

Aus dem
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin,
Chirurgische Klinik
Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Professor Dr. med. Johann Pratschke

Habilitationsschrift

Entwicklung und Evaluation chirurgischer Strategien zur Verbesserung der postoperativen Ergebnisse in der Pankreaschirurgie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Fritz Klein
geboren in Rendsburg

Eingereicht: Januar 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Fichtner-Feigl, Freiburg
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Daniel Candinas, Bern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Stellenwert der Pankreaschirurgie im interdisziplinären Behandlungskontext	4
1.2. Technische Standards und Kontroversen in der Pankreaschirurgie	6
1.3. Postoperatives Komplikations-Management und Risikofaktoren	8
1.4. Zielsetzungen	11
2. Eigene Arbeiten	12
2.1. Pankreatoenterale Anastomose oder Direktverschluss des Pankreasrestes nach Pankreaslinksresektion	12
2.2 Evaluation neuer Möglichkeiten einer onkologisch radikaleren Pankreaschirurgie	20
2.2.1 Kein Überlebensvorteil einer Routine-Pfortaderresektion beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas	20
2.2.2 Einfluss einer simultanen Pankreas- und Leberresektion auf den postoperativen Verlauf und das Langzeitüberleben	27
2.2.3 Verbessertes Gesamtüberleben nach zytoreduktiver Pankreasresektion und Gemcitabin-basierter Chemotherapie	36
2.3 Aktuelle Herausforderungen und Entwicklungen der zentralisierten Pankreaschirurgie	44
3. Diskussion	56
4. Zusammenfassung	63
5. Literaturangaben	65
8. Erklärung	77

Abkürzungsverzeichnis

α -SMA	α -smooth muscle actin
AHPBA	American Hepatopancreatobiliary Association
CT	Computertomographie
DECT	dual-energy CT
DRG	diagnosis-related group
DSF	Disease-free Survival
ERAS	enhanced recovery after surgery
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
IPMN	Intraduktal Papillär Muzinöse Neoplasien
ISGPF	International Study Group on Pancreatic Fistula
ISGPS	International Study Group on Pancreatic Surgery
KRAS	kirsten rat sarcoma viral oncogene
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall Survival
POPF	Postoperative pancreatic fistula
PPH	Postpancreatectomy hemorrhage
PVR	Portal vein resection
SPARC	Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine

1. Einleitung

1.1. Stellenwert der Pankreaschirurgie im interdisziplinären Behandlungskontext

Pankreasresektionen gelten heutzutage als Standardtherapie bei der Behandlung von Tumorerkrankungen im Pankreas und der periampullären Region. Die kontinuierliche Steigerung der jährlich durchgeführten Pankreasresektionen erklärt sich auf der einen Seite durch die Erweiterung des Indikationsspektrums im Sinne von Resektionen auch bei fortgeschrittenen Tumoren. Zusätzlich zeigt sich eine steigende Anzahl an Resektionen bei zystischen, prämaligen Pankreastumoren, neuroendokrinen Tumorerkrankungen sowie bei Patienten mit chronischer Pankreatitis¹. Mit den Fortschritten in Bezug auf die präoperative Diagnostik, dem perioperativen Management und dem standardisierten chirurgischen Vorgehen können heutzutage auch erweiterte Pankreasresektionen technisch sicher durchgeführt werden^{2,3}. Der Fortschritt in der Pankreaschirurgie kommt dabei aber nicht nur in einer Verbesserung der chirurgischen Technik und postoperativen Ergebnisse zum Ausdruck. So ist die Pankreaschirurgie heutzutage eingebettet in ein interdisziplinäres Behandlungskonzept, als dessen Ergebnis auch der Gesamtbehandlungserfolg in Form des Krankheitsrezidiv-freien- (DSF) und Gesamtüberlebens (OS) deutlich verbessert werden konnte. Besonders gut darstellbar ist diese Entwicklung bei der Behandlung des Pankreasadenokarzinoms. Oettle et al. zeigten bereits 2007 die Vorteile einer adjuvanten Gemcitabin-basierten Chemotherapie in Bezug auf das DSF und OS im Vergleich zur reinen Verlaufsbeobachtung nach Pankreasresektion bei duktalem Adenokarzinom des Pankreas^{4,5}. Neoptolemus et al. berichteten analog über ein verbessertes Gesamtüberleben nach chirurgischer Resektion und adjuvanter Nachbehandlung mittels 5-FU/Leukovorin im Vergleich zur rein chirurgischen Therapie. Auch wurde im Rahmen der Studie die adjuvante Therapie mit 5-FU/Leukovorin versus Gemcitabin verglichen, wobei sich keine Unterschiede im medianen Gesamtüberleben aufzeigen ließen⁶. Neben der adjuvanten Chemotherapie spielt die neoadjuvante Vorbehandlung beim Pankreasadenokarzinom - insbesondere bei den sog. borderline-resektablen Tumoren zunehmend eine wichtige Rolle im interdisziplinären Behandlungskonzept⁷⁻⁹. Als Vorteil der neoadjuvanten Therapie werden sowohl eine höhere Rate an R0-Resektionen, als auch ein verlängertes Langzeitüberleben im Vergleich zu primär resezierten Patienten berichtet^{10,11}. Entgegen früherer Annahmen konnten mehrere Studien zudem zeigen, dass eine neoadjuvante Chemotherapie nicht mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen einhergeht^{12,13}. Als weiterer ganz wesentlicher Vorteil der neoadjuvanten Therapie gilt die „biologische präoperative Patientenselektion“ in Bezug auf das Ansprechen auf die neoadjuvante Vorbehandlung insbesondere bei lokal fortgeschrittenem Pankreastumor¹⁴.

