.

Bei 32 dieser 77 Patienten kam es zu einem Rezidiv, das entspricht 42%.

Bei Nichtverletzung der Gallenblase kam es lediglich in 34% der Fälle zu Rezidiven.

Man sieht, dass nach Verletzung der Gallenblase die Rezidivrate insgesamt deutlich höher liegt.

Unsere Ergebnisse gehen mit den in der Literatur häufig getroffenen Aussagen konform, sind aber nicht statistisch signifikant ( $p=0,232$  fisher`s exact test)

Die akzidentelle intraoperative Eröffnung der Gallenblase ist auch bei unserem Patientengut ein negativ beeinflussender Faktor bezogen auf die Rezidivhäufigkeit.

	Gesamt	Verletzung Gallenblase	Keine Verletzung Gallenblase
Patienten	n=370	n =77	n= 293
Rezidive	n= 132 (36%)	n= 32 (42%)	n=100 (34%)

Tab.73

## Kreuztabellen (statistische Auswertung) (Auszug aus SPSS 11.5)

### Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
REZ * INTOPERF	370	100,0%	0	,0%	370	100,0%

### REZ \* INTOPERF Kreuztabelle

Anzahl

		INTOPERF		Gesamt
		0	1	
REZ	0	193	45	238
	1	100	32	132
Gesamt		293	77	370

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,466 <sup>b</sup>	1	,226		
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	1,161	1	,281		
Likelihood-Quotient	1,444	1	,230		
Exakter Test nach Fisher				,232	,141
Zusammenhang linear-mit-linear	1,462	1	,227		
Anzahl der gültigen Fälle	370				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 27,47.

**Tab.74** (bestehend aus 3 Tabellen/ erst werden die verarbeiteten Fälle aufgeführt, folgend die zur Berechnung nötige Kreuztabelle und dann die daraus resultierende Auswertung mittels Chi- Quadrat- Tests)

## 3.11 Rezidive und Metastasen

### 3.11.1 Rezidive allgemein

Wie bereits in der Einleitung angesprochen sind Wund- und insbesondere Port- site- metastasen ein häufig diskutiertes Thema bezogen auf die laparoskopische Tumor Chirurgie und insbesondere beim Gallenblasenkarzinom.

Neben diesen zwei Formen von Metastasen, kann es jedoch natürlich wie bei anderen Karzinomen auch zu weiteren Formen der Tumorabsiedlungen kommen, über die in der Literatur nur wenig zu finden ist.

Hier nun unsere Ergebnisse hierzu.

Insgesamt sind 370 Patienten mit okkultem Adenokarzinom der Gallenblase registriert.

Hierbei kam es bei  $n= 132$  Patienten zum Rezidiv. Das entspricht einer Rezidivrate von ca. 36%.

Bei den  $n= 199$  laparoskopisch operierten Patienten kam es bei  $n= 63$  Patienten zum Rezidiv, das sind ca. 32% Rezidivrate in der laparoskopischen Gruppe.

In der offenen Gruppe kam es bei  $n= 45$  Patienten zu einem Rezidiv, das entspricht einer Rezidivrate von 38%.

In der intraoperativ umgestiegenen Gruppe kam es bei  $n= 24$  Patienten zu einem Rezidiv, das entspricht einer Rezidivrate von 44%.

Die Tabelle (Tab.75) entspricht dem Aufbau unseres Fragebogens, in dem wir systematisch nach Peritonealkarzinose, Port- site/ Wundmetastasen, lokalem Rezidiv und sonstige Rezidiven fragen.

Unter den sonstigen Rezidiven sind größtenteils Leber- und Lymphknotenmetastasen zu finden.

Patienten(370ges.Pat.) mit Rezidiv(n= 132) (36%)	Lap.(199ges.Pat.) n= 63 (32%)	Offen(117ges.Pat.) n= 45 (38%)	Konversion(54ges.Pat.) n= 24 (44%)
Peritonealkarzinose	23	13	12
Port-site/ Wund	15	5	4
Lokales Rezidiv	29	22	9
Sonstige	38	22	14

Tab.75

### Statistische Signifikanz

Man sieht an den Kreuztabellen, dass die Unterschiede der Rezidivhäufigkeiten zwischen den Operationsgruppen lediglich eine Tendenz darstellen ( $p > 0,05$ ).

## Kreuztabellen (statistische Auswertung) (Auszug aus SPSS 11.5)

### Kreuztabellen

#### Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
OPMETH * REZ	370	100,0%	0	,0%	370	100,0%

#### OPMETH \* REZ Kreuztabelle

Anzahl

		REZ		Gesamt
		0	1	
OPMETH	1	136	63	199
	2	72	45	117
	3	30	24	54
Gesamt		238	132	370

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,605 <sup>a</sup>	2	,165
Likelihood-Quotient	3,572	2	,168
Zusammenhang linear-mit-linear	3,590	1	,058
Anzahl der gültigen Fälle	370		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 19,26.

**Tab.76**(bestehend aus 3 Tabellen/ erst werden die verarbeiteten Fälle aufgeführt, folgend die zur Berechnung nötige Kreuztabelle und dann die daraus resultierende Auswertung mittels Chi- Quadrat- Tests)

### 3.11.2 Port site- und Wundmetastasen

Wie bereits in der Einführung ausgeführt sind Trokarmetastasen ein aktuelles Problem in der laparoskopischen Tumorchirurgie.

Hier liefern wir nun unsere Zahlen zu diesem häufig diskutierten Thema.

Insgesamt sind 370 Patienten mit Adenokarzinom im Zentralregister registriert, 199 davon wurden primär laparoskopisch operiert.

Insgesamt kam es hier bei 15 Patienten zu Port Metastasen, das sind 7,5% der laparoskopisch operierten Patienten.

Bei den primär offen operierten Patienten kam es bei 5 Patienten zu einer Wundmetastase, das sind 4,3% der primär konventionell operierten Patienten.

Bei den Patienten, bei denen die Operation primär laparoskopisch begonnen wurde und dann offen fortgesetzt wurde, so genannte Konversion kam es in 7,4% der Fälle zu einer Wundmetastase.

Unten noch einmal die Ergebnisse in einer Tabelle zusammengefasst.

<b>n= 370</b>	<b>Lap. (n= 199)</b>	<b>Offen (n= 117)</b>	<b>Konversion (n= 54)</b>
Trokar- /Wundmetastasen	15 (7,5%)	5 (4,3%)	4 (7,4%)

**Tab.77**

Man sieht, wenn man die Prozentzahlen betrachtet, dass wenn die Laparoskopie im Spiel war, die Inzidenz, an Wund- bzw. an Trokarmetastasen ca. doppelt so hoch ist, wie nach rein offener Operationmethode.

## Statistische Signifikanz

Betrachten wir uns die statistische Auswertung des Chi- Quadrat- Tests, so sieht man, dass erhöhte Inzidenz an Port Metastasen nach laparoskopischer Primäroperation keine statistische Signifikanz ( $p > 0,05$ ) zeigt und lediglich eine Tendenz anzeigt.

1= laparoskopisch Operierte

2= offen Operierte

3= konvertierte Pat.

## Kreuztabellen (statistische Auswertung) (Auszug aus SPSS 11.5)

### Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
OPMETH * WUNDPOR	370	100,0%	0	,0%	370	100,0%

### OPMETH \* WUNDPOR Kreuztabelle

Anzahl

	WUNDPOR		Gesamt
	0	1	
OPMETH 1	184	15	199
2	112	5	117
3	50	4	54
Gesamt	346	24	370

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,383 <sup>a</sup>	2	,501
Likelihood-Quotient	1,484	2	,476
Zusammenhang linear-mit-linear	,213	1	,644
Anzahl der gültigen Fälle	370		

a. 1 Zellen (16,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.  
Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,50.

**Tab.78**(bestehend aus 3 Tabellen/ erst werden die verarbeiteten Fälle aufgeführt, folgend die zur Berechnung nötige Kreuztabelle und dann die daraus resultierende Auswertung mittels Chi- Quadrat- Tests)

Betrachten wir uns nun die Tumorstadien der einzelnen Gruppen.

Die laparoskopisch operierten Patienten teilen sich in 1x pTis, 4x pT1b, 9x pT2 und 1x T3.

Die offen operierten Patienten teilen sich in 2x pT2, 1x pT3 und 1x pT4, einmal wurde keine Angabe zum T- Stadium gemacht.

Die intraoperativ umgestiegenen Patienten teilen sich wie folgt: 1x pT2 und 3x pT3.

Bei den laparoskopisch operierten traten die Portmetastasen im Median nach 466,00 Tagen auf (81- 887 Tage), in der offenen Gruppe kam es nach ca. 214,00 Tage(31- 3167 Tage) zum Auftreten von Wundmetastasen, in der intraoperativ umgestiegenen Gruppe nach 270,00 Tagen (31- 370 Tage).

9 mal kam es zu einer akzidentellen intraoperativen Eröffnung der Gallenblase, die Tumorstadien der intraoperativ eröffneten Gallenblasen teilen sich wie folgt: 1x T1, 7x T2 und 1x T3.

Bei 8 der 15 laparoskopisch operierten Patienten wurde mit Hilfe eines Bergebeutel operiert.

14 der insgesamt 24 Patienten sind bereits an den Folgen der Grunderkrankung verstorben, 8 aus dem laparoskopisch operierten Patientengut und 6 aus der offenen Gruppe.

### 3.12 Unmittelbare Reoperation

Wir wollen im folgenden Kapitel nun unsere Ergebnisse zur unmittelbaren Reoperation, kurz im Anschluß an den Primäreingriff darstellen.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, empfehlen manche Autoren schon ab T1 zu reoperieren, andere sehen selbst bei einer Tumorgöße vom T2 Grad nur bei positiven Margins eine Indikation zur Reoperation.

#### 3.12.1 T1- Tumore Reoperation vs. keine Reoperation:

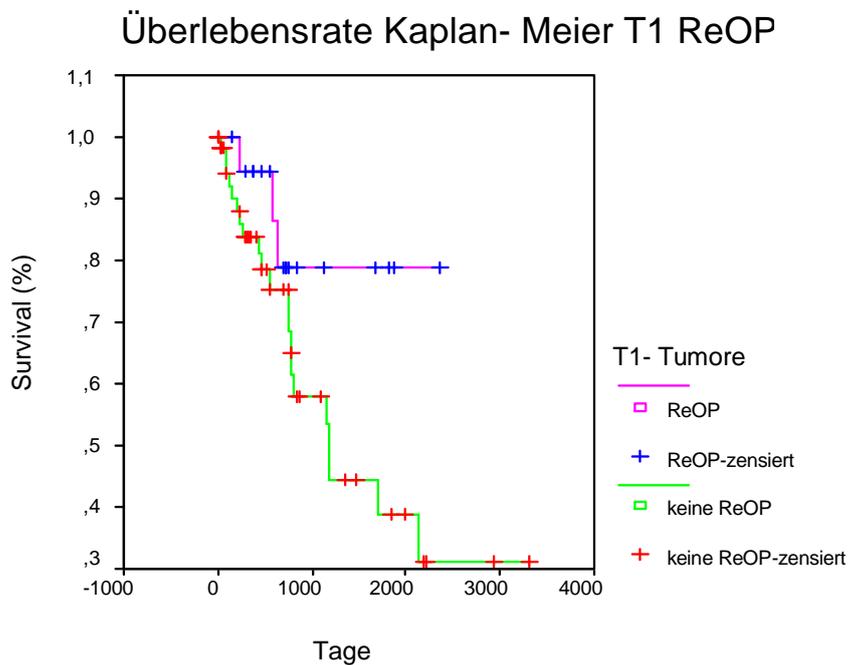


Abb.28

Auf der vorherigen Seite gezeigtes Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan Meier, berechnet

für Patienten mit T1- Tumoren mit und ohne unmittelbarer Reoperation.

Hier sieht es so aus, dass reoperierte T1- Tumore ein besseres Überleben zeigen.

### 3.12.2 T1- Tumore ohne unmittelbarer Reoperation

Keine ReOP

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	58
Anzahl der zensierten Fälle	37 ( 63,79%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1654
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1174
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	40%

#### **Tab.79**

Bei 58 Patienten mit T1- Tumor erfolgte keine unmittelbare Reoperation.

Diese Patienten haben eine mediane Überlebenszeit von 1174 Tagen und eine 5 JÜR von 40%.

### 3.12.3 T1- Tumore mit unmittelbarer Reoperation

#### ReOP

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	19
Anzahl der zensierten Fälle	16 ( 84,21%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1961
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	konnte nicht berechnet werden
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	80%

#### Tab.80

Bei 19 Patienten mit T1- Tumor erfolgte eine unmittelbare Reoperation.

Bei diesen Patienten konnte aufgrund der geringen Anzahl von nicht zensierten Fällen noch keine mediane Überlebenszeit statistisch ermittelt werden. Die mittlere Überlebenszeit ist jedoch

geringfügig höher (1654 Tage vs. 1961 Tage), die 5 JÜR ist mit 80% deutlich höher, als bei nicht reoperierten T1 Tumoren.

### 3.12.4 Signifikanzprüfung unmittelbarer Reoperation (T1- Tumore)

Log Rank Statistic and (Significance)

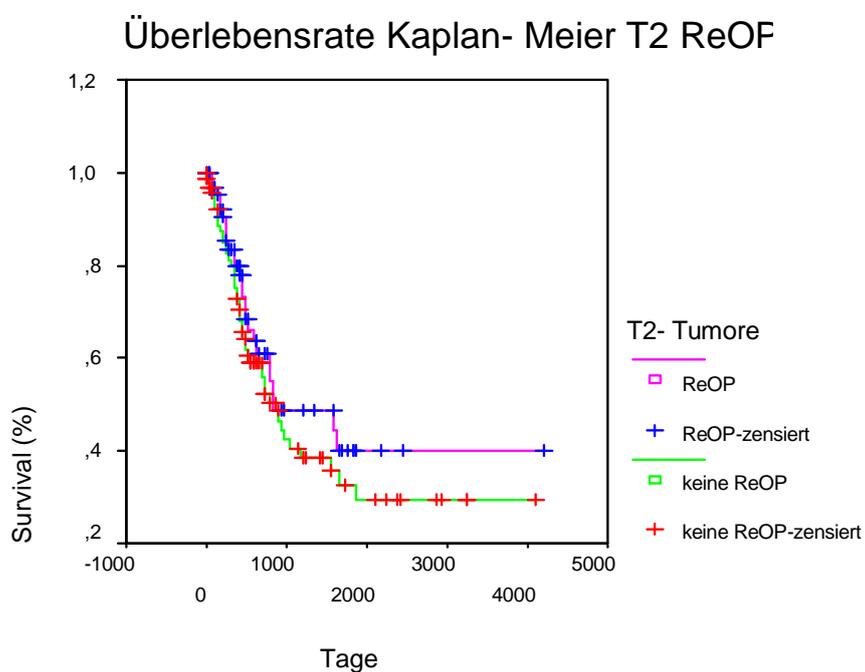
	Keine ReOP
ReOP	2,67 (0,1020)

#### Tab.81

Entsprechend dem oben ausgerechneten Log Rank Test besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten die unmittelbar reoperiert wurden und denen, die keine unmittelbare Reoperation erhielten ( $p > 0,05$ ).

Die scheinbar bessere Überlebensrate von reoperierten T1- Tumoren ist nur eine Tendenz.

### 3.12.5 T2- Tumore Reoperation vs. keine Reoperation



**Abb.29**

Obiges Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan Meier berechnet für Patienten mit T2- Tumoren mit und ohne unmittelbarer Reoperation.

Die Kurven zeigen, dass reoperierte T2- Tumore ein geringfügig besseres Überleben zeigen.

### 3.12.6 T2- Tumore ohne unmittelbarer Reoperation

Keine ReOP

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	93
Anzahl der zensierten Fälle	45 ( 48,39%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1656
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	873
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	35%

**Tab.82**

Bei 93 Patienten mit T2- Tumor erfolgte keine unmittelbare Reoperation.

Diese Patienten haben eine mediane Überlebenszeit von 873 Tagen.

Die 5 JÜR liegt bei 35%.

### 3.12.7 T2- Tumore mit unmittelbarer Reoperation

ReOP

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	72
Anzahl der zensierten Fälle	46 ( 63,89%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	2061
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	841
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	40%

**Tab.83**

Bei 72 Patienten mit T2- Tumor erfolgte eine unmittelbare Reoperation.

Diese Patienten haben eine mediane Überlebenszeit von 841 Tagen.

Die mittlere Überlebensrate, als auch die 5 JÜR mit 40% ist auch hier nach Reoperation höher. (1656 Tage vs. 2061 Tage)

### 3.12.8 Signifikanzprüfung unmittelbare Reoperation (T2- Tumore)

Log Rank Statistic and (Significance)

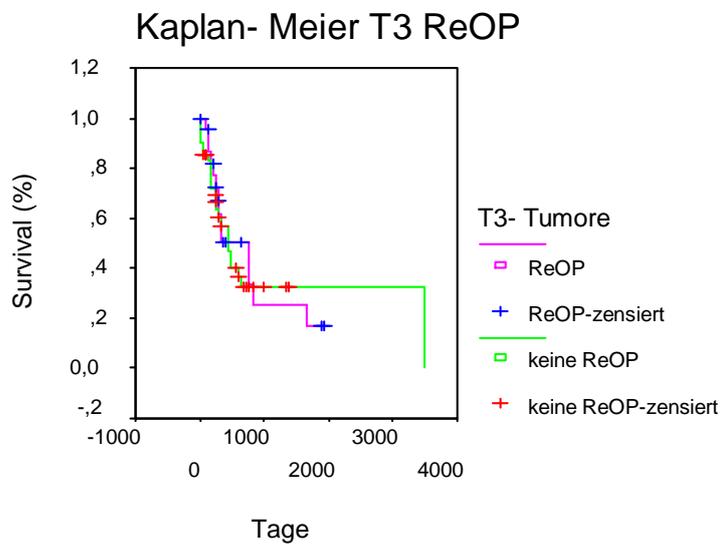
	Keine ReOP
ReOP	1,01 ( ,3138)

**Tab.84**

Entsprechend dem oben ausgerechneten Log Rank Test besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die unmittelbar reoperiert wurden und denen, die keine unmittelbare Reoperation erhielten ( $p > 0,05$ ).

Die scheinbar geringfügig bessere Überlebenswahrscheinlichkeit von reoperierten T2-Tumoren ist nur eine Tendenz.

### 3.12.9 T3- Tumore Reoperation vs. keine Reoperation



**Abb.30**

Obiges Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan Meier berechnet für Patienten mit T3- Tumoren mit und ohne unmittelbarer Reoperation.

Hier scheint sich keine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit für reoperierte Patienten zu zeigen.

### 3.12.10 T3- Tumore ohne unmittelbarer Reoperation

Keine ReOP

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	42
Anzahl der zensierten Fälle	18 ( 42,86%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1327,86
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	455,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	32%

**Tab.85**

Bei 42 Patienten mit T3- Tumor erfolgte keine unmittelbare Reoperation.

Diese Patienten haben eine mediane Überlebenszeit von 455 Tagen und eine 5 JÜR von 32%.

### 3.12.11 T3- Tumore mit unmittelbarer Reoperation

ReOP

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	24
Anzahl der zensierten Fälle	10 ( 41,67%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	771,07
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	742,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	25%

**Tab.86**

Bei 24 Patienten mit T3- Tumor erfolgte eine unmittelbare Reoperation.

Diese Patienten haben eine mediane Überlebenszeit von 742 Tagen, eine 5 JÜR von 25%.

### 3.12.12 Signifikanzprüfung unmittelbare Reoperation (T3- Tumore)

Log Rank Statistic and (Significance)

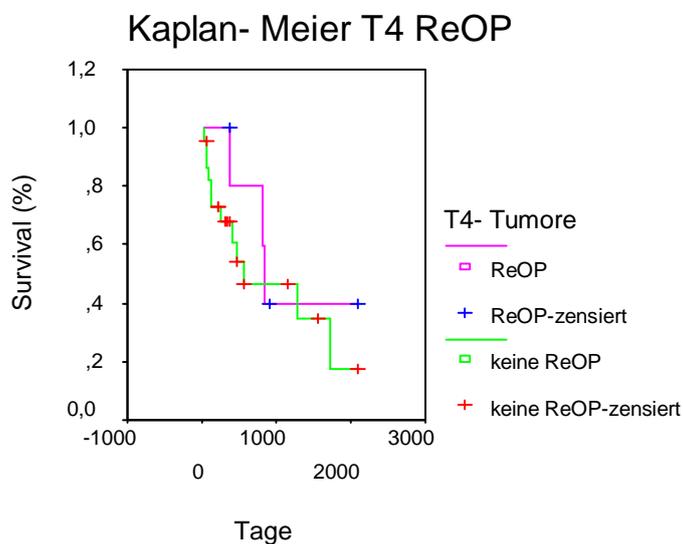
	Keine ReOP
ReOP	0,05 (0,8223)

**Tab.87**

Hier scheint sich keine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit für reoperierte Patienten

zu zeigen. Entsprechend dem oben durchgeführten Log Rank Test ist diese Aussage statistisch nicht signifikant( $p>0,05$ ).

### 3.12.13 T4- Tumore Reoperation vs. keine Reoperation:



**Abb.31**

Obiges Diagramm zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan Meier berechnet für Patienten mit T4- Tumoren mit und ohne unmittelbarer Reoperation.

Hier scheint sich keine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit für reoperierte Patienten zu zeigen.

### 3.12.14 T4- Tumore ohne unmittelbare Reoperation

Keine ReOP

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	23
Anzahl der zensierten Fälle	11 ( 47,83%)
Mittlere Überlebenszeit	948,15
Mediane Überlebenszeit	559,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	20%

**Tab.88**

Bei 23 Patienten mit T4- Tumor erfolgte keine unmittelbare Reoperation.

Diese Patienten haben eine mediane Überlebenszeit von 559 Tagen.

### 3.12.15 T4- Tumore mit unmittelbarer Reoperation

ReOP

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	6
Anzahl der zensierten Fälle	3 ( 50,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1247,80
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	847,00
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	40%

**Tab.89**

Bei 6 Patienten mit T4- Tumor erfolgte eine unmittelbare Reoperation.

Diese Patienten haben eine mediane Überlebenszeit von 847 Tagen.

### 3.12.16 Signifikanzprüfung unmittelbare Reoperation (T4- Tumore):

Log Rank Statistic and (Significance)

	Keine ReOP
ReOP	0,61 (0,4360)

**Tab.90**

Entsprechend dem oben ausgerechneten Log Rank Test besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die unmittelbar reoperiert wurden und denen, die keine unmittelbare Reoperation erhielten ( $p > 0,05$ ).

### 3.13 Prophylaktische Trokarkanalentfernung (unmittelbare Reoperation)

Schauen wir uns nun noch die Ergebnisse zur prophylaktischen Entfernung der Trokarstichkanäle im Rahmen einer unmittelbaren Reoperation an.

Bei 9 der insgesamt 199 laparoskopisch operierten Patienten wurden im Zuge einer unmittelbaren Reoperation die Ports prophylaktisch exzidiert, 8 davon befanden sich im Tumorstadium pT2, 1 im Stadium pTis. 3 der 9 Patienten sind an den Folgen der Grunderkrankung gestorben.

Unten angefügt die Berechnung des Vergleichs der laparoskopisch operierten T2- Tumore mit und ohne prophylaktischer Exzision der Trokarkanäle und die Prüfung auf Signifikanz.

Laparoskopisch operierte T2 Tumore ohne Portexzision

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	100
Anzahl der zensierten Fälle	58 ( 58,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1874
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	1044
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	40%

**Tab.91**

Laparoskopisch operierte T2 Tumore mit Portexzision

Anzahl der berechneten Fälle gesamt	8
Anzahl der zensierten Fälle	6 ( 75,00%)
Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	1178
Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	konnte nicht berechnet werden
5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	60%

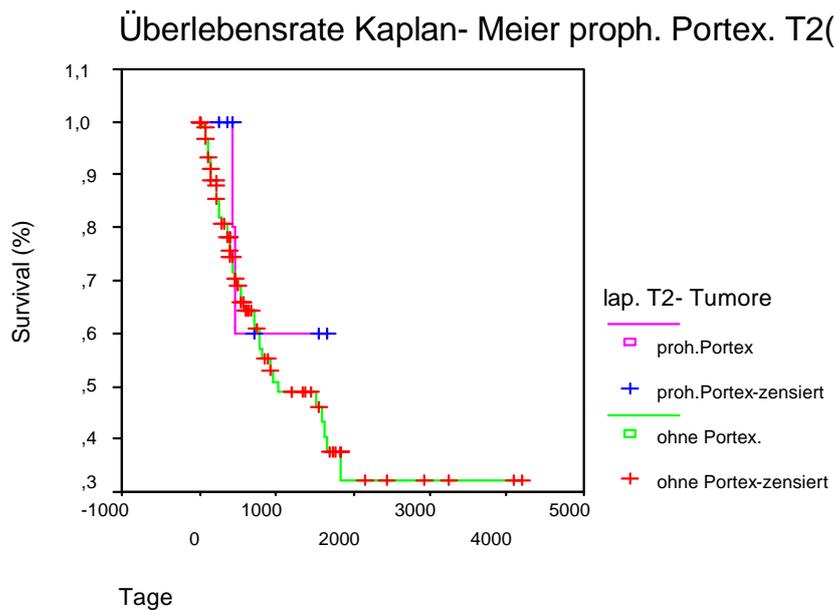
**Tab.92**

Log Rank Statistic and (Significance)

	Keine Portexzision
Portexzision	0,62 (0,4329)

**Tab.93**

Folgendes Diagramm vergleicht Überlebenskurven nach Kaplan- Meier für laparoskopische operierte T2- Tumore mit und ohne prophylaktische Entfernung der Trokarstellen.



**Abb.32**

Vergleichen wir die Kaplan- Meier Kurven, so zeigt sich, dass laparoskopisch operierte T2- Tumore 5 Jahres Überleben von ca. 40%, T2 Tumore mit prophylaktischer Trokarexcision ca. 60% zeigen. Diese Aussagen sind jedoch nicht statistisch signifikant( $p > 0,05$ ).

### 3.14 Statistische Auswertung mittels Cox- Regressionsmodell

Wir wollen nun nach univarianter Analyse der einzelnen Faktoren wissen, sofern dies möglich ist, welche Faktoren ausschlaggebend sind, bezogen auf die Gesamtprognose.

Die einzelnen Faktoren sind das Tumorstadium, der Bergebeutel, die intraoperative Eröffnung, die Reoperation und die Operationsmethode, sie stellen die Koeffizienten oder sog. Kovariaten dar.

Man errechnet nun wie diese Kovariaten sich auf die Zielgröße Gesamtüberleben auswirken.

Es wurden 2 Modelle berechnet, einmal ohne Trennung nach Operationsmethode, um zu sehen, ob die Operationsmethode selbst als Einflußfaktor eine Rolle spielt.

Dann wurde getrennt nach Operationsmethode analysiert(paarweise über Schichten), um zu sehen wie die einzelnen Faktoren sich in den Subgruppen auswirken.

Eine entsprechende Interpretation der hier dargestellten Ergebnisse finden sie in der Diskussion Kapitel 4.8.

Die entsprechenden Erläuterungen zur mathematischen Interpretationen der jeweiligen Tabellen, wird der Übersicht wegen, an den entsprechenden Tabellen direkt vollzogen.

Entscheidend sind jeweils bei diesem Modell die Signifikanzaussagen in Tabelle 97 und 103.

Man sieht hier, dass die p- Werte immer größer 0,05 sind, somit die Aussagen in dieser Studie, mittels multivariater Analyse nur Tendenzen darstellen.

Einzig signifikanter Faktor ist der Bergebeutel in Tabelle 97.

#### **Cox-Regression 1 (berechnet für alle Patienten nicht getrennt nach der OP-methode)**

### Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis <sup>a</sup>	137	37,0%
	Zensiert	180	48,6%
	Insgesamt	317	85,7%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	52	14,1%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	1	,3%
	Insgesamt	53	14,3%
Insgesamt		370	100,0%

a. Abhängige Variable: UBL

**Tab. 94:** Hier werden die in die Berechnung mit eingeschlossenen Fallzahlen subsummiert

### Iterationshistorie

	-2 Log-Likelihood <sup>a</sup>	Koeffizient										
		TIS	T1	T2	T3	T4	LAP	OFFEN	KONV	BB	NERÖFF	REOP
1	336,484	-,232	-,045	,502	1,206	,394	-,446	,095	,000	,426	,020	-,264
2	334,509	,315	,785	1,484	1,963	1,371	-,585	,084	,000	,567	,024	-,272
3	334,455	1,240	1,787	2,484	2,961	2,372	-,588	,083	,000	,568	,025	-,273
4	334,439	2,238	2,787	3,484	3,961	3,372	-,588	,083	,000	,568	,025	-,273
5	334,433	3,238	3,787	4,484	4,961	4,372	-,588	,083	,000	,568	,025	-,273
6	334,431	4,238	4,787	5,484	5,961	5,372	-,588	,083	,000	,568	,025	-,273

a. Anfangsblocknummer 0, anfängliche Log-Likelihood-Funktion: -2 Log-Likelihood: 1369,360

b. Die Informationsmatrix wurde nach 6 Iterationen singulär

**Tab.95:** Hier werden die Koeffizienten(auch als Kovariaten bezeichnet) die einen potentiellen Einfluß auf die Zielgröße „Überleben“ haben aufgeführt.

**Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten**

-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1334,431	33,533	10	,000	34,929	10	,000	34,929	10	,000

a. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Einschluß

**Tab.96:**

**Variablen in der Gleichung**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
TIS	4,238	40,448	,011	1	,917	69,258
T1	4,787	40,443	,014	1	,906	119,981
T2	5,484	40,442	,018	1	,892	240,826
T3	5,961	40,443	,022	1	,883	387,963
T4	5,372	40,443	,018	1	,894	215,328
LAP	-,588	,310	3,591	1	,058	,556
OFFEN	,083	,260	,102	1	,749	1,087
KONV	.	.	.	0 <sup>a</sup>	.	.
BB	,568	,280	4,117	1	,042	1,765
INERÖFF	,025	,210	,014	1	,904	1,026
REOP	-,273	,195	1,956	1	,162	,761

a. Freiheitsgrad wegen konstanter oder linear abhängiger Kovariaten reduziert

b. Konstante oder linear abhängige Kovariaten KONV = 1 - LAP - OFFEN ;

**Tab. 97:** B entspricht dem berechneten Regressionskoeffizient der Cox-Regression

SE ist die dazugehörige Standardabweichung

Der Quotient B/ SE ist in der Spalte Wald ausgedrückt und entspricht der Statistik des Wald - Tests, so genannte Prüfgröße

df werden als Freiheitsgrade beschrieben

Exp(B) ist das relative Risiko, resp. um wie viel die Hazard-Funktion(Hazard - ration oder Hodschkin- Lehmann- Schätzer) ansteigt oder abfällt, falls die Variable (Zielgröße) um eine Einheit erhöht wird

### Kovariaten-Mittelwerte

	Mittelwert
TIS	,035
T1	,208
T2	,467
T3	,199
T4	,088
LAP	,495
OFFEN	,334
KONV	,170
BB	,271
INERÖFF	,230
REOP	,366

**Tab. 98:** Jede Kovariate kann versch. Werte annehmen.  
Zu jeder Wertekombination der Kovariaten gibt es eine je eigene Überlebensfunktion. Wenn hier entsprechende Grafiken angefordert werden, wird standardmäßig die Funktion, die zu den Mittelwerten der Kovariaten gehört erstellt.

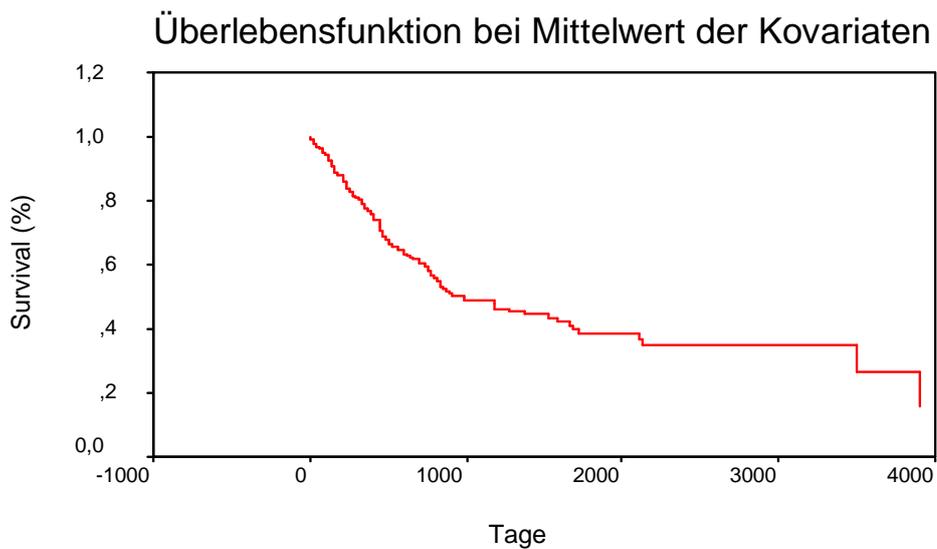


Abb. 33

**Cox-Regression(berechnet für alle Patienten getrennt nach der OP-  
methode)**

### Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis <sup>a</sup>	137	37,0%
	Zensiert	167	45,1%
	Insgesamt	304	82,2%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	52	14,1%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	14	3,8%
	Insgesamt	66	17,8%
Insgesamt		370	100,0%

a. Abhängige Variable: UBL

**Tab. 99:** Hier werden die in die Berechnung mit eingeschlossenen Fallzahlen subsummiert

### Status der Schicht<sup>f</sup>

Stratum	Ereignis	Zensiert	Prozent Zensierte
1	54	92	63,0%
2	55	52	48,6%
3	28	23	45,1%
Insgesamt	137	167	54,9%

a. Die Schichtvariable lautet: OPMETH

**Tab. 100** zeigt die Unterteilung in Schichten gemäß OP- Methode (1= lap; 2= offen; 3= Konversion)

### Iterationshistorie

	-2 Log-Likelihood <sup>a</sup>	Koeffizient										
		TIS	T1	T2	T3	T4	LAP	OFFEN	KONV	BB	INERÖFF	REOP
1	052,128	-,102	,150	,697	1,318	,563	,000	,025	,000	,497	,070	-,270
2	051,058	,584	1,069	1,760	2,227	1,616	,000	-,043	,000	,507	,047	-,273
3	051,015	1,526	2,071	2,763	3,229	2,619	,000	-,047	,000	,507	,046	-,273
4	051,002	2,525	3,071	3,763	4,229	3,619	,000	-,047	,000	,507	,046	-,273
5	050,997	3,525	4,071	4,764	5,229	4,620	,000	-,047	,000	,507	,046	-,273
6	050,996	4,525	5,071	5,764	6,229	5,620	,000	-,047	,000	,507	,046	-,273

a. Anfangsblocknummer 0, anfängliche Log-Likelihood-Funktion: -2 Log-Likelihood: 1076,967

b. Die Informationsmatrix wurde nach 6 Iterationen singulär

**Tab.101:** Hier werden die Koeffizienten(auch als Kovariaten bezeichnet) die einen

potentiellen Einfluß auf die Zielgröße „Überleben“ haben aufgeführt.

**Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten**

-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1050,996	25,069	9	,003	25,972	9	,002	25,972	9	,002

a. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Einschluß

**Tab.102:**

**Variablen in der Gleichung**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
TIS	4,525	44,446	,010	1	,919	92,314
T1	5,071	44,441	,013	1	,909	159,401
T2	5,764	44,441	,017	1	,897	318,479
T3	6,229	44,441	,020	1	,889	507,417
T4	5,620	44,441	,016	1	,899	275,778
LAP	.	.	.	0 <sup>a</sup>	.	.
OFFEN	-,047	1,047	,002	1	,964	,954
KONV	.	.	.	0 <sup>a</sup>	.	.
BB	,507	,281	3,260	1	,071	1,659
INERÖFF	,046	,211	,048	1	,826	1,047
REOP	-,273	,198	1,896	1	,168	,761

a. Freiheitsgrad wegen konstanter oder linear abhängiger Kovariaten reduziert

b. Konstante oder linear abhängige Kovariaten S = Stratum effect. LAP = ,4803 + S ;  
KONV = ,5197 - OFFEN + S ;

**Tab. 103:** B entspricht dem berechneten Regressionskoeffizient der Cox-Regression

SE ist die dazugehörige Standardabweichung

Der Quotient B/ SE ist in der Spalte Wald ausgedrückt und entspricht der Statistik des Wald- Tests, so genannte Prüfgröße

df werden als Freiheitsgrade beschrieben

Exp(B) ist das relative Risiko, resp. Um wie viel die Hazard-Funktion(Hazard- ration oder Hodschkin- Lehmann- Schätzer) ansteigt oder abfällt, falls die Variable (Zielgröße) um eine Einheit erhöht wird

### Kovariaten-Mittelwerte

	Mittelwert
TIS	,033
T1	,201
T2	,467
T3	,204
T4	,092
LAP	,480
OFFEN	,349
KONV	,171
BB	,260
INERÖFF	,234
REOP	,365

**Tab. 104:** Jede Kovariate kann versch. Werte annehmen.

Zu jeder Wertekombination der Kovariaten gibt es eine je eigene Überlebensfunktion. Wenn hier entsp. Grafiken angefordert werden, wird standardmäßig die Funktion, die zu den Mittelwerten der Kovariaten gehört erstellt.

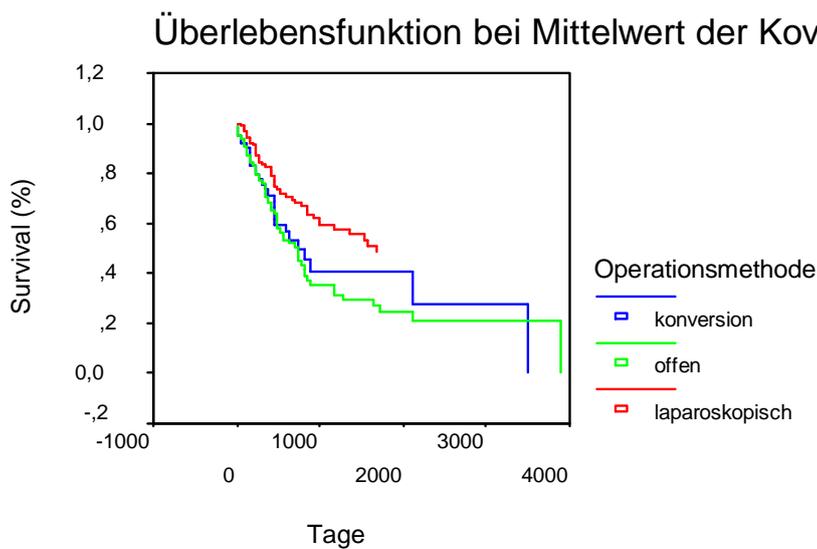


Abb.34

## 4. Diskussion:

### 4.1 Allgemein

Nach Einführung in die Problematik, Darstellung des Studiendesigns und der Ergebnisse, ist es nun interessant zu einem Fazit zu kommen.

Die eingangs gestellte Frage beschäftigte sich im Wesentlichen mit den Einflussfaktoren auf die Prognose des okkulten Gallenblasenkarzinoms.

Im Vordergrund stand die Frage, ob die Art des operativen Zugangsweges messbaren Einfluss auf die Gesamtprognose dieser Erkrankung hat.

Seit den ersten Beschreibungen von Port-site Metastasen von Drouard [31] 1991 und Tumorzelldissemination 1994 wird angenommen, dass die laparoskopische Chirurgie die Prognose des okkulten Gallenblasenkarzinoms verschlechtert [91], vor allem wenn es zu intraoperativen Komplikationen, wie bspw. Ruptur der Gallenblase und exzessive Manipulation am Organ gekommen ist [102,134].

Diese Frage scheint von zentralem Interesse bezogen auf die Gesamtprognose dieser Erkrankung und wir wollen nun versuchen, sie anhand unserer Daten des Zentralregisters: „Okkultes Gallenblasenkarzinom“ Schritt für Schritt zu klären, zumindest für unser Patientengut und dort, wo wir statistisch signifikante Aussagen treffen können eventuell auch allgemein.

## 4.2 Überlebensrate

Wie in der Einleitung bereits gesagt, steht bei Krebserkrankungen die Frage nach Jahresüberlebensrate, die u. a. vom Tumorstadium und evtl. auch von der Operationstechnik abhängt im Vordergrund.

Im Ergebnissteil aufgeführt sind die Überlebenskurven aus unserem Patientengut, getrennt nach Tumorstadium und nach der primären Operationsmethode, unter anderem um zu klären zu versuchen, ob die primäre Operationstechnik sich wesentlich auf die 5-Jahresüberlebensrate auswirkt.

### 4.2.1 Angaben in der Literatur zu Überlebensraten (alle Tumorstadien)

Zum Vergleich sollen erst noch einmal die die 5-Jahresüberlebensraten, aus der internationalen Literatur wiedergegeben werden.

Die 5 JÜR bei Gallenblasenkarzinom beträgt gesamt alle Stadien zusammengefasst 5% und ist somit sehr schlecht. [10,11,17,18,24,53,58,84,110,120,131]

Die angegebenen 5% beziehen sich aber auf alle Gallenblasenkarzinome, also auch auf die präoperativ entdeckten, die 5 JÜR bei okkulten Karzinomen liegt im Schnitt geringfügig höher. Das mediane Überleben beträgt bei Wullstein`s Patienten bspw. bei suspekten Karzinom 9,2 Monate bei okkultem Karzinom der Gallenblase 26,5 Monate [134].

Unten ist eine Tabelle mit Überlebensraten aus einer Arbeit von Köckerling, Scheele, Gall[59], zur Übersicht angefügt.

Autor	n	5 JÜR
Piehler u. Crichlow	5836	4,1
Gupta et al.	328	1,8
Koo et al.	100	2,0
Hamrick et al.	69	1,4
Morrow et al.	112	4,0
Dunbar et al.	31	0,0

Tab. Auszug aus Köckerling, Scheele, Gall[59]

#### 4.2.2 Alle Gruppen, alle Tumorstadien (Überlebenswahrscheinlichkeit):

Zunächst eine kurze Zusammenfassung unserer Ergebnisse, aller Tumorstadien.

Die 5 JÜR für alle Tumorstadien nicht getrennt nach der OP- Methode beträgt 35%, die mediane Überlebenszeit 918 Tage.

Betrachten wir uns nun das Ganze getrennt nach der Operationsmethode, ohne Berücksichtigung vom Tumorstadium.

Die mediane Überlebenszeit für laparoskopisch operierte Patienten beträgt 1370

Tage. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 45% für laparoskopisch Operierte.

Die mediane Überlebenszeit für offen operierte Patienten beträgt 776 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 35% für die offen operierten Patienten.

Die mediane Überlebenszeit für konvertierte Patienten beträgt 627 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 38% bei den intraoperativ von laparoskopisch zu offen konvertierten Patienten.

Der log- rank zwischen der laparoskopischen und offenen Gruppe beträgt  $p= 0.0350$ .

Der log- rank zwischen der laparoskopischen und konvertierten Gruppe beträgt  $p= 0.0203$

d.h. die Daten sind signifikant.

Der log- rank zwischen der offenen und konvertierten Gruppe beträgt  $p= 0,5398$  und ist folglich nicht signifikant.

alle Tumore gesamt	
Operationsmethode	5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Laparoskopisch	45%
Offen	35%
Konversion	38%
Gesamt	35%

Das heißt, dass die laparoskopisch Gruppe geringfügig bessere Überlebensraten zeigt, als die offenen Gruppen, und diese Unterschiede statistisch signifikant, d.h. zu verallgemeinern sind und nicht nur eine Tendenz in unserem Patientenkollektiv anzeigen.

Nach Zusammenfassung aller Tumorstadien scheint es hier so, dass die Laparoskopie bessere Ergebnisse liefert, als die offenen Methoden.

Jetzt stellt sich die Frage, ob die Laparoskopie es häufiger mit frühen Tumorstadien zu tun hatte und dies eine mögliche Erklärung hierfür sein könnte.

Würde die Laparoskopie generell eher frühere Tumorstadien operieren und die offene Methode eher fortgeschrittenere Tumorstadien, dann wäre das eine mögliche Erklärung.

Man muss also nun das Ganze getrennt nach Tumorstadium betrachten und sehen wie die Laparoskopie im Vergleich zur offenen Operationsmethode bezogen auf ein bestimmtes Tumorstadium abschneidet.

Zunächst wollen wir das Ganze gemessen am T- Kriterium analysieren.

Es werden erst für jede Gruppe, dann für alle drei Operationsgruppen zusammen unsere Ergebnisse der medianen Überlebenszeit und der 5 JÜR noch mal zusammengefasst, dann mit der internationalen Literatur verglichen und letztlich ein Fazit gezogen.

#### 4.2.3 T1- Tumore

Das mediane Überleben für T1- Tumore nach laparoskopischer Primäroperation(n= 43) beträgt 1692 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 50%.

Das mediane Überleben für T1- Tumore nach offener Primäroperation (n= 24) beträgt 1174 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 45%.

Das mediane Überleben für T1- Tumore nach intraoperativem Umstieg (n= 10) beträgt 2131 Tage.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 60%.

Betrachten wir uns den log- rank so sieht man, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen lediglich Tendenzen darstellen, aber nicht signifikant sind.

Alle T1- Tumore gesamt (n= 77), nicht getrennt nach der OP- Methode haben eine mediane Überlebenszeit von 1692 Tagen.

Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 47%.

T1- Tumore	
Operationsmethode	5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Laparoskopisch	50%
Offen	45%
Konversion	60%
Gesamt	47%

Kurz noch mal die Daten aus der internationalen Literatur für T1- Tumore bezogen auf die 5 Jahresüberlebensraten.

Beschreibt Tanaka noch eine Überlebensrate von fast 100% für T1- Tumore [2,6,7 in 20]

liest man bei Romano Raten zwischen 80 und 100% , bei Onoyama von 78,9%. [85]

Im Zuge der noch später zu diskutierenden Reoperation gibt Tsunoda et al.

für nicht reoperierte T1- Tumore Überlebensraten von 62,2% an. [122]

5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	Literatur
80- 100%	Romano [102]
78,9%	Onoyama [85]
62,2%	Tsunoda [122]

#### Fazit:

D.h. dass die internationale Literatur vergleichbare Zahlen für T1- Tumore liefert.

Wir können aber bei T1- Tumoren keine Prognoseverschlechterung für die laparoskopisch operierten Patienten bezogen auf die 5 Jahresüberlebensrate feststellen, im Vergleich zu den offen operierten Patienten.

#### 4.2.4 T2- Tumore

Das mediane Überleben für T2- Tumore nach laparoskopischer Primäroperation (n= 107) beträgt 1536 Tage. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 40%.

Das mediane Überleben für T2- Tumore nach offener Primäroperation (n= 46) beträgt 633 Tage. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt geringfügig bei 30%.

Das mediane Überleben für T2- Tumore nach intraoperativem Umstieg (n= 13) beträgt 895 Tage. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 47% für 4 Jahre, die 5 Jahre sind aufgrund der geringen Fallzahl von n= 13 von der Statistiksoftware nicht berechnet worden.

Betrachten wir uns den log- rank so sieht man, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen lediglich Tendenzen darstellen, aber nicht signifikant sind.

Schaut man sich die Überlebensanalyse an, so sieht man, dass alle T2- Tumore gesamt (n= 166) eine mediane Überlebenszeit von 873 Tagen haben. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 37%.

T2- Tumore	
Operationsmethode	5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Laparoskopisch	40%
Offen	30%
Konversion	47% (4 Jahre)
Gesamt	37%

Die internationale Literatur, zeigt auch für T2- Tumore ein gemischtes Bild an 5 Jahresüberlebensraten, was natürlich auch davon abhängig ist, ob Lymphknoten befallen sind oder nicht, ob reoperiert wurde und ob die Patienten einen negativen Absetzungsrand hatten.

Nevin, Wanebo, Miyazaki, Benoist oder Tanaka [20] geben jeweils Überlebensraten zwischen 10- 22% für nicht reoperierte Stadium II (T2N0M0) Patienten an. [82,128,75,12]

Nach einer radikalen Reoperation werden 60- 80% Überlebensraten beschrieben. [12,10]

5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	Literatur
60- 80%	Chijiwa, Benoist [20,12]
10- 22%	Nevin, Wanebo, Miyazaki, Benoist, Tanaka [20]

#### Fazit:

Auch hier liegen wir im Bereich der internationalen Literatur, können aber auch bei T2- Tumoren keine Prognoseverschlechterung für laparoskopisch operierte Patienten feststellen.

#### 4.2.5 T3/4- Tumore

Das mediane Überleben für T3- Tumore nach laparoskopischer Primäroperation(n= 20) beträgt 597 Tage. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 42%. Dies scheint sehr hoch und bedarf einer weiteren Abklärung und vor allem ein mehr an Patienten.

Das mediane Überleben für T3- Tumore nach offener Primäroperation(n= 20) beträgt 262 Tage. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt etwas 18%.

Das mediane Überleben für T3- Tumore nach intraoperativem Umstieg(n= 26) beträgt 455 Tage. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 28%.

Betrachten wir uns den log- rank, so sieht man, die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2, sowie 2 und 3 nicht signifikant sind.

Schaut man sich die Überlebensanalyse an, so sieht man, dass alle T3- Tumore gesamt(n= 66) eine mediane Überlebenszeit von 453 Tagen haben. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 20%.

T3- Tumore	
Operationsmethode	5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Laparoskopisch	42%
Offen	18%
Konversion	28%
Gesamt	20%

Das mediane Überleben für T4- Tumore(n= 9) nach laparoskopischer Primäroperation beträgt 847 Tage. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 30%.

Das mediane Überleben für T4- Tumore nach offener Primäroperation(n= 17) beträgt 1281 Tage. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 32%.

Das mediane Überleben für T4- Tumore nach intraoperativem Umstieg(n= 4) beträgt 368Tage. Die 3 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 33%.

Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Wobei hier das Problem einer geringen Patientenmenge von n= 30 besteht.

Schaut man sich die Überlebensanalyse an, so sieht man, dass alle T4- Tumore gesamt eine mediane Überlebenszeit von 1281 Tagen haben. Die 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 30%, dies scheint verwirrend, da sie damit unerwartet hoch liegen, schaut man jedoch 1 Jahr weiter, ist der Abfall auf 20% recht deutlich und liegen dabei im Bereich der T3- Tumore.