Die interdisziplinäre Behandlung beginnt aber bereits vor der chirurgischen bzw. onkologischen Therapie. Mittels moderner radiologischer und endoskopischer Diagnostik kann sowohl die Tumordiagnose als auch die lokale Tumorausbreitung vor dem Behandlungsbeginn zunehmend exakter bestimmt werden. So sind beim Pankreasadenokarzinom heute sog. borderline-Kriterien

definiert, anhand derer die Therapieentscheidung zur neoadjuvanten Chemotherapie bzw. primären Operation interdisziplinär festgelegt werden kann¹⁵⁻¹⁷.

Aber auch über die Behandlung des Pankreasadenokarzinoms hinaus, sind interdisziplinäre Behandlungsansätze heutzutage essentiell. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass zum Beispiel zystische Pankreasraumforderungen als Zufallsbefund in bis zu 33 % aller durchgeführten abdominalen MRT- und 11 % aller CT-Untersuchungen vorliegen¹⁸. In vielen Fällen erlauben die modernen Möglichkeiten der interdisziplinären Diagnostik eine exakte Differenzierung der verschiedenen Subtypen von zystischen oder soliden Raumforderungen, auf deren Basis auf eine primär operative Therapie zur Diagnosesicherung und Behandlung häufig verzichtet werden kann^{19,20}. Bei Vorliegen einer Intraduktal Papillär Muzinösen Neoplasie (IPMN) sind die Kriterien zur chirurgischen Therapie dahingegen seit 2012 anhand der sog. Sendai-Kriterien definiert²⁰.

Auch die moderne Behandlung der chronischen Pankreatitis basiert auf einem interdisziplinären Behandlungsansatz aus endoskopischer und häufig im Verlauf operativer Therapie. Während bis vor einigen Jahren noch der Ansatz galt, Patienten mit chronischer Pankreatitis möglichst langfristig konservativ mittels endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) und Stenteinlagen zu behandeln, konnten zuletzt Vorteile einer frühzeitigen chirurgischen Therapie in Form eines verbesserten Gesamt-Behandlungserfolges, also weniger Schmerzen und Krankenhauswiederaufnahmen und einem erniedrigten Risiko für eine Karzinomentstehung aufgezeigt werden²¹⁻²³.

Trotz aller Vorteile in den interdisziplinären Behandlungsmöglichkeiten verbleiben die Qualität und Ergebnisse der chirurgischen Therapie aber ein wesentlicher Pfeiler des Gesamtbehandlungserfolges. Als Ausdruck der Fortschritte in der Pankreaschirurgie konnten die postoperativen Mortalitätsraten nach Pankreasresektionen von etwa 20 % in den 1970er Jahren auf heute unter 3 - 5 % an spezialisierten Zentren reduziert werden²⁴⁻²⁶. Dennoch besteht insbesondere im Vergleich zu anderen viszeralchirurgischen Eingriffen ein weiter deutlich erhöhtes operatives Risiko. Gerade die postoperative Morbidität nach Pankreasresektionen ist unverändert hoch und wird auch in aktuellen Studien noch mit bis zu 59 % angegeben^{27,28}. Insbesondere postoperative Pankreasfisteln (POPF) und postoperative Blutungen (PPH) stellen bis heute die Hauptkomplikationen nach Pankreasresektionen dar. Beide sind seit 2005 anhand der International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) bzw. seit 2007 anhand der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) klassifiziert^{29,30}. Klinisch relevante POPF Grad B und C treten auch heute noch in bis zu 21 % nach Pankreaskopfresektionen und bis zu 36 % nach Pankreasschwanzresektionen auf^{31,32}. Postoperative Blutungen treten dahingegen in bis zu 8 % der Fälle auf, häufig in Kombination mit bzw. als Folge einer POPF³³. Gerade POPF und PPH haben damit einen wesentlichen Einfluss auf den postoperativen klinischen und auch ökonomischen Behandlungsverlauf. Kamphues et al. konnten zeigen, dass postoperative Komplikationen einen unmittelbar negativen Einfluss auf das

Gesamtüberleben nach kurativ intendierter Resektion beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas haben³⁴.

Die verbesserten Möglichkeiten der präoperativen Diagnostik und des perioperativen Managements gehen mit einem stetigen Anstieg an jährlich durchgeführten Pankreasresektionen einher. Für das Jahr 2030 wird das Pankreasadenokarzinom als die zweithäufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache in den USA vorhergesagt³⁵. Eine stetige Analyse und Optimierung möglicher Parameter zur Verbesserung der chirurgischen Ergebnisse in der Pankreaschirurgie ist daher essentiell, um Patienten ein möglichst aussichtsreiches interdisziplinäres Gesamt-Behandlungskonzept zu ermöglichen.

1.2. Technische Standards und Kontroversen in der Pankreaschirurgie

Die erste erfolgreiche Pankreaskopfresektion wurde 1909 durch Walter Kausch in Berlin durchgeführt. Die Operationstechnik wurde im Verlauf des 20. Jahrhunderts wesentlich durch Allen Oldfather Whipple und Transverso/Longmire weiterentwickelt³⁶⁻³⁸. Ein noch nicht gelöstes Problem der Pankreaschirurgie ist die technisch sichere Versorgung des Restpankreas unter Vermeidung einer klinisch relevanten Pankreasfistel bzw. Anastomoseninsuffizienz. Bis auf weiteres konnte bis heute noch kein Verfahren zur Rekonstruktion des Restpankreas nach Resektion etabliert werden, welches derartige Komplikation völlig ausschließt. Als Rekonstruktionstechniken der pankreatoenteralen Anastomose im Rahmen der Pankreaskopfresektion sind heutzutage sowohl die Pancreaticojejunostomie, als auch die Pancreaticogastrostomie etabliert³⁹⁻⁴¹. Als Vorteile der Pancreaticogastrostomie im Vergleich zur Pancreaticojejunostomie gelten die endoskopische Erreichbarkeit der Anastomose, die enge anatomische Lagebeziehung des Pankreas zum Magen und auch die Neutralisation des alkalischen Pankreassekretes durch das saure Milieu im Magen. In mehreren randomisierten Studien konnten aber keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die postoperativen Ergebnisse im Vergleich beider Anastomosentechniken gezeigt werden^{31,39,40}.

Auch bei der Pankreaslinksresektion wird das optimale Verfahren der Pankreasversorgung bis heute kontrovers diskutiert. Verschiedene Dissektions- und Verschlussverfahren wie beispielsweise der Verschluss mittels Klammernahtgerät (Staplerschluß), Handnaht, Verschluss mit Hilfe eines Ligamentum Falciforme Patch oder eine sog. Resektion in Fischmaulkonfiguration mit konsekutiver Versiegelung des Pankreasrestes mittels bovinem Serumalbumin haben sich in den letzten 10 Jahren etabliert. Es konnte jedoch bisher kein Goldstandard etabliert werden⁴²⁻⁴⁶. In der klinischen Praxis hat sich der Staplerschluß etabliert, wobei Kawai et al. zeigen konnten, dass der Staplerschluß ab einer Pankreas-Gewebstiefe von > 12 mm mit einer erhöhten POPF Rate einhergeht⁴⁷.

Im Gegensatz zur Pankreaskopf- und Pankreasschwanzresektion liegen zur totalen Pankreatektomie nur wenigen Studien vor. Generell zeigt sich aber eine im Vergleich zur Pankreaskopf- und Pankreasschwanzresektion höhere postoperative Morbidität sowie Mortalität⁴⁸. In einer deutschlandweiten Analyse von Krankenkassen-Daten aus den Jahren 2009 bis 2013 konnten

Nimptsch et al. nach totaler Pankreatektomie eine Mortalität von 22,9 % aufzeigen⁴⁹. Auch wenn in dieser Studie auch die sog. sekundären Rescue-Pankreatektomien miteingeschlossen sind, liegen diese Ergebnisse deutlich höher, als die entsprechenden Ergebnisse von Studien größerer Zentren.

Neben chirurgisch technischen Fortschritten zur Reduktion der postoperativen Morbidität und Mortalität ist die Verbesserung der chirurgischen Radikalität und damit des chirurgisch-onkologischen Ergebnisses von zentraler Bedeutung. Insbesondere histopathologische Parameter wie der circumferentielle Resektionsrand, der Lymphknotenstatus oder die Tumordinvasion in Perineuralscheiden gelten nach wie vor als signifikante prognostische Parameter^{2,50}. Neben den etablierten histopathologischen Parametern konnten in den letzten Jahren im Rahmen translationaler Forschungsprojekte biologische Marker als prognostisch relevante Parameter wie z.B. die SPARC und α -SMA Expression oder der DNA-Ploidie Index identifiziert werden⁵¹⁻⁵³.

Ein erhöhtes Risiko für eine lokale Tumordinfiltration besteht insbesondere im Bereich der mesentericoportalen Achse⁵⁴. Zur Verbesserung der chirurgischen Radikalität gelten daher auch erweiterte Pankreasresektionen mit simultaner Gefäßresektionen heutzutage als technisch sicher durchführbar^{55,56}. Ravikumar et al. sowie Elberm et al. konnten dabei keine Unterschiede in Bezug auf die postoperative Mortalität und das Langzeitüberleben von Patienten mit Pankreasresektionen mit oder ohne simultane Pfortaderresektion (PVR) zeigen^{55,56}. Anhand der internationalen Konsensus Empfehlungen sowohl der American Hepatopancreatobiliary Association (AHPBA) als auch der ISGPS wird daher empfohlen, dass eine isolierte Venenbeteiligung keine Kontraindikation zur Pankreasresektion darstellt^{16,57}.

Im Gegensatz zu den belegten Vorteilen einer simultanen PVR gelten simultane arterielle Resektionen dahingegen aufgrund des erhöhten operativen Risikos und der verschlechterten Langzeitergebnisse bis heute weiter als kontraindiziert¹⁶. Kontrovers diskutiert wird weiterhin ein möglicher Vorteil von erweiterten Pankreasresektionen mit simultaner Multiviszeral- und/oder Leberresektion. Malinka et al. konnten zeigen, dass Pankreasschwanzresektionen mit simultaner Multiviszeralresektion technisch sicher durchgeführt werden können⁵⁸. Der prognostische Einfluss einer simultanen Leberresektion ist dahingegen bis heute nicht eindeutig belegt. Simultane Leberresektionen gelten zwar als technisch sicher durchführbar, gehen aber dennoch mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und einem reduzierten OS einher⁵⁹⁻⁶². Neben der simultanen Leberresektion wurde auch die Möglichkeit einer metachronen Resektion von Lebermetastasen untersucht. Dabei zeigte sich analog zu anderen Tumorentitäten ein verbessertes OS bei der metachronen im Vergleich zur synchronen Lebermetastasenresektion beim Pankreasadenokarzinom^{63,64}. Insbesondere im Kontext moderner neoadjuvanter Therapien liegen aber bis heute keine klaren Empfehlungen zum Verfahren bei lokal resektablen Pankreastumoren und stabiler Metastasierung unter Chemotherapie vor.