T4- Tumore	
Operationsmethode	5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Laparoskopisch	30%
Offen	32%
Konversion	33% 3 Jahre
Gesamt	30%

Schauen wir uns die internationale Literatur an.

Rau gibt für das Stadium T3N0M0 eine mediane Überlebenszeit von 20,2 Monaten an,

für T3 R1/2 lediglich 4,5 Monate.

T3- Tumore	Literatur
4 Monate medianes Überleben	Puhalla [95]
4,5- 20,5 medianes Überleben	Rau [98]
21% 5JÜR	Onoyama [85]
67% 5 JÜR	Bartlett [10]

Für das Stadium T4N0M0 gibt er eine mediane Überlebenszeit von 1,5 Jahren an,

für T4 R1/2 lediglich 2 Monate.

Insgesamt wird bei T3/4 aber die Überlebensrate kleiner als 15% angegeben. [19,86,87]

T4- Tumore	Literatur
2 Monate- 1,5 Jahre medianes Überleben	Rau [98]
> 4 Jahre	Bartlett [10]

#### Fazit:

Zusammenfassend kann man hier sagen, dass bei T3 und T4 es sich zumeist um eine systemische Erkrankung handelt, da bspw. die akzidentelle intraoperative Eröffnung der Gallenblase und der darauf folgende Verlust an Gallenflüssigkeit hier sehr häufig ist, [102]

und somit die Prognose für beide Stadien infaust ist, wobei gerade die laparoskopisch operierten T3- Tumore in unserer Gruppe unerwartet hoch liegen.

Insgesamt fällt auf, dass bei den hohen Tumorstadien in unserer Gruppe die Zahl der zensierten Fälle sehr hoch ist, es bleibt abzuwarten, wie sich das Outcome dieser Patienten, die noch an der Studie teilnehmen, entwickeln wird und ob hier einige Werte gerade im Bereich T3/4 laparoskopisch und T4 Konversion nach unten zu korrigieren sind.

Zusammenfassend kann man aber feststellen, dass eine Prognoseverschlechterung für laparoskopisch operierte Patienten bezogen auf die Überlebenskurven getrennt nach Tumorstadien sich nicht verifizieren lässt.

Gerade in den frühen Tumorstadien wo man befürchtet, dass die Laparoskopie die Gefahr birgt, dass potentiell kurable Tumorstadien in ein inkurables Stadium überführt werden [65], kann nicht bestätigt werden, da hier das laparoskopisch operierte Patientengut nicht schlechter abschneidet, als die offen operierten Patienten, auch wenn die Laparoskopie es häufiger mit frühen Tumorstadien zu tun hat.

Das bessere oder zumindest vergleichbare Abschneiden der Laparoskopie bezogen auf die Gesamtprognose lässt sich also nicht dadurch erklären, dass die Laparoskopie eventuell nur weniger fortgeschrittene Tumoren operiert.

#### 4.3 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium:

Ergänzend muss man noch darauf eingehen, dass häufig auch Überlebensraten für ganze Tumorstadien angegeben werden, gemäß der UICC (Union Internationale Contre Cancer) bzw. AJCC (American Joint Commitee on Cancer) von 1992.

(Die neuere Stadieneinteilung findet in der internationalen Literatur noch sehr selten Berücksichtigung und wird deshalb zur vergleichenden Diskussion nicht herangezogen.)

Die Unterscheidung dieser Gruppen bezüglich der Prognose ist eigentlich äußerst wichtig,

jedoch wird in der Literatur häufig die Prognose nur am T- Stadium gemessen, was mitunter daran liegen kann, dass viele Patienten nicht im Rahmen einer Reoperation radikal cholezystektomiert wurden und so keine Aussage über den Lymphknotenstatus zu treffen ist.

Dies liegt zum Teil daran, dass man bspw. bei T3/4 nicht noch eine zusätzliche Operationsletalität riskieren möchte bei häufig ohnehin infauster Prognose, bei T1- Tumoren keine Klarheit herrscht, ob man reoperieren sollte oder nicht und auch bei T2- Tumoren trotz Empfehlung in der Leitlinie in der internationalen Literatur auch keine Klarheit herrscht.

Eine Darstellung dieses Problems ist in der Einführung schon ausgiebig ausgeführt(s. Kap. 1.8).

Wie bereits beschrieben sind die Diskrepanzen der Überlebensraten in der Literatur groß, was nicht zuletzt daran liegt, dass wichtige Faktoren, wie Lymphknotenstatus, die eine entscheidende Rolle in Betracht der Prognose spielt, nicht berücksichtigt werden.

Wird bei T1 N0 M0, entspricht Stadium I, eine 1 Jahresüberlebensrate von teilweise 100% [38] beschrieben.

Liegt aber ein T1- Tumor vor, der nodal positiv ist, resultiert ein Stadium III und beobachtet wurde eine 1 Jahresüberlebensrate von 44%. [38]

Hier scheint eine wichtige Erklärung für die häufig doch erheblichen Unterschiede der Überlebensraten der Literatur zu liegen, die wie gesagt meist am T- Kriterium messen.

#### 4.3.1 Überlebensrate Stadium I:

In unserem Patientengut leben nach 5 Jahren noch 48% der Patienten.

Die mediane Überlebenszeit beträgt 1180 Tage.

Man sieht, betrachtet man sich noch mal den Ergebnissteil, dass nach 5 Jahren, die intraoperativ umgestiegenen Patienten, die beste, die offen operierten, die schlechteste Prognose aufweisen.

Diese Aussagen sind aber statistisch nicht relevant, auch ist die Fallzahl insgesamt, besonders aber in den Gruppen, die offen operiert oder einen intraoperativen Umstieg hinter sich haben, sehr gering.

Man sieht aber auch hier, dass die laparoskopisch operierten Patienten nicht schlechter abschneiden.

Stadium I	
Operationsmethode	5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Laparoskopisch	45%
Offen	38%
Konversion	77%
Gesamt	48%

5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	Literatur
44%	Benoist [12]

#### 4.3.2 Überlebensrate Stadium II:

In unserem Patientengut, zeigt sich eine 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 48% im Stadium II.

Die mediane Überlebenszeit beträgt 1180 Tage.

Man sieht, dass nach 5 Jahren, die intraoperativ umgestiegenen Patienten, die beste, die offen operierten, die schlechteste Prognose aufweisen.

Wobei die Fallzahl an konvertierten Patienten zu gering ist um hier relevante Aussagen zu treffen.

Das bessere Abschneiden der laparoskopisch operierten Patienten ist hingegen statistisch hoch signifikant.

Stadium II	
Operationsmethode	5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Laparoskopisch	58%
Offen	22%
Konversion	98% 2,5 JÜR
Gesamt	48%

5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	Literatur
22%	Benoist [12]

#### 4.3.3 Überlebensrate Stadium III:

In unserem Patientengut, zeigt sich eine 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 20% im Stadium III.

Die mediane Überlebenszeit beträgt 500 Tage.

Man sieht, dass nach 5 Jahren, die intraoperativ umgestiegenen Patienten und die laparoskopisch operierten Patienten eine bessere, die offen operierten, eine schlechtere Prognose aufweisen, es besteht aber keinerlei statistische Signifikanz.

Stadium III	
Operationsmethode	5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Laparoskopisch	37%
Offen	keiner 5 Jahre follow up
Konversion	38%
Gesamt	20%

5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	Literatur
22%	Benoist [12]

#### 4.3.4 Überlebensrate Stadium IV A:

In unserem Patientengut, zeigt sich eine 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 40% im Stadium IVA. Die mediane Überlebenszeit beträgt 1721 Tage.

Wobei hier die Patientenzahl sehr gering ist.

Man sieht, dass nach 5 Jahren, die intraoperativ umgestiegenen Patienten und die laparoskopisch operierten, die beste, die offen operierten, die schlechteste Prognose aufweisen, aber es besteht keinerlei statistische Signifikanz, die Gesamtfallzahl von n= 14 Patienten ist sehr gering.

Stadium IV A	
Operationsmethode	5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Laparoskopisch	50%
Offen	38%
Konversion	50%
Gesamt	40%

#### 4.3.5 Überlebensrate Stadium IV B:

In unserem Patientengut, leben nach 5 Jahren noch knapp 15% der Patienten.

Die mediane Überlebenszeit beträgt 453 Tage.

Die Ergebnisse sind nach 5 Jahren vergleichbar, in allen Operationsgruppen, wobei die offen operierten Patienten etwas besser abschneiden, als die laparoskopisch operierten, dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Stadium IV B	
Operationsmethode	5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Laparoskopisch	15%
Offen	16%
Konversion	15%
Gesamt	15%

#### Fazit:

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich eine Prognoseverschlechterung für laparoskopisch operierte Patienten nicht verifizieren lässt.

Ein Problem der Einteilung in Stadien ist, dass bei vielen Patienten keine Aussage über die Lymphknoten möglich ist. Insgesamt war nur bei n= 254 Patienten aufgeteilt auf fünf

(IVA/B) Stadien eine eindeutige Stadieneinteilung möglich. Bei n= 68 Patienten waren Lymphknoten befallen.

#### 4.4 Bergebeutel

Wie in der Einführung angesprochen, ist der Bergebeutel ein wichtiges Instrument bei der laparoskopisch durchgeführten Cholezystektomie.

Er soll auch ein potentes Mittel in der onkologischen Gallenblasenchirurgie darstellen und beispielsweise durch Schutz vor Verlust von Gallesekret die Rezidivrate senken.

Wir wollen hier die Ergebnisse aus unserem Patientengut bezogen auf die Rezidivrate bei Bergebeutel Einsatz in diesem Kapitel diskutieren.

##### 4.4.1 Rezidive bei Bergebeutel Einsatz insgesamt

Wiederholen wir kurz die Ergebnisse bei den Patienten, die im Zentralregister gemeldet sind.

Insgesamt wurden 199 Patienten mit einem Adenokarzinom der Gallenblase laparoskopisch operiert.

Es kam hier bei n = 63 Patienten das sind 32% zum Rezidiv.

88 der 199 laparoskopierten Patienten wurden unter Einsatz eines Bergebeutels operiert.

Hier kam es bei 35 Patienten, also 40% zum Rezidiv.

Bei den restlichen 111 laparoskopisch ohne Bergebeutel Operierten kam es lediglich in 25% ( n= 28) zum Rezidiv.

Vergleicht man die Ergebnisse, so sieht man, dass die mit Bergebeutel Operierten mit 40% Rezidiven recht deutlich über der Gesamtrezidivrate von 32% der laparoskopisch operierten Patienten liegen. ( unten noch mal die passende Ergebnisstabelle zur Erleichterung angefügt)

<i>Laparoskopisch Gesamt</i>	<i>Bergebeutel</i>	<i>Kein Bergebeutel</i>
199	88	111
<b>Rezidiv</b> n=63 ( <b>32%</b> )	<b>Rez.</b> n=35 ( <b>40%</b> )	<b>Rez.</b> n=28 ( <b>25%</b> )

Tab.67

#### 4.4.2 Rezidive bei intraoperativer Eröffnung der Gallenblase und Bergebeutelersatz

Die intraoperative Eröffnung scheint, wie im folgenden Kapitel noch ausgeführt wird, einer der wesentlichen sich negativ auswirkenden Prognosefaktoren zu sein.

Gerade hier, soll der Bergebeutel Abhilfe schaffen.

Betrachten wir uns die Ergebnisse bei intraoperativer Eröffnung der Gallenblase.

Bei n= 39 laparoskopisch operierten Patienten kam es zu einer Verletzung des Organs.

Bei n= 18 Patienten dieser 39 Patienten kam es zum Rezidiv, das sind 46%.

Bei 14 dieser 39 Patienten wurde kein Bergebeutel benutzt, es kam hierbei zu 36% Rezidiven (n= 5)

Nach Eröffnung der Gallenblase bei laparoskopischer Chirurgie liegt also die Rezidivrate über der Gesamtrezidivrate von 32%.

Bei 25 der 39 Patienten wurde ein Bergebeutel benutzt.

Hier kam es bei ca. 52% der Patienten (n= 13), zum Rezidiv.

Dies scheint erstaunlich, denn liegen die Bergebeutelpatienten mit 52% Rezidiven am höchsten.

Hier sieht es so aus, dass der Bergebeutel keinen Schutz bei intraoperativer Eröffnung der Gallenblase bietet. (unten noch mal die passende Ergebnistabelle zur Erleichterung angefügt)

<i>Lap. Eröffnung der GB</i>	<i>Eröffnung+ Bergebeutel</i>	<i>Eröff. ohne Bergebeutel</i>
<i>Gesamt</i> 39	25	14
<b>Rezidiv</b> n=18 (46%)	<b>Rez.</b> n=13 (52%)	<b>Rez.</b> n= 5 (36%)

Tab.68

#### 4.4.3 Bergebeutel Anwendung ohne Verletzung der Gallenblase

Kam es zu keiner Verletzung der Gallenblase (n= 160 Patienten),

so kam es insgesamt lediglich bei 45 Patienten zum Rezidiv, das sind 28%.

Bei 63 Patienten dieser 160 wurde ein Bergebeutel benutzt, hier kam es bei 35% (n= 22) der Patienten zum Rezidiv.

Bei den restlichen 97 Patienten wurde vom Beutel kein Gebrauch gemacht,

es kam hier lediglich zu 23% Rezidiven. (unten noch mal die passende Ergebnistabelle zur Erleichterung angefügt)

Man sieht auch hier, dass die mit Bergebeutel Operierten mit 35% unerwartet eine höhere Rezidivrate im Vergleich zu den Patienten die ohne Bergebeutel operiert wurden.

<i>Lap. Keine Eröff. der GB</i>	<i>Keine Eröff. +Bergebeutel</i>	<i>Keine Eröff. ohne Bergebeutel</i>
<i>Gesamt</i> 160	63	97
<b>Rezidiv</b> n=45 (28%)	<b>Rez.</b> n=22 (35%)	<b>Rez.</b> n=23(23%)

Tab.69

## Fazit

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so sieht man, dass nach intraoperativer Eröffnung der Gallenblase bei laparoskopisch operierten Patienten die Rezidivrate mit 36%, 46% und sogar 52% immer über der Gesamtrezidivrate von 32% liegt.

Es scheint also, dass wie in der Literatur beschrieben [5,102,126,134], die akzidentelle intraoperative Verletzung der Gallenblase bei laparoskopischer Chirurgie eines okkulten Gallenblasenkarzinoms und der hieraus resultierende Verlust von Gallenflüssigkeit, einen deutlichen negativen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven zu haben scheint.

Nicht ganz klar ist, dass die Patienten, die laparoskopisch mit Bergebeutel operiert wurden, in allen Gruppen die höchste Rezidivrate haben.

Dies scheint ein Widerspruch, soll doch der Bergebeutel einen protektiven Effekt haben und laut Becker sogar die wesentlichen Nachteile, wie den Galleverlust wettmachen.

Doch haben gerade die Bergebeutel operierten Patienten mit intraoperativer Eröffnung der Gallenblase die höchste Rezidivrate insgesamt, laut Becker/ Pinocy [93] würde man aber erwarten, dass sich diese Patientengruppe der Gruppe ohne intraoperativer Eröffnung der Gallenblase mit nur 23% Rezidiven annähern würde.

Dieses Problem einer erhöhten Tendenz an Rezidiven bei Bergebeutelgebrauch scheint nicht logisch und wird sich im Rahmen dieser Arbeit, trotz im Vergleich mit der Literatur [43,105,108,115] hoher Fallzahl an Bergebeutel operierten Gallenblasenkarzinomen nicht klären zu lassen.

Mögliche Erklärungen könnten sein, dass der Bergebeutel eventuell häufiger dann zum Einsatz kam, wenn die intraoperative Operationssituation anatomisch unübersichtlich war, wie bspw. bei hohen Tumorstadien, was wie in unten gezeigter Tabelle in unserem Kollektiv nicht der Fall ist, (größtenteils T1/2- Tumore)

pTis	pT1	pT2	pT3	pT4
4	17	54	13	0

Tumorstadien mit Bergebeutel

Tab. 105

pTis	pT1	pT2	pT3	pT4
7	27	56	8	9

Tumorstadien laparoskopisch ohne Bergebeutel

Tab. 106

oder dass der Bergebeutel, beziehungsweise das Einbringen des Organs in den Bergebeutel zu einer vermehrten Tumormanipulation geführt hat.

Sailer [105] vermutete 1995 schon eine mögliche Prognoseverschlechterung durch den Bergebeutel.

Sie erklären, dass durch anhaftende Tumorzellen an der Oberfläche des Bags die beim Bergen der Gallenblase dort hängen bleiben und dann beim Entfernen des Beutels durch die Ports in Dieselbigen gepresst werden.