Ein weiterer multimodaler Therapieansatz zur Verbesserung der chirurgischen Radikalität beim lokal fortgeschrittenen Pankreasadenokarzinom wird bei der Operation nach Appleby verwirklicht. Bei

lokal fortgeschrittenem Pankreaskorpuskarzinom mit lokaler Infiltration des Truncus Coeliacus werden mittels präoperativer superselektiver Embolisation der Abgänge des Truncus coeliacus sog. duodenopankreatische Kollateralen konditioniert und eine arterielle Leberperfusion über die A. gastroduodenalis etabliert. Im Intervall folgt dann die subtotale Pankreaslinksresektionen en-bloc mit Resektion des Truncus Coeliacus. Durch dieses Vorgehen sind gute Ergebnisse sowohl in Bezug auf die chirurgische Sicherheit, als auch in Bezug auf die Radikalität zu erzielen ⁶⁵⁻⁶⁷.

Weitere chirurgisch-technische Modifikationen über die traditionelle Pankreaskopf-, Pankreasschwanzresektion und totale Pankreatektomie hinaus sind vor allem bei der Behandlung der chronischen Pankreatitis etabliert. Insbesondere aufgrund von konservativ nicht mehr beherrschbaren Schmerzsyndromen bedürfen zwischen 40 % und 75 % aller Patienten mit einer chronischen Pankreatitis im Verlauf einer operativen Therapie ^{68,69}. Als Alternative zur klassisch durchgeführten Pankreaskopfresektion beschrieben Beger et al. 1980 erstmals eine weniger invasive, duodenumerhaltende subtotale Pankreaskopfresektion auf Höhe der mesenterikoportalen Achse ⁷⁰.

Frey und Smith modifizierten diese Technik dann noch einmal in Form einer kombinierten lokalen Pankreaskopfausschälung ohne Parenchymdissektion mit Anlage einer latero-lateralen Pankreaticojejunostomie ⁷¹. In einer aktuellen Metaanalyse zeigten sich nach Durchführung einer Operation nach Frey bessere Ergebnisse in Bezug auf die Operationszeit, die postoperative Morbidität und Mortalität, die Krankenhausverweildauer und insbesondere auch in Bezug auf die postoperative Lebensqualität und Schmerzfreiheit im Vergleich zur klassischen Pankreaskopfresektion ⁷². Zu Bedenken ist aber gerade bei den drainierenden Operations-Techniken, die erhöhte inzidentelle Karzinom-Sequenz bei langjähriger chronischer Pankreatitis, die von Malinka et al. zuletzt in einer binationalen Analyse mit 7,1 % angegeben wurde ⁷³.

1.3. Postoperatives Komplikations-Management und Risikofaktoren

Die Pankreaschirurgie gilt bis heute als hoch komplex mit einem bis auf weiteres hohen Risiko für postoperative Komplikationen und verhältnismäßig hoher Mortalität. Insbesondere die POPF verbleibt bis heute die Hauptkomplikation nach Pankreasresektionen mit einer Inzidenz von bis zu 21 % nach Pankreaskopf- und 36 % nach Pankreasschwanzresektionen ^{31,32}. Anhand der aktuellen ISGPF-Definition werden je nach klinischem Verlauf die POPF Grade A bis C unterschieden, wobei insbesondere die klinisch relevanten POPF Grad B und C mit einem erhöhten Risiko für intraabdominelle Abszesse, Nachblutungen, einer verlängerten postoperativen stationären Behandlungsdauer und erhöhten postoperativen Mortalität einhergehen ^{29,74,75}. Als Hauptrisikofaktoren für eine POPF gelten vor allem ein weiches Pankreasgewebe, der Pankreasgangdurchmesser und die chirurgische Technik ^{76,77}. Die Behandlung einer POPF ist mitunter langwierig und erfordert ein interdisziplinäres Behandlungsregime. Als primärer Behandlungsansatz erfolgt dabei in aller Regel beim klinisch stabilen Patienten eine kontinuierliche lokale Spültherapie

über eine bereits primär intraoperativ eingebrachte bzw. im Verlauf CT-gesteuert platzierte Spüldrainage. Alternativ und / oder zusätzlich kann auch mittels endoskopisch eingebrachter transgastraler Drainage eine erfolgreiche POPF-Behandlung erreicht werden ^{78,79}. De Carlis et al. empfehlen dahingegen eine frühzeitige operative Therapie bei POPF Grad C zur Vermeidung von Sekundärkomplikationen ⁸⁰. Neben der Spültherapie gibt es zusätzlich die Möglichkeit einer simultanen Pasireotid (Signifor) Therapie – einem Wirkstoff aus der Gruppe der Somatostatin-Analoga - womit eine Reduktion der Rate an POPF bei gleichzeitig erhaltender Kosteneffektivität erreicht werden konnte ^{81,82}.

Als weiterer Ansatz zur Reduktion von klinisch relevanten POPF wurde ein Verzicht auf das primäre Einbringen von intraabdominellen Drainagen in der Pankreaschirurgie diskutiert ⁸³. Bei klinischem Verdacht auf eine POPF wird dann sekundär eine Drainage eingebracht. Es zeigte sich bei diesem Ansatz zwar eine insgesamt erniedrigte Rate an POPF, gleichzeitig kam es in Einzelfällen aber zu schwerwiegenden klinischen Verläufe, möglicherweise als Ausdruck einer zu verzögert begonnenen POPF Therapie ^{83,84}.

Eine weitere gravierende Komplikation stellt die PPH (Postpancreatectomy hemorrhage) dar, die analog anhand der ISGPS Definition je nach klinischem Verlauf in die Grade A bis C eingeteilt wird ³⁰. Die Inzidenz von PPHs nach Pankreasresektionen wird in größeren Studien mit bis zu 8 % angegeben ³³. Als Therapie-Algorithmus sollte bei klinisch stabilem Patienten zunächst eine Computertomographie(CT)-Angiographie zur Blutungslokalisation mit Evaluation einer möglichst radiologisch interventionellen Blutstillung erfolgen. Auch sollte bei entsprechendem klinischen Verdacht auch eine primäre endoskopische Untersuchung evaluiert werden ³³. Eine unmittelbare primäre Operation sollte nur bei klinisch instabilem Patienten und als Ultima Ratio durchgeführt werden. Revisionsoperationen generell gelten als negativ prognostischer Marker in Bezug auf die postoperative Mortalität und das OS nach Pankreasresektionen insbesondere bei onkologischer Grunddiagnose ⁵⁶.

Ein weiterer wesentlicher Qualitätsindikator in der Pankreaschirurgie stellt heutzutage die postoperative Krankenhausverweildauer dar, wobei aufgrund der nationalen Unterschiede die international vorliegenden Daten nur eingeschränkt vergleichbar sind. In den USA liegt die postoperative Krankenhausverweildauer im Vergleich zum europäischen Raum in der Regel deutlich niedriger ⁸⁵. Im Rahmen der einheitlichen Bestrebungen zur Verkürzung der postoperativen Krankenhausverweildauer stellen außerdem die stationären Wiederaufnahmeraten einen weiteren wesentlichen Qualitäts-Indikator dar. Häufige Gründe für eine stationäre Wiederaufnahme sind eine späte POPF, intraabdominelle Abszesse und / oder Wundinfekte ⁸⁶.

Die Krankenhausverweildauer und auch die stationäre Wiederaufnahmerate sind aber nicht nur in Bezug auf den klinischen Patientenverlauf relevant. Im Kontext des stetig steigenden Kostendruckes korrelieren beide Parameter zusätzlich mit einer Erhöhung der Gesamtbehandlungskosten. Generell gilt, dass das Ausmaß und die Dauer der postoperativen stationären Behandlung und nicht die

Operation den Großteil der Gesamtbehandlungskosten in der Pankreaschirurgie ausmachen ⁸⁷. Pratt et al. konnten entsprechend zeigen, dass die Gesamtbehandlungskosten bei Vorliegen einer POPF Grad B um 33 % bei POPF Grad C um das 6-fache ansteigen ⁷⁴. In einer Studie von Santema et al. führten postoperative Komplikationen nach Pankreasresektionen zu einer Verdoppelung der Gesamtbehandlungskosten ⁸⁸. Wie hoch genau die Behandlungskosten bei Auftreten von postoperativen Komplikationen liegen, ist bis auf Weiteres allerdings nur eingeschränkt abzuschätzen. Die Mehrzahl der Studien zu postoperativen Ergebnissen in der Pankreaschirurgie beleuchten sog. „high-volume“ Zentren, so dass diese Ergebnisse nicht die Realität der Regelversorgung darstellen. Die klinische Erfahrung des interdisziplinären Behandlungsteams eines Zentrums ist einer der wesentlichsten Parameter in Bezug auf das operative Risiko und auch den Langzeitverlauf nach Pankreasoperationen. Krautz et al. konnten in einer aktuellen Untersuchung den Einfluss des sog. „hospital-volumes“ auf den weiteren Behandlungsverlauf eindrücklich aufzeigen ⁸⁹. So war die postoperative Mortalität insbesondere bei Auftreten von Komplikationen an den „low-volume“ Krankenhäusern deutlich höher. Diese implizierte „failure-to-rescue“ bei Auftreten von Komplikationen belegt eindrücklich die Notwendigkeit einer modernen und jederzeit verfügbaren radiologischen, endoskopischen und chirurgischen Expertise, wie es die Logistik eines „high-volume“ Zentrums am ehesten gewährleisten kann. Zusätzlich zu einer reduzierten postoperativen Morbidität und Mortalität konnten an „high-volume“ Zentren auch verbesserte Ergebnisse in Bezug auf das OS aufgezeigt werden, möglicherweise als Ausdruck einer zusätzlich verbesserten chirurgischen Radikalität in einem ausgewiesenen Pankreaszentrum ^{86,90}.

Ein adäquates Komplikationsmanagement ist aber auch über den unmittelbar postoperativen Verlauf hinaus relevant. Gerade bei onkologischen Pankreasresektionen ist sowohl der Beginn, als auch das komplette Absolvieren der postoperativen adjuvanten Chemotherapie ein prognostisch relevanter Parameter ⁹¹. Kamphues et al. konnten zeigen, dass postoperative Komplikationen mit einem reduzierten OS einhergehen, am ehesten bedingt durch einen verzögerten Beginn oder Abbruch der adjuvanten Chemotherapie ³⁴. Festzuhalten bleibt daher, dass die Qualität der Pankreaschirurgie und damit der postoperativen Ergebnisse einen wesentlichen Einfluss auf den postoperativen Behandlungsverlauf und damit auch auf den Gesamtbehandlungserfolg hat. Die steigenden Anzahlen an jährlich durchgeführten Pankreasresektionen bei zusätzlich stetig erweiterten Indikationen erfordern eine klare Analyse von Risikofaktoren für postoperative Komplikationen und deren klinisches und auch ökonomisches Management. Das Komplikations-Management beginnt heute bereits präoperativ mit einer richtigen Patienten-Selektion, erfordert aber im weiteren peri- und postoperativen klinischen Verlauf vor allen Dingen die interdisziplinäre Logistik und Erfahrung eines „high-volume“ Zentrums.