Möglich ist auch, dass der Bergebeutel viel zu spät zum Einsatz kommt, bspw. wenn das Organ bereits Makro- oder nicht erkennbare Mikroperforationen von sich getragen hat [43] und dass das laparoskopische Operationsfeld und Instrumentarium bereits mit Tumorzellen kontaminiert ist. [30,119]

Dies sind alles nur Spekulationen.

Eine endgültige Klärung könnte eventuell mittels höherer Fallzahlen möglich sein, um so den Stichprobenumfang zu erhöhen.

## 4.5 Intraoperative Eröffnung der Gallenblase

Wie in der Einleitung bereits dargestellt, ist die akzidentelle intraoperative Eröffnung der Gallenblase eines in der Literatur durchgängig beschriebenes Problem bei der laparoskopischen Operation von Gallenblasenkarzinomen. Wir wollen nun unsere Ergebnisse diskutieren.

### 4.5.1 Laparoskopisch operierte Patienten

In unserem Patientengut kam es bei laparoskopisch operierten Patienten insgesamt bei 32% der Patienten zum Rezidiv.

Bei den akzidentellen intraoperativ eröffneten Patienten die laparoskopisch operiert wurden kam es zu 46% Rezidiven.

Im Vergleich hierzu kam es bei nicht Verletzung der Gallenblase nur zu 28%

Rezidiven. Die Rezidivrate liegt nach zufälliger akzidenteller Eröffnung des Organs bei einer laparoskopischer Operation deutlich höher, als nach Nichtverletzung.

<i>Laparoskopisch Gesamt</i>		<i>Keine Eröff. der GB</i>		<i>Eröffnung der GB</i>	
	<i>199</i>	<i>Gesamt</i>	<i>162</i>	<i>Gesamt</i>	<i>39</i>
<b>Rezidiv</b>	n=63 ( <b>32%</b> )	<b>Rezidiv</b>	n=45 ( <b>28%</b> )	<b>Rezidiv</b>	n=18 ( <b>46%</b> )

Tab.72

Vergleichsweise müssen wir noch mal die Ergebnisse nach intraoperativer Eröffnung in allen Operationsgruppen betrachten.

#### 4.5.2 Intraoperative Eröffnung in allen Operationsgruppen

Betrachten wir nun alle Operationsgruppen, also auch die konventionellen und die Patienten nach intraoperativem Umstieg von laparoskopisch zu offen.

Bei insgesamt 36% der Patienten kam es insgesamt zu einem Rezidiv.

Fand eine intraoperative Eröffnung der Gallenblase statt, kam es zu 42% Rezidiven

Bei Nichtverletzung der Gallenblase kam es lediglich in 34% der Fälle zu Rezidiven.

Man sieht, dass nach Verletzung der Gallenblase die Rezidivrate insgesamt deutlich höher ist.

Unsere Ergebnisse gehen mit den in der Literatur häufig getroffenen Aussagen konform, sind aber nicht statistisch signifikant ( $p=0,232$  Fisher`s exact test).

Die akzidentelle intraoperative Eröffnung der Gallenblase ist auch bei unserem Patientengut ein negativ beeinflussender Faktor bezogen auf die Rezidivhäufigkeit.

	Gesamt	Verletzung Gallenblase	Keine Verletzung Gallenblase
Patienten	n=370	n =77	n= 293
Rezidive	n= 132 (36%)	n= 32 (42%)	n=100 (34%)

Tab.73

#### 4.6 Port site- und Wundmetastasen

Wie bereits in der Einführung ausgeführt sind Trokarmetastasen ein aktuelles Problem in der laparoskopischen Tumor Chirurgie.

Insgesamt kam es bei 7,5% der laparoskopisch operierten Patienten zu Port Metastasen.

Bei den primär offen operierten Patienten kam es bei 4,3% zu einer Wundmetastase.

Bei den Patienten, bei denen die Operation primär laparoskopisch begonnen wurde und dann offen fortgesetzt wurde, sogenannte Konversion, hier kam es in 7,4% der Fälle zu einer Wundmetastase.

Unten noch einmal die Ergebnisse in einer Tabelle zusammengefasst.

<b>n= 370</b>	<b>Lap. (n= 199)</b>	<b>Offen (n= 117)</b>	<b>Konversion (n= 54)</b>
Trokar- /Wundmetastasen	15 (7,5%)	5 (4,3%)	4 (7,4%)

Tab.77

Man sieht, wenn man sich die Prozentzahlen betrachtet, dass wenn die Laparoskopie im Spiel war, die Inzidenz an Wund- bzw. an Trokarmetastasen ca. doppelt so hoch ist, wie nach rein offener Operation ( $p > 0,05$ , nicht signifikant).

Deshalb wird in der Literatur u.a. empfohlen, dass bei Verdacht auf eine maligne Gallenblasenerkrankung primär offen operiert werden soll [28,134].

Interessant ist auch, dass bei 8 der 15 laparoskopisch operierten Patienten mit Hilfe eines Bergebeutel operiert wurde, d.h. dass der Bergebeutel die Portmetastasierung nicht

verhindern konnte, dieses Ergebnis unterstreicht das unerwartet schlechte Abschneiden der mit Hilfe eines Bergebeutel operierten Patienten.

Interessant ist ebenfalls, dass sogar 1 pTis, also ein Carcinoma in situ in diesem Patientengut wieder zu finden ist. Portmetastasen sind selten in diesem Tumorstadium, aber durchaus in der Literatur beschrieben. [119,134]

Bei einem Carcinoma in situ handelt es sich per definitionem um eine obligate Präkanzerose, um einen Tumor, der die Basalmembran noch nicht durchbrochen hat, solch ein Malignom kann definitionsgemäß nicht metastasieren, außer es ist zu einer Perforation der Gallenblase gekommen, sei es makroskopisch oder mikroskopisch. [119]

Diese Patientin gehörte der laparoskopisch operierten Gruppe an, es fand keine makroskopische Perforation statt, so dass von einer Microperforation auszugehen ist. [119]

Die Patientin ist nach bereits 1221 Tagen, also ca. 3,3 Jahren verstorben, was die These stützt, dass wenn es zu einer Perforation des Organs gekommen ist, sei es makro- oder mikroskopisch, man von einer systemischen Erkrankung ausgehen muss. [102]

## 4.7 Unmittelbare Reoperation

### 4.7.1 Unmittelbare Reoperation (Leberbettleilresektion, Lk- dissektion)

Wir wollen im folgenden Kapitel nun unsere Ergebnisse zur unmittelbaren Reoperation, kurz im Anschluss an den Primäreingriff diskutieren. Der in den Leitlinien [28] vorgeschlagene Umfang der Reoperation ist in 1.9.1 dargestellt. Bei den Patienten unseres Registers, bei denen eine Reoperation erfolgte, ist von den entsprechenden Kollegen der Umfang der

Reoperation schriftlich fixiert worden. Er entspricht dem in den Leitlinien vorgeschlagenen Umfang.

Die grundlegende Problematik, dass manche Autoren schon ab T1 reoperieren, andere selbst bei einer Tumorgröße vom T2 Grad, nur dann eine Indikation zur Reoperation stellen, wenn positive Resektionsränder vorliegen, ist in der Einleitung ausführlich dargestellt.

Wenn man sich unsere Ergebnisse anschaut, dann sieht man, dass unmittelbar reoperierte T1-Tumore ein besseres Überleben zeigen.

Auch T2- Tumore zeigen nach Reoperation gemäß der Kaplan- Meier Kurve ein geringfügig besseres Überleben.

Bei T3/4- Tumoren hingegen, scheint sich keine wesentliche Verbesserung der Überlebensrate für reoperierte Patienten zu zeigen.

#### Fazit:

In unserem Patientengut scheint sich sowohl für T1- als auch für T2- Tumore eine Tendenz abzuzeichnen, dass diese Tumorgruppen von einer Reoperation profitieren könnten.

Eine abschließende Aussage wird sich aber erst bei einer größeren Patientenzahl treffen lassen.

#### 4.7.2 Unmittelbare Reoperation (prophylaktische Portexcision)

In den Leitlinien wird ab Stadium T2 eine Reoperation empfohlen, falls die Operation laparoskopisch durchgeführt wurde, sollte die Reoperation eine prophylaktische Excision der Trokarkanäle mit beinhalten, um eine mögliche Portmetastasierung zu verhindern (s.Kap.1.6 und 1.9).

Insgesamt sind uns nur bei 9 der 199 laparoskopisch operierten Patienten prophylaktische Portexcisionen zur Vermeidung einer Portmetastasierung gemeldet worden,

8 davon befanden sich im Tumorstadium T2, eine im Stadium pTis.

Vergleicht man die Überlebenskurven nach Kaplan- Meier (Abb.32) von T2- Tumoren mit und ohne Entfernung der Trokarkanäle, sieht man, dass die reoperierten T2- Tumore mit 60% deutlich über denen ohne Excision (40%) liegen. Bei diesen Ergebnisse handelt es sich um Tendenzen. ( $p > 0,05$ )

#### 4.8 Abschließende Zusammenfassung

Ich möchte im Anschluss noch einmal kurz Resumée ziehen, um einen kurzen Überblick über die Fülle an Information zu verschaffen.

Insgesamt sind bis dato 370 Fälle an okkultem Gallenblasenkarzinom statistisch ausgewertet.

Diese Patientenzahl ist immens hoch, wenn man ähnliche Studien in der internationalen Literatur vergleicht. [10,12,100]

Wir wollen nun nach univarianter Analyse der einzelnen Faktoren wissen, sofern dies möglich ist, welche Faktoren ausschlaggebend sind, bezogen auf die Gesamtprognose.

Hierzu subsumieren wir alle Faktoren, unter Zuhilfenahme des Cox- Regressionsmodells (s. Kapitel 3.14), dies ist nötig, da aufgrund der Menge an zensierten Daten eine alternative univariate (einfaktoriell oder mehrfaktoriell) bzw. multivariate Varianzanalyse nicht in Frage kommt.

Zunächst ein Blick auf das Tumorstadium, gemessen am T- Kriterium, wie in der internationalen Literatur gebräuchlich.

Wie nicht anders zu erwarten, haben T1 Tumore die insgesamt beste Prognose, T3/ T4- Tumore die insgesamt schlechteste Prognose.

Laut dem Cox- Regressionsmodell sind diese Unterschiede nicht signifikant, jedoch insgesamt logisch, denn je fortgeschrittener der Tumor, desto schlechter die Prognose.

Jedoch ist die 5 JÜR von 47% bei T1- Tumoren vergleichsweise schlecht, für ein doch

recht frühes Tumorstadium, was für die biologische Aggressivität des Tumors spricht.(Ricardo)[100]

Die Laparoskopie schneidet insgesamt, bezogen auf alle 370 Patienten besser ab.

Dieser Unterschied ist bezogen auf das Cox- Regressionsmodell nicht signifikant, jedoch in der univariaten Analyse.

Auch getrennt nach Tumorstadien schneidet die Laparoskopie nicht schlechter im Vergleich zur offenen Operationsmethode ab, was gegen die auf Kongressen vielfach geäußerte These spricht, dass die Laparoskopie evtl. besser abschneidet, weil sie die früheren Tumorstadien operiert.

Als nächstes noch einige Anmerkungen zum Bergebeutel.

In unserem Patientengut, immerhin 88 Patienten, scheint der Bergebeutel nicht den erhofften Schutz zu bringen, er verschlechtert sogar die Prognose, diese Aussage ist signifikant uni-, wie multivariat.

Die Aussage mittels des Cox- Regressionsmodells ist in der Analyse, wo man nicht paarweise über Schichten analysiert, also nicht getrennt nach der Operationsmethode (s. Tab. 97), signifikant.

Die akzidentielle intraoperative Verletzung der Gallenblase bringt, wie erwartet einen Anstieg der Rezidivrate. (34% vs. 42%)(s. Tab 73)

Port- bzw. Wundmetastasen scheinen auch in unserm Patientengut, eher eine Komplikation der laparoskopischen Chirurgie zu sein, den immer wenn diese im Spiel war, ist die Rezidivrate an Portmetastasen erhöht( s.Tab.77).

Eine prophylaktische Excision der Trokarkanäle scheint das Gesamtüberleben zu verbessern.

Die unmittelbare Reoperation scheint auch in unserem Patientengut zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens in den Tumorstadien T1 und T2 zu führen. Die Unterschiede sind nicht signifikant bewertet (s.Tab 93). Auch in der multivariaten Analyse zeigt sich die Reoperation nicht als signifikanter Faktor, bezogen auf das Gesamtüberleben.

Man muss abschließend sagen, dass 370 Patienten schon ein enormes Datenvolumen für solch ein doch relativ seltenes Krankheitsbild liefern, aber leider noch lange nicht genug sind.

Wir haben bis dato alle deutschen chirurgischen Kliniken angeschrieben, was zahlenmäßig weit mehr als 1000 Einrichtungen sind und haben immerhin rund 200 Kollegen zu einer Beteiligung bewegen können. Auch der Aufbau der Internetseite zum Register ist eine große Hilfe zur Datengewinnung.

Mittlerweile haben wir angefangen den ganzen Raum Österreich mit in unsere Studie einzuschließen, selbiges wollen wir auch mit dem deutschsprachigen Teil der Schweiz tun.

Es bleibt abzuwarten, wie die Zahlen aussehen, wenn wir uns im Bereich von über 500 Patienten befinden.

Auch wollen wir nach der jetzigen Steigerung des Bekanntheitsgrades des Registers noch einmal Kontakt zu allen deutschen Kliniken aufnehmen, die uns bis dato nicht geantwortet haben.

## 5.1 Literaturverzeichnis

1. Aldridge MC, Bismuth H  
Gallbladder cancer: the polyp-cancer sequence.  
Br J Surg. 1990 Apr;77(4):363-4.
2. Allardyce R, Morreau P, Bagshaw P.  
Tumor cell distribution following laparoscopic colectomy in a porcine model.  
Dis Colon Rectum. 1996 Oct;39(10 Suppl):S47-52.
3. American Joint Committee on Cancer  
([www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org))
4. Angelini L, Lirici MM.  
Gasless laparoscopy.  
Surg Endosc. 1999 Nov;13(11):1172.
5. Antonakis P, Alexakis N, Mylonaki D, Leandros E, M Konstadoulakis M, Zografos G, Androulakis G.  
Incidental finding of gallbladder carcinoma detected during or after laparoscopic cholecystectomy.  
Eur J Surg Oncol. 2003 May;29(4):358-60
6. Aoki Y, Shimura H, Li H, Mizumoto K, Date K, Tanaka M.  
A model of port-site metastases of gallbladder cancer: the influence of peritoneal injury and its repair on abdominal wall metastases.  
Surgery. 1999 May;125(5):553-9.
7. AWMF- Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie  
Visceralchirurgie; Gallenblasenkarzinom 10/2003- 06/2006
8. Azevedo JL, Mattos D, Ricci M, Azevedo O.  
Dissemination of latent colon adenocarcinoma after laparoscopic cholecystectomy.  
Endoscopy. 1999 Nov;31(9):828-30.
9. Baer HU, Metzger A, Glattli A:  
Subcutaneous periumbilical metastasis of a gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy.  
Surg Laparosc & Endosc 1995; 5: 59.
10. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH.  
Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management.  
Ann Surg. 1996 Nov;224(5):639-46.
11. Bengmark S, Jeppsson B.  
Tumor of the gallbladder. In: Yakamada T (ed.).  
Textbook of Gastroenterology. 2<sup>nd</sup> edn. Philadelphia: JB Lippencott, 1995: 2739-44
12. Benoist S, Panis Y, Fagniez PL.  
Long-term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder.  
French University Association for Surgical Research.  
Am J Surg. 1998 Feb;175(2):118-22.
13. Böcker W., Denk H., Heitz Ph.U.  
Pathologie Urban& Schwarzenberg Verlag 1997
14. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel H, Bonjer HJ.  
Impact of gas(less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases.  
Ann Surg. 1996 Dec;224(6):694-700; discussion 700-1.