1.4. Zielsetzungen

Bezüglich der hier aufgeführten Zusammenhänge wurden zum Zeitpunkt der klinisch- wissenschaftlichen Arbeit folgende Fragestellungen untersucht:

1. Die Analyse des Stellenwertes einer pankreatoenteralen Anastomose nach Pankreasschwanzresektion im Vergleich zum Standard Handnaht- bzw- Staplerverschluss
2. Die Untersuchung eines möglichen Überlebensvorteils einer Routine-Pfortaderresektion beim Pankreasadenokarzinom.
3. Der Einfluss einer simultanen Pankreas- und Leberresektion bei inzidentellen, okkulten Lebermetastasen eines Pankreasadenokarzinoms auf den postoperativen Verlauf und das Langzeitüberleben.
4. Der Einfluss einer zytoreduktiven Pankreasresektion auf den Langzeitverlauf der Gemcitabin-basierten Chemotherapie beim Pankreasadenokarzinom.
5. Stärken, Schwächen, Möglichkeiten und Herausforderungen der zentralisierten Pankreaschirurgie anhand einer Analyse von 3.000 konsekutiven Pankreasresektionen

2. Eigene Arbeiten

2.1. Pankreatoenterale Anastomose oder Direktverschluss des Pankreasrestes nach Pankreaslinksresektion

Klein F, Glanemann M, Faber W, Gül S, Neuhaus P, Bahra M. Pancreatoenteral anastomosis or direct closure of the pancreatic remnant after a distal pancreatectomy: a single-centre experience. *HPB (Oxford)*. 2012 Dec;14(12):798-804.

Postoperative Pankreasfisteln stellen bis heute eine große Herausforderung im postoperativen Management nach Pankreasschwanzresektion dar, wobei insbesondere das chirurgisch-technische Verfahren mit dem Pankreasrest bis heute kontrovers diskutiert wird. Trotz einer Vielzahl an beschriebenen chirurgischen Techniken konnte die Inzidenz der postoperativen Pankreasfisteln bis heute nicht signifikant gesenkt werden. In einer retrospektiven Analyse untersuchten wir daher den Stellenwert der pankreatoenteralen Anastomose im Vergleich zum Blindverschluss des Pankreasrestes in Bezug auf die postoperative Morbidität und Mortalität. Dazu wurden 198 Patienten, bei denen zwischen 2002 und 2010 an unserer Klinik eine Pankreasschwanzresektion durchgeführt wurde, in Bezug auf die postoperativen Ergebnisse und mögliche relevante Risikofaktoren untersucht. Bei 151 Patienten (76,3%) erfolgte ein Blindverschluss des Pankreasrestes, bei 47 Patienten wurde eine pankreatoenterale Anastomose entweder als Pancreaticojejunostomie oder als Pancreaticogastrostomie angelegt. Die Inzidenz der postoperativen Pankreasfisteln war nach Blindverschluss des Pankreasrestes signifikant höher als nach pankreatoenteraler Anastomose (21,9% vs. 10,6%). Postoperative Nachblutungen traten dagegen signifikant höher nach pankreatoenteraler Anastomose (10,6%) als nach Blindverschluss (7,3%) auf. Nach Blindverschluss des Pankreasrestes kam es im Vergleich zudem signifikant häufiger zum Auftreten von postoperativen Komplikationen > Clavien III. (25,8% vs. 17%). Bei der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Operationszeit, der Rate an Revisionsoperationen sowie der perioperativen Mortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Anlage einer pankreatoenteralen Anastomose nach Pankreasschwanzresektion mit einer möglichen Reduktion von postoperativen Pankreasfisteln einhergeht. Im Vergleich zu klassischem Blindverschluss des Pankreasrestes ist die chirurgische Durchführbarkeit der pankreatoenteralen Anastomose allerdings als technisch komplexer anzusehen und geht zudem mit einem erhöhten Risiko einer postoperativen Nachblutung einher. Die Anlage einer pankreatoenteralen Anastomose sollte daher nur bei individuell ausgewählten Patienten als Alternative zum klassischen Blindverschluss in Betracht gezogen werden.

ORIGINAL ARTICLE

Pancreatoenteral anastomosis or direct closure of the pancreatic remnant after a distal pancreatectomy: a single-centre experience

Fritz Klein, Matthias Glanemann, Wladimir Faber, Safak Gül, Peter Neuhaus & Marcus Bahra

Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, Charité Campus Virchow, Universitätsmedizin Berlin, Germany

Abstract

Background: A major complication of a distal pancreatectomy (DP) is the formation of a post-operative pancreatic fistula (POPF). In spite of the utilization of numerous surgical techniques no consensus on an appropriate technique for closure of the pancreatic remnant after DP has been established yet. The aim of this study was to analyse the impact of pancreatoenteral anastomosis (PE) vs. direct closure (DC) of the pancreatic remnant on POPF.

Methods: A total of 198 consecutive patients who underwent a distal pancreatectomy between 2002 and 2010 at our institution were retrospectively analysed for post-operative morbidity and mortality.

Results: One hundred and fifty-one patients (76.3%) received DC whereas PE was performed in 47 patients (23.7%). The incidence of POPF was higher in the DC group (22% vs. 11%), whereas the rate of post-operative haemorrhage was higher in the PE group (11% vs. 7%). However, these differences were not significant. Additionally, there were no significant differences in overall post-operative morbidity and mortality between the groups.

Conclusions: The performance of PE instead of DC may be considered as a safe alternative in individual patients, but it does not significantly lead to a general improvement in post-operative outcome after DP. An interdisciplinary collaboration in the prevention and treatment of POPF therefore remains essential.