15. Box JC, Edge SB.  
Laparoscopic cholecystectomy and unsuspected gallbladder carcinoma.  
Semin Surg Oncol. 1999 Jun;16(4):327-31.
16. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGMBH (BQS)  
Kapitel 6: Cholezystektomie
17. Chan CP, Chang HC, Chen YL, Yang LH, Chen ST, Kuo SJ, Tsai PC.  
A 10-year experience of unsuspected gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy.  
Int Surg. 2003 Jul-Sep;88(3):175-9.
18. Chijiwa K, Tanaka M.  
Carcinoma of the gallbladder: an appraisal of surgical resection.  
Surgery. 1994 Jun;115(6):751-6.
19. Chijiwa K, Noshiro H, Nakano K, Okido M, Sugitani A, Yamaguchi K, Tanaka M.  
Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using western and Japanese classification systems.  
World J. Surg. 2000 Oct 24 (10): 1271- 1277
20. Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, Noshiro H, Nagai E, Yamaguchi K, Tanaka M.  
Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer.  
J Am Coll Surg. 2001 May;192(5):600-7.
21. Collet D, Vitale GC, Reynolds M, Klar E, Cheadle WG.  
Peritoneal host defenses are less impaired by laparoscopy than by open operation.  
Surg Endosc. 1995 Oct;9(10):1059-64.
22. Copher JC, Rogers JJ, Dalton ML.  
Trocar-site metastasis following laparoscopic cholecystectomy for unsuspected carcinoma of the gallbladder. Case report and review of the literature.  
Surg Endosc. 1995 Mar;9(3):348-50.
23. Cotlar AM, Mueller CR, Pettit JW, Schmidt ER, Villar HV.  
Trocar site seeding of inapparent gallbladder carcinoma during laparoscopic cholecystectomy.  
J Laparoendosc Surg. 1996 Feb;6(1):35-45.
24. Cubertafond P, Gainant A, Cucchiario G.  
Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder.  
Results of the French Surgical Association Survey.  
Ann Surg. 1994 Mar;219(3):275-80.
25. Cucinotta E, Lorenzini C, Lazzara S, Melita G, Melita P.  
[Intraperitoneal neoplastic dissemination of incidental gallbladder carcinoma after laparoscopic surgery]  
Tumori. 2003 Jul-Aug;89(4 Suppl):34-9.
26. Danikas D, Theodorou SJ, Singh R, Camal DE.  
Leiomyosarcoma of the gallbladder: a case report.  
Am Surg. 2001 Sep;67(9):873-4.

27. Darabos N, Stare R.  
Gallbladder cancer: laparoscopic and classic cholecystectomy.  
Surg Endosc. 2004 Jan;18(1):144-7.
28. Deutsche Krebsgesellschaft e.v.(Hrsg.) 4. Auflage  
Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie Onkologie 2004  
W. Zuckerschwerdt- Verlag  
München, Bern, Wien, New York;
29. Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, Tsushima K, Ilstrup DM, Adson MA.  
Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome?  
Arch Surg. 1990 Feb;125(2):237-41.
30. Doudle M, King G, Thomas WM, Hewett P.  
The movement of mucosal cells of the gallbladder within the peritoneal cavity during laparoscopic cholecystectomy.  
Surg Endosc. 1996 Nov;10(11):1092-4.
31. Drouard F, Delamarre J, Capron JP.  
Cutaneous seeding of gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy.  
N Engl J Med. 1991 Oct 31;325(18):1316.
32. Eberle R, Mendes da Costa C, Klärner H, Leoro G, Weiser HF  
Laparoskopische Cholezystektomie. Ergebnisse nach 1668 Eingriffen  
Min Nvas Chir (1993) 2: 102- 109
33. Edmonson HA  
Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts.  
In: Atlas of Tumor Pathology, Fasc. 26. Washington, DC Armed Forces Institute of Pathology 1967; 26-66
34. Endo I, Shimada H, Takimoto A, Fujii Y, Miura Y, Sugita M, Morioka D, Masunari H, Tanaka K, Sekido H, Togo S.  
Microscopic Liver Metastasis: Prognostic Factor for Patients with pT2 Gallbladder Carcinoma.  
World J Surg. 2004 Jun 4 692-96
35. Evrard S, Mutter D, Bui A, Marescaux J.  
Neoplastic seeding in the gallbladder fossa after laparoscopic cholecystectomy.  
Surgery. 1996 Mar;119(3):357.
36. Fahim RB, McDONALD JR, Richards JC, Ferris DO.  
Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread.  
Ann Surg. 1962 Jul;156:114-24.
37. Fong Y, Brennan M, Turnbull A, Colt D, Blumgart L :  
Gallbladder cancer discovered during laparoscopic surgery.  
Arch Surg 1993; 128: 1054.
38. Frena A, Catalano P, La Guardia G, Martin F.  
[Radical surgery for gallbladder carcinoma]  
Chir Ital. 2001 Nov-Dec;53(6):801-7.
39. Gall FP, Kockerling F, Scheele J, Schneider C, Hohenberger W.  
Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Germany.  
World J Surg. 1991 May-Jun;15(3):328-36.

40. Gornish AL, Averbach D, Schwartz MR.  
Carcinoma of the gallbladder found during laparoscopic cholecystectomy: a case report and review of the literature.  
J Laparoendosc Surg. 1991 Dec;1(6):361-7.
41. Grobmyer SR, Lieberman MD, Daly JM.  
Gallbladder cancer in the twentieth century: single institution's experience.  
World J Surg. 2004 Jan;28(1):47-9.
42. Hentsch S, Senkal M, Ernst R, Junker K.  
Laparoskopische Cholezystektomie beim Gallenblasenkarzinom: Gefahr der Tumorzellverschleppung  
Zentralbl Chir. 1995;120(12):974-6.
43. Hewett P, Texler M.  
Implantation carcinoma developing late after laparoscopic cholecystectomy for superficial carcinoma of the gall bladder: comment.  
Aust N Z J Surg. 1999 Dec;69(12):883.
44. Hohaus T, Hellmich G, Freitag M, Ludwig K  
Das Gallenblasenkarzinom- ein unerwarteter Befund nach laparoskopischer Cholezystektomie  
Zentralbl Chir 1998; 123 (2): 80- 3
45. Hubens G, Pauwels M, Hubens A, Vermeulen P, Van Marck E, Eyskens E.  
The influence of a pneumoperitoneum on the peritoneal implantation of free intraperitoneal colon cancer cells.  
Surg Endosc. 1996 Aug;10(8):809-12.
46. Jacobi CA, Sabat R, Bohm B, Zieren HU, Volk HD, Muller JM.  
Pneumoperitoneum with carbon dioxide stimulates growth of malignant colonic cells.  
Surgery. 1997 Jan;121(1):72-8.
47. Jacquet P, Sugarbaker PH (1995)  
Influence of wound healing on gastrointestinal cancer recurrence. Wounds 7: 40- 47
48. Jeon HM, Kim JS, Lee CD, Kim EK, Kim SN.  
Late development of umbilical metastasis after laparoscopic cholecystectomy for a gallbladder carcinoma.  
Oncol Rep. 1999 Mar-Apr;6(2):283-7.
49. Johnstone PA, Rohde DC, Swartz SE, Fetter JE, Wexner SD.  
Port site recurrences after laparoscopic and thoracoscopic procedures in malignancy.  
J Clin Oncol. 1996 Jun;14(6):1950-6.
50. Jones DB.  
Carcinoma of the gallbladder.  
Surg Clin N Am 1990; 70: 1419- 28
51. Jones DB, Dunnegan DL, Soper NJ  
The influence of intraoperative gallbladder perforation on long-term outcome after laparoscopic cholecystectomy.  
Surg Endosc. 1995 Sep;9(9):977-80.
52. Jones DB, Guo LW, Reinhard MK, Soper NJ, Philpott GW, Connett J, Fleshman JW.  
Impact of pneumoperitoneum on trocar site implantation of colon cancer in hamster model.  
Dis Colon Rectum. 1995 Nov;38(11):1182-8.
53. Jones RS.  
Palliative operative procedures for carcinoma of the gallbladder.  
World J Surg. 1991 May-Jun;15(3):348-51.
54. Karasawa T, Itoh K, Komukai M, Ozawa U, Sakurai I, Shikata T.  
Squamous cell carcinoma of gallbladder--report of two cases and review of literature.  
Acta Pathol Jpn. 1981 Mar;31(2):299-308

55. Karlmark E  
Lokalstationstendenz bei Metastasierung durch Venen in die Leber.  
Acta Pathol Microbiol Scandina 1932; 13(Suppl.):1- 203
56. Kim HJ, Roy T:  
Unexpected gallbladder cancer with cutaneous seeding after laparoscopic cholecystectomy.  
South Med J 1994; 87: 817.
57. Kimura T, Goto H, Takeuchi Y, Yoshida M, Kobayashi T, Sakuramachi S, Harada Y.  
Intraabdominal contamination after gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy and its complications.  
Surg Endosc. 1996 Sep;10(9):888-91.
58. Klamer TW, Max MH.  
Carcinoma of the gallbladder.  
Surg Gynecol Obstet. 1983 May;156(5):641-5.
59. Kockerling F, Scheele J, Gall FP.  
Die chirurgische Therapie des Gallenblasenkarzinoms  
Chirurg. 1988 Apr;59(4):236-43.
60. Kondo S, Nimura Y, Kamiya J, Nagino M, Kanai M, Uesaka K, Yuasa N, Sano T, Hayakawa N.  
Factors Influencing Postoperative Hospital Mortality and Long-term Survival after Radical Resection for Stage IV Gallbladder Carcinoma.  
World J Surg. 2003 Mar;27(3):272-7.
61. Kruitwagen RF, Swinkels BM, Keyser KG, Doesburg WH, Schijf CP.  
Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar or puncture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer.  
Gynecol Oncol. 1996 Feb;60(2):233-7
62. Kuwayti K, Baggenstoss AH, Stauffer MH, Priestley JT.  
Carcinoma of the major intrahepatic and the extrahepatic bile ducts exclusive of the papilla of Vater.  
Surg Gynecol Obstet. 1957 Mar;104(3):357-66.
63. Lane TM, Cook AJ.  
Port-site metastasis after laparoscopic cholecystectomy for benign disease.  
J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 1999 Jun;9(3):283-4.
64. Lin HT, Liu GJ, Wu D, Lou JY.  
Metastasis of primary gallbladder carcinoma in lymph node and liver.  
World J Gastroenterol. 2005 Feb 7;11(5):748-51.
65. Lippert H. (Hrsg)  
Praxis der Chirurgie. Allgemein- und Veisceralchirurgie.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1998
66. Lundberg O, Kristoffersson A.  
Port site metastases from gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Results of a Swedish survey and review of published reports.  
Eur J Surg. 1999 Mar;165(3):215-22.

67. Lundberg O, Kristoffersson A.  
Open versus laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma.  
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001;8(6):525-9.
68. Malik IA, Aziz Z, Zaidi SH, Sethuraman G.  
Gemcitabine and Cisplatin is a highly effective combination chemotherapy in patients with advanced cancer of the gallbladder  
Am J Clin Oncol. 2003 Apr;26(2):174-7.
69. Marmorale C, Scibe R, Siquini W, Massa M, Brunelli A, Landi E.  
Parietal seeding of unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy.  
Ann Ital Chir. 1998 Sep-Oct;69(5):613-7.
70. Martinez J, Targarona EM, Balague C, Pera M, Trias M.  
Port site metastasis. An unresolved problem in laparoscopic surgery.  
Int Surg. 1995 Oct-Dec;80(4):315-21.
71. Mathew G, Watson DI, Rofe AM, Baigrie CF, Ellis T, Jamieson GG.  
Wound metastases following laparoscopic and open surgery for abdominal cancer in a rat model.  
Br J Surg. 1996 Aug;83(8):1087-90.
72. Miralles RM, Petit J, Gine L, Balaguero L.  
Metastatic cancer spread at the laparoscopic puncture site. Report of a case in a patient with carcinoma of the ovary. Case report.  
Eur J Gynaecol Oncol. 1989;10(6):442-4.
73. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID.  
Carcinoma of the gallbladder.  
Lancet Oncol. 2003 Mar;4(3):167-76.
74. Miyazaki K, Tsutsumi N, Kitahara K, Mori M, Sasatomi E, Tokunaga O, Hisatsugu T.  
Hepatopancreatoduodenectomy for squamous and adenosquamous carcinoma of the gallbladder.  
Hepatogastroenterology. 1995 Feb;42(1):47-50.
75. Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Gohchi E, Nakajima N, Suwa T  
Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma.  
Br J Surg. 1996 Apr;83(4):478-81.
76. Nakamura S, Sakaguchi S, Suzuki S, Muro H.  
Aggressive surgery for carcinoma of the gallbladder.  
Surgery. 1989 Sep;106(3):467-73.
77. Nally C, Preshaw RM.  
Tumour implantation at umbilicus after laparoscopic cholecystectomy for unsuspected gallbladder carcinoma.  
Can J Surg. 1994 Jun;37(3):243-4.
78. Nduka CC, Monson JR, Menzies-Gow N, Darzi A.  
Abdominal wall metastases following laparoscopy.  
Br J Surg. 1994 May;81(5):648-52.
79. Neuberger TJ, Andrus CH, Wittgen CM, Wade TP, Kaminski DL.  
Prospective comparison of helium versus carbon dioxide pneumoperitoneum.  
Gastrointest Endosc. 1996 Jan;43(1):38-41.

80. Neuhaus SJ, Texler M, Hewett PJ, Watson DI.  
Port-site metastases following laparoscopic surgery.  
Br J Surg. 1998 Jun;85(6):735-41.
  
81. Neuhaus SJ, Ellis T, Rofe AM, Pike GK, Jamieson GG, Watson DI.  
Tumor implantation following laparoscopy using different insufflation gases.  
Surg Endosc. 1998 Nov;12(11):1300-2.
  
82. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R.  
Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis.  
Cancer. 1976 Jan;37(1):141-8.
  
83. Noshiro H, Chijiwa K, Yamaguchi K, Shimizu S, Sugitani A, Tanaka M.  
Factors affecting surgical outcome for gallbladder carcinoma.  
Hepatogastroenterology. 2003 Jul-Aug;50(52):939-44.
  
84. Oertli D, Herzog U, Tondelli P.  
Primary carcinoma of the gallbladder: operative experience during a 16 year period.  
Eur J Surg. 1993 Aug;159(8):415-20.
  
85. Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A, Ajiki T, Saitoh Y.  
Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder.  
World J Surg. 1995 Sep-Oct;19(5):758-63.
  
86. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M.  
Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan.  
World J Surg. 1991 May-Jun;15(3):337-43.
  
87. Ouchi K, Owada Y, Matsuno S, Sato T.  
Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma.  
Surgery. 1987 Jun;101(6):731-7.
  
88. Ouchi K, Suzuki M, Saijo S, Ito K, Matsuno S.  
Do recent advances in diagnosis and operative management improve the outcome of gallbladder carcinoma?  
Surgery. 1993 Mar;113(3):324-9.
  
89. Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y.  
Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients.  
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2002;9(2):256-60.
  
90. Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C.  
Tumor seeding following laparoscopy: international survey.  
World J Surg. 1999 Oct;23(10):989-95; discussion 996-7.
  
91. Paolucci V.  
Port site recurrences after laparoscopic cholecystectomy.  
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001;8(6):535-43.
  
92. Paolucci V, Neckell M, Gotze T.  
[Das okkulte Gallenblasenkarzinom - CAE-S/CAMIC- Zentralregister]  
Zentralbl Chir. 2003 Apr;128(4):309-12.

93. Pinocy J, Becker HD  
Das zufällig entdeckte Karzinom der Gallenblase- Was ist zu tun?  
Dt Ärzteblatt Jg.98 Heft 34- 35 27. August 2001
94. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL.  
Malignancies of the biliary tree. Curr Prob Surg 1995; 32: 1- 90
95. Puhalla H, Bareck E, Scheithauer W, Ploner M, Stiglbauer W, Depisch D.  
[Die Therapy des Gallenblasenkarzinoms- Eine Standortanalyse]  
Chirurg. 2002 Jan;73(1):50-6.
96. Puhalla H, Wild T, Bareck E, Pokorny H, Ploner M, Soliman T, Stremitzer S, Depisch D, Laengle F, Gruenberger T.  
Long-term follow-up of surgically treated gallbladder cancer patients.  
Eur J Surg Oncol. 2002 Dec;28(8):857-63.
97. Rademaker BM, Bannenberg JJ, Kalkman CJ, Meyer DW.  
Effects of pneumoperitoneum with helium on hemodynamics and oxygen transport: a comparison with carbon dioxide.  
J Laparoendosc Surg. 1995 Feb;5(1):15-20.
98. Rau H, Schauer R, Zimmermann A, Angele MK, Trapp O, Schildberg FW.  
[Chirurgische Therapie des fortgeschrittenen Gallenblasenkarzinoms]  
Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr. 2002;119:79-81.
99. Reddy YP, Sheridan WG.  
Port-site metastasis following laparoscopic cholecystectomy: a review of the literature and a case report.  
Eur J Surg Oncol. 2000 Feb;26(1):95-8.
100. Ricardo AE, Feig BW, Ellis LM, Hunt KK, Curley SA, MacFadyen BV Jr, Mansfield PF.  
Gallbladder cancer and trocar site recurrences.  
Am J Surg. 1997 Dec;174(6):619-22; discussion 622-3.
101. Richter b., Lin T.Y., Schmandra T.C., Bechstein W.O., Gutt C.  
Die Konversion von laparoskopischer zu offener Chirurgie führt zu einem verändertem postoperativen Tumorwachstum  
Chirurgisches Forum 2004, Band 33 Springer- Verlag S.469
102. Romano F, Franciosi C, Caprotti R, De Fina S, Porta G, Visintini G, Uggeri F.  
Laparoscopic cholecystectomy and unsuspected gallbladder cancer.  
Eur J Surg Oncol. 2001 Apr;27(3):225-8.
103. Roppongi T, Takeyoshi I, Ohwada S, Sato Y, Fujii T, Honma M, Morishita Y.  
Minute squamous cell carcinoma of the gallbladder: a case report.  
Jpn J Clin Oncol. 2000 Jan;30(1):43-5.
104. Sabiston Textbook of Surgery 17th Edition  
Elsevier Saunders 2005
105. Sailer M, Debus S, Fuchs KH, Thiede A.  
Peritoneal seeding of gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy.  
Surg Endosc. 1995 Dec;9(12):1298-300.

106. Saito A, Noguchi Y, Doi C, Mukai K, Fukuzawa K, Yoshikawa T, Amano T, Kondo J, Ito T, Izutsu H.  
A case of primary adenosquamous/squamous cell carcinoma of gallbladder directly invaded duodenum.  
Hepatogastroenterology. 1999 Jan-Feb;46(25):204-7.
107. Sandor J, Ihasz M, Fazekas T, Regoly-Merei J, Batorfi J:  
Unexpected gallbladder cancer and laparoscopic surgery.  
Surg Endosc 1995; 9: 1207.
108. Sarli L, Costi R, Pietra N, Gobbi S.  
Incidental gallbladder cancer at laparoscopy: a review of two cases.  
Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 1999 Dec;9(6):414-7.
109. Sasaki R, Takeda Y, Hoshikawa K, Takahashi M, Funato O, Nitta H, Murakami M, Kawamura H, Suto T, Yaegashi Y, Kanno S, Saito K.  
Long-term results of central inferior (S4a+S5) hepatic subsegmentectomy and pancreatoduodenectomy combined with extended lymphadenectomy for gallbladder carcinoma with subserous or mild liver invasion (pT2-3) and nodal involvement: a preliminary report.  
Hepatogastroenterology. 2004 Jan-Feb;51(55):215-8.
110. Schauer R, Rau HG, Schildberg FW  
Früh- und Langzeitergebnisse nach operativer Behandlung des Gallenblasenkarzinoms.  
Visceralchirurgie 1999 (34): 123- 128
111. Schumpelick V, Manegold BC, Paolucci V.  
Zentralregister "laparoskopische Tumordissemination und Portmetastasen"  
Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1997; 2: 133
112. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Ohtani T, Muto T.  
Identification of the regional lymphatic system of the gallbladder by vital staining.  
Br J Surg. 1992 Jul;79(7):659-62.
113. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Early carcinoma of the gallbladder.  
Eur J Surg. 1992 Oct;158(10):545-8.
114. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H.  
Radical surgery for gallbladder carcinoma. Long-term results.  
Ann Surg. 1992 Nov;216(5):565-8.
115. Singhvi SK, Allan W, Williams ED, Small PK.  
Assessment of the physical properties of endoscopic retrieval systems.  
Br J Surg. 2002 Sep;89(9):1183-7.
116. Stoll M (1777)  
Rationis medendi in nosocomio practico Vindobonensi.  
Pars prima; Sumtibus August Bernardi, Wien, p 254  
[ Zitat aus Literaturstelle 95]
117. Suzuki K, Kimura T, Ogawa H:  
Is laparoscopic cholecystectomy hazardous for gallbladder cancer?  
Surgery 1988; 123: 311.
118. Taner CB, Nagorney DM, Donohue JH.  
Surgical treatment of gallbladder cancer.  
J Gastrointest Surg. 2004 Jan;8(1):83-9; discussion 89.
119. Texler ML, King G, Hewett PJ.  
From inside out. Microperforation of the gallbladder during laparoscopic surgery may liberate mucosal cells.  
Surg Endosc. 1998 Nov;12(11):1297-9.

120. Torterolo E, Aizen B, Silva C, Bergalli L, Misa C, Beltran R.  
An approach to histologically diagnosed gallbladder carcinoma following cholecystectomy for presumed benign disease.  
J Surg Oncol Suppl. 1993;3:175-8.
121. Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K, Noshiro H, Yamaguchi K, Sada M, Terasaka R, Konomi K, Nishikata F, Tanaka M.  
Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma.  
World J Surg. 2003 Mar;27(3):266-71.
122. Tsunoda T, Tsuchiya R, Harada N, Izawa K, Yamaguchi T, Yamamoto K, Motoshima K, Tomioka T, Matsuo S, Eto T.  
The surgical treatment for carcinoma of the gallbladder--rationale of the second-look operation for inapparent carcinoma.  
Jpn J Surg. 1987 Nov;17(6):478-86.
123. Varshney S, Buttirini G, Gupta R.  
Incidental carcinoma of the gallbladder.  
Eur J Surg Oncol. 2002 Feb;28(1):4-10.
124. Waisberg J, Bromberg SH, Franco MI, Yamaguchi N, dos Santos PA, Castro MA.  
Squamous cell carcinoma of the gallbladder.  
Sao Paulo Med J. 2001 Jan 4;119(1):43.
125. Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K.  
Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection.  
Br J Surg. 2001 May;88(5):675-8.
126. Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K.  
Radical second resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy.  
World J Surg. 2002 Jul;26(7):867-71.
127. Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Ajioka Y, Watanabe H, Hatakeyama K.  
Depth of subserosal invasion predicts long-term survival after resection in patients with t2 gallbladder carcinoma.  
Ann Surg Oncol. 2003 May-Jun;10(4):447-54.
128. Wanebo HJ, Castle WN, Fechner RE.  
Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion?  
Ann Surg. 1982 May;195(5):624-31.
129. Watson DI, Mathew G, Ellis T, Baigrie CF, Rofe AM, Jamieson GG.  
Gasless laparoscopy may reduce the risk of port-site metastases following laparoscopic tumor surgery.  
Arch Surg. 1997 Feb;132(2):166-8; discussion 169.
130. Wexner SD, Cohen SM, Ulrich A, Reissman P.  
Laparoscopic colorectal surgery--are we being honest with our patients?  
Dis Colon Rectum. 1995 Jul;38(7):723-7.

131. Wibbenmeyer LA, Wade TP, Chen RC, Meyer RC, Turgeon RP, Andrus CH.  
Laparoscopic cholecystectomy can disseminate in situ carcinoma of the gallbladder.  
J Am Coll Surg. 1995 Dec;181(6):504-10
132. Wittekind Ch, Wagner G (Hrsg).  
UICC (1997) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Aufl.  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
133. Wolff S, Kuhn R, Lippert H.  
Zufallsbefund – Gallenblasenkarzinom nach laparoskopischer Cholezystektomie – wann operieren?  
Viszeralchirurgie 2002; 37: 305 – 308
134. Wullstein C, Woeste G, Barkhausen S, Gross E, Hopt UT.  
Do complications related to laparoscopic cholecystectomy influence the prognosis of gallbladder cancer?  
Surg Endosc. 2002 May;16(5):828-32.
135. Xiaodong H, Yi X, Chaoji Z, Zhenhuan Z, Jianxi Z.  
Overview for the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma.  
Chin Med Sci J. 2000 Jun;15(2):115-8.
136. Yamaguchi K, Chijiwa K, Ichimiya H, Sada M, Kawakami K, Nishikata F, Konomi K, Tanaka M.  
Gallbladder carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy.  
Arch Surg. 1996 Sep;131(9):981-4; discussion 985.
137. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Nishihara K, Takashima M, Kawakami K, Tanaka M.  
Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma.  
Br J Surg. 1997 Feb;84(2):200-4.
138. Yang HL, Sun YG, Wang Z.  
Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery.  
Br J Surg 1992; 79: 227
139. Yeh CN, Jan YY, Chen MF.  
Management of unsuspected gallbladder carcinoma discovered during or following laparoscopic cholecystectomy.  
Am Surg. 2004 Mar;70(3):256-8.

## 5.2 FRAGEBOGEN



**Deutsche Gesellschaft  
für Chirurgie**  
Gegründet 1872

Zentral-Register:

Okkultes Gallenblasenkarzinom



---

CHIRURGISCHE  
ARBEITSGEMEINSCHAFT  
MINIMAL INVASIVE  
CHIRURGIE



CHIRURGISCHE  
ARBEITSGEMEINSCHAFT  
FÜR ENDOSKOPIE UND  
SONOGRAPHIE

# Zentral-Register: okkultes Gallenblasenkarzinom

Bericht über den histopathologischen Zufallsbefund eines  
primär unentdeckten Gallenblasenkarzinoms

Versandanschrift:

Studienmonitor:

Prof.Dr.Vittorio Paolucci

Chefarzt der Chirurgischen Klinik

Ketteler - Krankenhaus

Lichtenplattenweg 85

63071 OFFENBACH /MAIN

Tel: 069/8505 774

Fax: 069/8505 571

E-Mail: paolucci@em.uni-frankfurt.de

Registriert werden primär verborgen gebliebene Gallenblasenkarzinome, die erst durch die post-operative Histologie aufgedeckt wurden. Sollte Ihnen ein solcher Fall in Ihrer Klinik bekannt sein, möchten wir Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten und diesen Bogen an die o.g. Adresse schicken.

Name:

Geschlecht:

Vorname:

Alter:

Geburtsdatum:

event. Patientenaufkleber

---

Hausarzt:

---

OP-Indikation/Präoperative Diagnose:

Präoperative Diagnostik:

Sono ja  nein

CT ja  nein

ERCP ja  nein

weitere Verfahren ja  nein

falls weitere Verfahren, welche:

**OP-Datum:**

---

<b>OP-Verfahren:</b>	laporoskopisch:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
	Bergebeutel:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
	konventionell:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
	intraoperativer Umstieg:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
	falls Umstieg, Gründe:		

---

**Intraoperativer Befund:**

Verwachsungen:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
Cholezystitis:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
Anatom. Besonderheiten:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
Art der anatom. Besonderheit:		
weitere:		

---

**Intraoperative Komplikationen:**

Blutung:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
intraoperative Eröffnung der Gallenblase:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
Steinverlust:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>
weitere:		

---

**Postoperative Komplikationen:**

---

**Lokalisation des Tumors:**      Fundus       Körper       Hals       ges. Organ

<b>TNM+Grading:</b>	<b>pTis</b> <input type="radio"/> ( Carcinoma in situ )	<b>N0</b> <input type="radio"/> ( keine Lymphknotenmetastasen )
	<b>pT1a</b> <input type="radio"/> ( Mucosa )	<b>N1</b> <input type="radio"/> ( Befall der LK Ductus cysticus/choledochus )
	<b>pT1b</b> <input type="radio"/> ( Muscularis )	<b>N2</b> <input type="radio"/> ( Lk um Pankreaskopf, periportal, zöliakal )
	<b>pT2</b> <input type="radio"/> ( Perimuskulär )	<b>Nx</b> <input type="radio"/> (keine Aussagen über LK-metastasen möglich)
	<b>pT3</b> <input type="radio"/> ( Serosa, Leber )	
	<b>pT4</b> <input type="radio"/> (Leber>2cm oder 2 Organe )	<b>G1</b> <input type="radio"/> ( gut differenziert )
	<b>M0</b> <input type="radio"/> ( keine Fernmetastasen )	<b>G2</b> <input type="radio"/> ( mäßig differenziert )
	<b>M1</b> <input type="radio"/> ( Fernmetastasen feststellbar )	<b>G3</b> <input type="radio"/> ( schlecht differenziert )

<b>Weitere Angaben:</b>			<b>Datum</b>
Unmittelbare Reoperation: (zwecks radikaler Ausräumung)	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>	-----
Art und Umfang der Reoperation:			
<b>Tumorrezidive:</b>			
Port-Site Metastasen:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>	-----
Peritonealkarzinose:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>	-----
weitere Metastasen:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>	-----
Lokalisation:			
Lokales Rezidiv:	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>	-----
<b>Weiterer Verlauf:</b>			
Additive Verfahren(chemo,radiatio):	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>	-----
Art der additiven Verfahren:			
Spätere Reoperation(bei Rezidiv):	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>	-----
Art der Reoperation:			
Exitus Letalis	ja <input type="radio"/>	nein <input type="radio"/>	-----

<b>Klinik - Adresse:</b>	<b>Datum:</b>
<b>Fax:</b>	<b>E - Mail:</b>

## 5.3 Aufklärungsbogen (BDC)

## Zentral - Register: - Okkultes Gallenblasenkarzinom

### PATIENTENEINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Hiermit entbinde ich Herrn / Frau Dr. ....  
von seiner Schweigepflicht, zwecks Weitergabe der Patientendaten an das  
Zentralregister „okkultes Gallenblasenkarzinom“. Das Register selbst unterliegt  
der ärztlichen Schweigepflicht und hat die Therapieoptimierung des okkulten  
Gallenblasenkarzinoms zum Ziel.

.....  
Datum (Unterschrift des Patienten/der Patientin )

## 5.4 Beteiligte Kollegen

<b>Namen der beteiligten Kollegen</b>	<b>Namen der Kliniken</b>	<b>Land</b>
Bauer, Prof.Dr. H.	Krankenhaus Alt-/Neuötting	Deutschland
Baumeister, Dr. H. -H. CA	St. Vinzenz - Krankenhaus, Altena	Deutschland
Becker, OA Dr. med. M.	Kreiskrankenhausgesellschaft Dippoldiswalde	Deutschland
Becker, OA Dr. med. Matthias	Kreiskrankenhaus Freital	Deutschland
Behrens, FÄ Dr. med.	Krankenhaus Demmin	Deutschland
Benesch, Dr. med. Stefan OSA	Bundeswehrkrankenhaus Ulm	Deutschland
Bittmann, Dr. med.	Demmin	Deutschland
Bittner, Prof.Dr.med.	Marienhospital Stuttgart	Deutschland
Boese-Landgraf, J. PD Dr. med. CA	Klinikum Chemnitz gGmbH	Deutschland
Breitbarth, O. Dr. med OA	Kreiskrankenhaus Torgau	Deutschland
Bretschneider, Dr.	Asklepios KKH Weißenfels/Hohenmölsr, Weißenfels	Deutschland
Brüggemann, Dr. med.	KKH Wolfach, Wolfach	Deutschland
Büchler, Dr. med. Markus	Chirurg. Uni - Heidelberg	Deutschland
Buntrock, OA. Dr. med. Michael	Kreiskrankenhaus Böblingen	Deutschland
Burzlaff, Frau Dr. med. E.	Arztpraxis, Ilmenau/ Unterpörlitz	Deutschland
Buthut Dr.H.-B.	Univ. Rostock	Deutschland
Celesvik, Dr. med.	Gertrudis - Hospital Westerholt	Deutschland
Chowdhury, Dr. med. H. Kabir	Birdem/The Specialised Hospital	Bangladesh
Clemens, Mira Dr. Med.	Internistin, Ilmenau	Deutschland
Contini, Prof. Dr.med. Sandro	UNIV di Parma	Italien
Daiber, Dr. D. CA	Krankenhaus Grafenau	Deutschland
Danke, OA Dr.	Kreiskrankenhaus Gelnhausen	Deutschland
Dierschke, CA Dr.J.	Johanniter Krankenhaus Genthin	Deutschland
Dittrich, Priv. Doz. Dr. med. A.	KKH, Rendsburg	Deutschland
Dralle, Prof. Dr. med. H.	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Deutschland
Dudda, Dr. med. W. CA	KKH Torgau	Deutschland
Encke, Prof. Dr. med. A.	Klinikum der Joh. Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M	Deutschland
Endsberger, Dr. med. G. Ltd. Arzt	Klinikum Kulmbach	Deutschland
Eßbach,Dr. med. Hubert	Klinikum Chemnitz gGmbH	Deutschland
Fach, A.	Berufsgen. Kliniken Stadt Halle Bergmannstrost	Deutschland
Fiedler, Dr. med. I. FA	KKH - Greiz, Greiz	Deutschland
Finke, Prof. Dr. med. Ulrich	Sankt Katharinen-Krankenhaus Frankfurt/Main	Deutschland
Förster, Dr. med. H.	KKH Wolfach, Wolfach	Deutschland
Freitag, Dr. med. Johannes	Krankenhaus St. Joseph-Stift Dresden	Deutschland
Friedrich, Dr. med. A.	KKH Erzgebirge, Olbernhau	Deutschland
Frilling, Prof.Dr.A.	Uniklinik Essen	Deutschland
Gassel, Prof. Dr. med H.-J.	Chirug. Univ. Klinik Würzburg	Deutschland
Geißler, PD Dr. med. Michael	Med. Uni.-Klinik Freiburg	Deutschland
Genzel, Dr. med. B. CA	St. Marien Hospital, Balve	Deutschland
Georgi, Dr. med. W.	KKH Diakonissenanstalt Emmaus, Niesky	Deutschland
Gerometta, CA Dr. med. Peter	Kreiskrankenhaus Saarbürg	Deutschland
Goebel, OA Dr. med Hubert	Henneberg - Kliniken gGmbH , Schleusingen	Deutschland
Göhler, MR Dr. med. R.	FA. Für Allgemeinmedizin, Dresden	Deutschland
Gold, Dr. K.-M. CA	Kreiskrankenhaus Ilmenau	Deutschland
Greger, Priv. Doz. Dr.	Helmut-G-Walter Klinikum, Lichtenfels	Deutschland
Gross, Prof. Dr. med. E.	Allgem. Krankenhaus Barmbeck, Hamburg	Deutschland
Grube, Dipl. Med. K.-H.	FA für Chirurgie Kreiskrankenhaus Obergöltzsch	Deutschland
Gruhn, Dr. med. Klaus-Dieter / HA	Gera	Deutschland
Guggenmos, Dr.Horst	St.Barbara KKH, Schwandorf	Deutschland
Günther, MR Dr.med.B.	Klinikum Bautzen/Bischofswerda	Deutschland
Hamperl, Dr. med. W.-D.	Kreiskrankenhaus Trostberg	Deutschland