Received 29 February 2012; accepted 23 June 2012

Correspondence

Fritz Klein, Department of General, Visceral, and Transplantation Surgery, Charité – Campus Virchow, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Tel: +49 30 450 652 033. Fax: +49 30 450 552900. E-mail: fritz.klein@charite.de

Introduction

A distal pancreatectomy (DP) was first performed by Billroth in 1884 and is defined as the resection of pancreatic parenchyma to the left side of the superior mesenteric vein.¹ Current indications for DP include malignant and benign lesions of the pancreas corpus and tail as well as chronic pancreatitis and trauma.^{2,3} Distal carcinomas typically show a late onset of clinical symptoms and therefore are often large and unresectable at presentation.^{4,5} Hence DP is performed less frequently than resections of the pancreas head region. Recent advances in operative technique and peri-operative management have reduced the mortality rate, which is reported to be less than 3% after pancreatic resections.^{6,7} However, operation-associated morbidity after DP still remains high and

ranges from 10% to 40% as well in high volume centres.^{6,8} Post-operative pancreatic fistula formation (POPF) as the most common and clinically relevant complication is associated with local and general problems such as the formation of intra-abdominal abscesses, delayed gastric emptying, post-pancreatectomy haemorrhage and sepsis.⁷ Patient age, duct obstruction, trauma and the texture of the pancreas tissue have been identified as potential risk factors for POPE.⁹ Additionally, surgical techniques are considered as a major risk factor, and therefore, numerous modifications have been described in an attempt to optimize the procedure on the pancreatic remnant. These techniques include hand-sewn sutures or stapled closure (or a combination of both), ultrasonic dissection, pancreatoenteral anastomosis, application of meshes and sealing by use of fibrin glue.^{10–15} The two most established techniques, hand-sewn sutures and stapled closure, were recently compared in a randomized, controlled, multicentre study.¹⁶ No benefit of performing stapled closure instead of hand-sewn sutures could be

This study was presented at the EHPBA 2011 meeting in Cape Town, South Africa, during E-AHPBA Poster Session (P0032P) and recommended for publication by the moderators Dr R. Charnley and Dr S. Shrikhande.

demonstrated, and a total POPF incidence of 30% was found.¹⁶ Other studies have reported particularly divergent results regarding the closure technique, with an incidence of POPF between 32% and 60%.^{17,18} Another technique, the performance of a PE as pancreatojejunostomy (PJ) or pancreatogastrostomy (PG), has become more common recently, especially in patients with an underlying 'hard' tissue remnant as in chronic pancreatitis. However, this technique has only been investigated in small sample studies, and no benefit could be demonstrated in comparison to direct closure (DC).¹²⁻¹⁴ The aim of this present study was to compare the significance of a PE vs. DC of the pancreatic stump at a high-volume tertiary care centre, with the main focus on post-operative morbidity and mortality.

Patients and methods

Study design

A retrospective analysis of 198 consecutive patients who underwent a distal pancreatectomy between 1st February 2002 and 1st June 2010, at the Department of General, Visceral and Transplantation Surgery at Charité University Hospitals, Berlin, Campus Virchow was performed. In this study, surgeons were trained and experienced in both performing DC (hand-sewn sutures or stapled closure) or PE (PJ or PG), and the decision on the type of proceeding with the pancreatic remnant was individually determined. Medical records from a prospective database of pancreatic resections were reviewed, and data were documented in a Windows Excel table format. The patients were then divided into two groups depending on the type of procedure performed for the pancreatic remnant (DC vs. PE). The type of DC (hand sutures vs. stapling) and the location of the PE (pancreatojejunostomy vs. pancreatogastrostomy) were documented, and patient data were reviewed for selected pre-operative and operative data as well as for postoperative morbidity and mortality.

Surgical technique

A distal pancreatectomy was always performed as open surgery. At laparotomy, hepatic or peritoneal metastases were initially excluded by complete exploration of the stomach. A decision on whether to perform an additional splenectomy was performed by the surgeon taking the underlying disease into account. Access to the omental bursa was established by splitting of the gastrocolic ligament from the left to the right side and preparing the vasa gastroepiploica. After retraction of the stomach and inspection of the pancreas surface were performed, local resectability of the lesion and the extent of the resection (i.e. the need for additional organ resection) were determined based on local findings such as vascular and/or other organ infiltration. If the lesion was resectable, the lower margin of the pancreas was prepared by incision of the retroperitoneum to mobilize, and, if possible, tunnel under, the pancreas. In cases of underlying malignant disease, a standard lymphadenectomy was performed. After preparation of the portal vein, a wooden flute was inserted into the space anterior to the veins and posterior to the corpus of the pancreas. If a splenectomy

was performed as a next step, the splenic artery was sewn over close to the outflow of the celiac trunk using 4-0 Prolene sutures and was peripherally ligated. The pancreas was then cut through the left of the superior mesenteric vein using electrocautery. After separation of the left side of the pancreas from the retroperitoneum under careful preservation of the left adrenal gland and ligation of the lienal vein at the junction of the portal vein, the pancreas and spleen were then removed from the situs. Subsequent closure of the main pancreatic duct of the pancreatic remnant was achieved by a stitch ligation using 4-0 Prolene sutures. A DC of the pancreas remnant was either performed using hand sutures with 4-0 Prolene sutures placed in the form of 'U' shapes or using a linear stapling device (Ethicon TL 60 1.0–2.5 mm, Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Germany) armed with a 60-mm magazine. In case of a pancreatoenteral anastomosis, either a pancreatojejunostomy or a pancreatogastrostomy was performed using mattress sutures placed in a 'U' shape combined with two corner sutures. Every patient received at least one intra-abdominal drain (Degania Silicone Europe GmbH, Regensburg, Germany) to measure post-operative lipase/amylase levels and drain output. Pancreatic tissue texture was assessed intra-operatively by the operating surgeon and was considered as either 'soft' or 'hard'.

Standard post-operative care

All patients were monitored for at least one day at our surgical intensive care unit. Amylase and/or lipase levels were monitored daily in the serum and in the intra-operatively placed abdominal drains on the first and fourth post-operative day. Routine peri-operative antibiotics [Cefuroxime 1 g intravenously (i.v.) and Metronidazole 500 mg i.v.] were given. Subcutaneous somatostatin therapy (100 µg) was routinely administered three times daily in the post-operative course. In the absence of signs of a pancreatic fistula, oral food intake was begun depending on the clinical presentation and tolerance.