<b>Namen der beteiligten Kollegen</b>	<b>Namen der Kliniken</b>	<b>Land</b>
Hartleb, Dr.med.Günter	Städt. Hellmig-Krankenhaus	Deutschland
Hasse, Dr. med F. M.	Kliniken Herzogin-Elisabet-Heine, Braunschweig	Deutschland
Hasselblatt-Diedrich, Dr. med.	Krankenhaus Sachsenhausen	Deutschland
Heidbüchel, Dr.med.H.	St.Petrs Krankenhaus Bonn	Deutschland
Heinze, Dr. med. E.	Arztpraxis	Deutschland
Hennenberg, Dr. med. K.	Internist Arztpraxis, Oberstenfeld	Deutschland
Herterich, Dr. med Jakob	Arztpraxis, Fremdingen	Deutschland
Heumüller, Dr.	KKH Rendsburg	Deutschland
Hoch, Dr. med. J.	University Hospital Motol	Czech Republic
Hofferek-Nuß, Dr. med. Birgitt	Gemeinschaftspraxis, Pfungstadt	Deutschland
Höhle, Prof. K.-D.	St. Hildegardis Krankenhaus, Mainz	Deutschland
Holzgreve, Prof. Dr. med. Dr. phil.CA	Krankenhaus Neukölln, Berlin	Deutschland
Horeysecck, CA Prof. Dr. med. G.	Krankenhaus Siegburg GmbH	Deutschland
Horling, Ernst Dr.med. OA	Klinikum Kaufbeuren Ostallgäu	Deutschland
Hubel, Dr. med. W.	KKH Stollberg	Deutschland
Imhof, Priv.Doiz.Dr. M.	St.Vinzenz Krankenhaus Düsseldorf	Deutschland
Irmscher, Dr. med. B.	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Deutschland
Jauch, Prof. Dr. med. K.-W.	Klinikum Großhadern	Deutschland
Jehle, PD. Dr. med. E. C.	Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Deutschland
Junghänel,, Dr. med. Rainer	Stadt- KKH, Treuchtlingen	Deutschland
Jungmann, Dr. med. Thomas CA	Albkllinik, Münsingen	Deutschland
Kaltofen, Dr. med. L.	FÄ für Chirurgie, Chemnitz	Deutschland
Karbowski, Dr. M. A. CA	Marienhospital, Ankum	Deutschland
Keller, Dr. med. E. OA	Klinikum Nord / Heidberg, Hamburg	Deutschland
Keller, Dr. Ottmar	Kreiskrankenhaus Erbach	Deutschland
Kellner Dres. Med. E. und W.	FÄ für Allgemeinmedizin, Braunschweig	Deutschland
Kerscher, Dr. med. Paul	KKH Rothenburg o.d.T.	Deutschland
Keßler, Dr. med. U. CA	Klinikum Bautzen- Bischofswerda	Deutschland
Kessler, Dr. med. W.	Kantonales Spital	Schweiz
Kienle, Dr. med. Peter OA	Chir. Uni. Klinik Heidelberg	Deutschland
Köckerling, Prof. Dr. med. F.	Klinikum Hannover-Siloah	Deutschland
Koeller, Dr.med.R.	Krankenhaus Burglengenfeld	Deutschland
Köhler, Prof.Dr. L.	Kreiskrankenhaus Grevenbroich	Deutschland
Konrad, Dr.G.	Waldkrankenhaus "Rudolf Elle" GmbH Eisenberg	Deutschland
Köveker, Prof. Dr. med. G.	Städtisches Krankenhaus Sindelfingen	Deutschland
Krawczyk, Dr. med. T.	Ingolstadt	Deutschland
Kundel, Dr. med. Klaus	KKH Aichach, Aichach	Deutschland
Kuranishi, Dr. med. Fumito	Onomichi General Hospital	Japan
Lehmann, Dr. med. Carsten	Klinikum Ludwigsburg	Deutschland
Leistner, Dr. P. CA	Klinikum Obergöltzsch, Rodewisch	Deutschland
Lenger, OA Dr. H.	Städtische Kliniken Bielefeld GmbH	Deutschland
Linder, Priv.-Doz. Dr. med. R.	Klinikum Neustadt	Deutschland
Lippert, Dr. med. W.	FA für Allgemeinmedizin Gelnhausen	Deutschland
Lippert, Prof. Dr. med.	Uniklinik Magdeburg	Deutschland
Löhlein, Prof. Dr. med. D.	Städtische Kliniken Dortmund	Deutschland
Lösche, Dr.	Asklepios KKH Weißenfels/Hohenmölsr, Weißenfels	Deutschland
Mattes, Dr.	Harz-Klinikum Wernigerode	Deutschland
Mattig, CA Dr. med. W. -R.	Johanniter - Krankenhaus im Fläming gGmbH, Jüterborg	Deutschland
Mauthner, Frau Dr. med.L.	DRK-Kliniken Köpenick, Berlin	Deutschland
May, Björn	Kreischa	Deutschland
Metzger, Prof. Dr. med. U.	Stadtspital Trimli	Schweiz

<b>Namen der beteiligten Kollegen</b>	<b>Namen der Kliniken</b>	<b>Land</b>
Meyer, Dr. Willibald	KKH Weißenburg i.Bay.	Deutschland
Moser, Dr. med. J.-J.	Klinik Sonnenhof	Schweiz
Müller, Dr.	Kreiskrankenhaus Erbach	Deutschland
Nagel, Prof. Dr. med. K.	Marienhospital Aachen	Deutschland
Nassar, Dr. M. CA	Kreiskrankenhaus Kirchberg	Deutschland
Neumann, CA Dr. J.	St.Josef-Krankenhaus Haan/Rhl.	Deutschland
Nies, PD. DR. med. C	Klinikum der Philipps-Universität Marburg	Deutschland
Nosseir Dr. med. CA	Evang. Krankenhaus Wesel	Deutschland
Paolucci, Prof. Dr. med. Vittorio	Ketteler - Krankenhaus, Offenbach	Deutschland
Parnitzke, CA Dr. med.B.	Kreiskrankenhaus Demmin	Deutschland
Pfaff / Jahn Dres. Med.	Gemeinschaftspraxis, Böblingen	Deutschland
Pilz, F. DM	Berufsgen. Kliniken Stadt Halle Bergmannstrost	Deutschland
Platz, Dr. med.M	Krankenhaus Schongau	Deutschland
Porse, Dr. med. Gerhard	Wartburg - Klinikum Eisenach GmbH Eisenach	Deutschland
Prade, Dr. med	Arztpraxis, Markgröningen	Deutschland
Richter, Prof. Dr. J.CA	Kreiskrankenhaus Delitzsch	Deutschland
Riemenschneider, Prof. Dr. med. CA	DRK - Krankenhaus, Neuwied	Deutschland
Rohr, Dr.	KKH, Gifhorn	Deutschland
Rosin, Dr. med. Wilhelm	Arzt für Allgemeinmedizin, Bad Homburg	Deutschland
Rothmund, Prof. Dr. med. M.	Klinikum der Philipps-Universität Marburg	Deutschland
Rühland, Prof. Dr. D.	Hegau-Klinikum GMBH Singen	Deutschland
Ruof, Dr. med.	Karl-Olga Krankenhaus Stuttgart	Deutschland
Saeger, Prof. Dr. med. H.	Uni. Carl-Gustav-Carius, Dresden	Deutschland
Sänger, Dr. V.	Kreiskrankenhaus Eichstätt	Deutschland
Sauereßig, OA Dr. A.	Kreiskrankenhaus Dinkelsbühl	Deutschland
Schacht, CA Dr. med. Matthias	Kreiskrankenhaus Ottobeuren	Deutschland
Schammel, Dr. med. Christian	Prakt. Arzt, Mönchsdeggingen	Deutschland
Schanner Dr. med. OA	Landkrankenhaus Weiz	Austria
Scheibner, Hartmut Dr. med.	FA für Allgemeinmedizin, Thalheim/Erzgeb.	Deutschland
Schelden, Dr. CA	Caritas - Krankenhaus, Dillingen	Deutschland
Schilling Prof. Dr. med.	Uni. - Klinik Homburg / Saar	Deutschland
Schlemminger, Prof. Dr. med. R.	Reinhard-Nieter-Krankenh., Wilhelmshaven	Deutschland
Schmidt Dr. med	Hausarzt, Frankfurt	Deutschland
Schmidt, E. FA für Chirurgie	Krankenhaus Freital GmbH	Deutschland
Schmitz, Dr.	KKH Erlenbach a.Main	Deutschland
Schoirer, Dr. med. Oliver	KKH München-Schwabing, München	Deutschland
Scholte, Dr. med. U.	Eldesfel Klinikum, Reifenstein	Deutschland
Scholz FA Allg.-med.	Haina	Deutschland
Schönfelder, Prof. Dr. med. M.	Universität Leipzig	Deutschland
Schoucair, OA. Dr. med. A.	Kliniken des Hochtaunuskreises Bad Homburg v.d.H.	Deutschland
Schram, Dr. med. Klaus	KKH Neuhaus/Rstg.	Deutschland
Schramm, Prof. Dr. med.	Wald-Klinikum Gera gGmbH	Deutschland
Schrenk, CA Dr..H.P.	Südholstein Klinikum Bad Segeberg	Deutschland
Schüder, Dr. med. G.	Städt. KKH, Wertheim a. Main	Deutschland
Schultheiß, Prof. Dr. med. Karl-Heinz	Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf	Deutschland
Schulz, Dr.med.S.	Evang.Krankenhaus Holzminden	Deutschland
Schuster, Dr.	Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin	Deutschland
Schuster, Norbert Dr. med. OA	Klinikum Neukölln / Berlin	Deutschland
Schyra, Prof. Dr. Dr. med. Baldur	Klinikum Bernburg	Deutschland
Seifert, CA Dr.Wolf-D.	Krankenhaus Bassum	Deutschland
Sievers, Dr.	AK Barmbeck, Hamburg	Deutschland



# Thorsten Götze

---

Pestalozzistrasse 35  
63128 Dietzenbach

Telefon: 06074-24464  
Fax: 06074-6949036  
E-Mail: ThGoetze@aol.com

## Persönliche Daten

**Geburtsdatum:** 04.09.1976  
**Geburtsort:** Offenbach a. Main  
**Familienstand:** ledig  
**Staatsangeh.:** Deutsch  
**Konfession:** evangelisch

## Ausbildung

### Ausbildung Schule:

1983 - 1987 Astrid-Lindgren-Schule, Grundschule in Dietzenbach  
**1987 - 1989 Förderstufe der Heinrich-Mann-Schule in Dietzenbach**  
1989 - 1996 Gymnasialzweig der Heinrich-Mann-Schule Dietzenbach  
**Abschluß:** 19. Juni 1996 mit der Abitur - Note 1,9.

## Zivildienst

1.08.1996 - bei der Arbeiterwohlfahrt / AWO -Dietzenbach,  
-31.08.1997 mobiler Hilfsdienst mit pflegerischen Maßnahmen

## Studium

WS 1997/1998 Beginn mit dem Studium der Zahnmedizin an der  
Joh.- Wolfgang - Goethe - Universität in Frankfurt.  
SS 1999 Vorphysikum der Zahnmedizin mit der Note gut  
WS1999/2000 Quereinstieg in das Fach Humanmedizin 3.Semester  
an der Joh. Gutenberg Universität in Mainz  
18.09.2000 Physikum mit der Note -gut- ( schriftl. sowie  
mündl.)  
WS 2000/2001 5.Fachsemester Wechsel nach Frankfurt zur  
Joh.- Wolfgang - Goethe - Universität  
17.Sept. 2001 1.Staatsexamen ( Note: 1,0 )  
11.Sept. 2003 2.Staatsexamen ( Note: 1,66 )

# Thorsten Götze

---

WS 2003/2004  
und SS 2004

**PJ** Städt. Klinikum Offenbach mit Wahlfach Urologie

03.Nov. 2004

3. Staatsexamen am Klinikum Offenbach mit der Note sehr gut; unter Berücksichtigung der Prüfungsnoten für den Ersten und Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote sehr gut ( 1,33 )

## Famulaturen

*01. 03. 2001—31.03.2001* Chirurgische Abteilung am Ketteler-Krankenhaus in Offenbach

*1. Sept. 2001 - 30. Sept. 2001* bei Dr. med. Ingo Lüder – Lühr Facharzt für Allgemeinmedizin in Dietzenbach

*14. 02. 2002 - 15.03.2002* Strahlenklinik des Klinikums Offenbach

*01.08.2002 - 31.08.2002* Chirurgische Abteilung am Ketteler - Krankenhaus - Offenbach

01.Jan. 2005

Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Ketteler - Krankenhauses in Offenbach am Main.

## Weiterbildung

15.01 u. 23.01.05  
26.01 u. 28.01.05

Ultraschall-Grundkurs  
Theoretischer Teil  
Praktischer Teil

05.03 u. 13.03.05  
16.03 u. 18.03.05

Ultraschall-Aufbaukurs  
Theoretischer Teil  
Praktischer Teil

## Fremdsprachen

Englisch 7 Jahre Gymnasium  
Französisch 7 Jahre Gymnasium / Leistungskurs

## Promotion

Thema:

**„Prognose des incidentellen Gallenblasenkarzinoms in Abhängigkeit von der Operationsmethode; laparoskopisch versus konventionell“.**

Unter der Leitung von Prof. Dr. med. Vittorio Paolucci, Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des Ketteler-Krankenhauses Offenbach am Main

Betreuung des CAES / CAMIC Zentralregisters:

„Okkultes Gallenblasenkarzinom“ sowie Aufbau und Betreuung der Internetseite zum Register mittels Macromedia Dreamweaver - Software ( zu finden unter: [www.ketteler-krankenhaus.de/register](http://www.ketteler-krankenhaus.de/register) ) Eigenständige Statistikberechnung mittels SPSS 11.5

# Thorsten Götze

---

## Veröffentlichungen und Vorträge ( Referent: Thorsten Götze)

### Postervorträge

- 41. Symposium der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie und Sonographie(CAES) der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Visceralchirurgie  
**Cottbus**
- 90. Jahrestagung der Vereinigung Mittelrheinischer Chirurgen  
**Bruchsal**
- 12. Kongress der Mitteldeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie  
**Magdeburg**
- 91. Jahrestagung der Vereinigung Mittelrheinischer Chirurgen  
**Stuttgart**
- 42. Symposium der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie und Sonographie(CAES) der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie  
**Eisenach**
- 4. Dreiländertreffen der Arbeitsgemeinschaften für Minimal Invasive Chirurgie  
**Berlin**

### Freie Vorträge

- 12. Thüringer Workshop für Chirurgische Endoskopie  
**Jena**
  - 80. Jahrestagung Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e.V.  
Zeittakte- Zeithorizonte  
**München**
  - 121. Kongress Deutsche Gesellschaft für Chirurgie  
Chirurgen und Chirurgie zw. Anspruch und Realität  
(Forum: Laparoskopische Chirurgie am 27.04.04)  
**Berlin**
  - 122. Kongress Deutsche Gesellschaft für Chirurgie Patientensicherheit  
( Chirurgie der Gallenwege am 06.04.05 )  
( MIC: Komplikationsrisiko am 08.04.05 )  
**München**
- Sitzung der **SAGES** 2005  
(15.04.05)  
**Fort Lauderdale Fl / USA**

## **Veröffentlichungen:**

Zentralblatt für Chirurgie 4 / 03

Titel: Das „ okkulte „ Gallenblasenkarzinom – CAE-S / CAMIC Zentralregister  
Seite 309 - 312

Autoren: V. Paolucci, M. Neckell, T. Götze

Chirurgisches Forum 2004 für experimentelle und klinische Forschung (Band 33)

Titel: Prognose des okkulten Gallenblasenkarzinoms nach laparoskopischer und  
konventioneller Cholezystektomie.

In Kürze erscheinende Veröffentlichung:

Titel: Does laparoscopy worsen the prognosis of incidental gallbladder cancer?  
Surgical Endoscopy

Dietzenbach, 03. 05. 2005

Thorsten Götze

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe – Universität in Frankfurt am Main zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

### **Prognose des incidentellen Gallenblasenkarzinoms in Abhängigkeit von der Operationsmethode; laporoskopisch versus konventionell.**

im Zentrum der Chirurgie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt am Main und später am Ketteler - Krankenhaus zu Offenbach, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. V. Paolucci ohne fremde Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung keine anderen als in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät, bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Dietzenbach im April 2005

Thorsten Götze