The diagnosis of a POPF was based on the definition of the International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF).¹⁹ According to the ISGPF definitions Grades A, B, and C fistulae were considered as POPE. However, the levels of amylase in the intra-operatively placed drains were not available for all subjects in our database. The lipase levels in the drains were always measured. We therefore slightly modified the ISGPF definitions and used amylase or lipase levels in the drains to define the existence of a POPE.

Post-pancreatectomy haemorrhage (PPH) was also defined based on the ISGPF definitions.²⁰ In addition to the clinical presentation, the diagnosis of a dehiscence of the pancreatoenteric anastomosis was based on radiological and/or operative confirmation.

Statistical analysis

For the statistical analysis, PASW Statistics 19 (SPSS Software, IBM Company, Chicago, IL, USA) was used. For continuous vari-

ables, the median was reported with the range. Analysis of specific-risk factors was performed using *t*-tests or the Mann-Whitney *U*-test. Categorical variables were described using frequencies and percentages. For categorical variables, chi-square tests were used. A *P*-value <0.05 was defined as significant.

Results

Patient baseline data

Between 1st February 2002 and 1st June 2010, a total of 198 consecutive distal pancreatectomies were performed at the Department of General, Visceral and Transplantation Surgery at Charité University Hospitals, Berlin, Campus Virchow. Of these, in 151 patients (76%), a DC of the pancreas remnant was performed, whereas in 47 patients (24%), a PE was performed. There were 108 males (55%) and 90 females (45%), with a median age of 61 years (range, 17–88). The indication for distal pancreatectomy was pancreatic adenocarcinoma in 114 patients (58%), chronic pancreatitis in 16 patients (8%), pancreas pseudocyst in 12 patients (6%), metastasis to the pancreas in 7 patients (4%), gastric carcinoma in 16 patients (8%), neuroendocrine tumour in 16 patients (8%) and other indications (ganglioneuroma, gastrointestinal stromal tumour, kidney carcinoma, duodenal carcinoma and liposarcoma) in 17 patients (9%). Patients with chronic pancreatitis underwent operations for intractable pain. As an additional surgical procedure, a splenectomy was performed in 173 patients (84%), liver resection in 15 patients (8%), partial or total gastrectomy in 45 patients (23%) and oesophageal resection in 4 patients (2%) (Table 1).

Direct closure of the pancreas remnant vs. pancreatoenteral anastomosis

The median operation time was 230 min when performing a DC of the pancreas remnant using either hand sutures or a stapling device vs. 227 min when performing a PE either as PG or PJ. In the DC group pancreas tissue texture was found to be 'soft' in 103 patients (68%), 'hard' in 32 patients (21%) and not assessed in 16 patients (11%). In the PE group, pancreas tissue texture was documented as 'soft' in 20 patients (43%), 'hard' in 21 patients (45%) and not assessed in 6 patients (13%). The incidence of major post-operative morbidity after DC of the pancreas remnant was 26% (39/151) in comparison to 19% (9/47) after performing a pancreatoenteral anastomosis. A POPF occurred in 22% (33/151: Grade A 7%, Grade B 7% and Grade C 7%) of the patients after DC vs. 11% (5/47: Grade A 4%, Grade B 4%, Grade C 2%) of the patients after pancreatoenteral anastomosis. The incidence of POPF in patients with an underlying 'soft' pancreas tissue remnant was 23% (24/103) in the DC group vs. 14% (3/21) in the PE group. In patients with an underlying 'hard' pancreas tissue the incidence of POPF was 16% (5/32) in the DC group and 10% in the PE (2/20) group.

The incidence of PPH was 7% (11/151) in the DC group vs. 11% (5/47) in the PE group. The median length of hospital stay was 20 days in the DC group vs. 19 days in the PE group. However,

Table 1 Characteristics of the patients

	Direct closure of pancreas remnant (DC)	Pancreatoenteral anastomosis (PE)
Number of patients	151	47
Median age (range)	62 (17–88)	57 (26–87)
Gender (male)	84 (56%)	24 (51%)
Indication		
Pancreatic carcinoma	95 (63%)	19 (40%)
Chronic pancreatitis	8 (5%)	8 (17%)
Pancreas pseudocyst	7 (5%)	5 (11%)
Metastasis	2 (1%)	5 (11%)
Gastric carcinoma	16 (11%)	0
Neuroendocrine tumour	11 (7%)	5 (11%)
Others	12 (8%)	5 (11%)
Median operation time	230 min	227 min
Additional organ resection		
Splenectomy	129 (85%)	45 (96%)
Partial/total gastrectomy	39 (26%)	6 (13%)
Liver resection	13 (9%)	3 (6%)
Oesophageal resection	4 (3%)	0
Pancreas tissue texture		
Soft	103 (68%)	21 (45%)
Hard	32 (21%)	20 (43%)
Not assessed	16 (11%)	6 (13%)

these differences were not significant. The overall mortality was 4% after DC (6/151) and 2% after PE (1/47). Four patients died as a result of PPH: two patients died because of septic multi-organ-failure and one patient died because of acute cardiac failure. There were no significant differences regarding operative factors or post-operative morbidity and mortality between the two groups (Table 2).

Direct closure of the pancreas remnant: hand sutures vs. stapler device

Hand sutures were used as the closing technique of the pancreas remnant in 136 patients (90%), whereas a stapler device was used for closure in 15 patients (10%). The median operation time was 235 min when performing hand sutures in comparison to 193 min when using a stapler device for pancreatic remnant closure. Major morbidity occurred in 25% (34/136) and POPF in 21% (28/136) of the patients after hand sutures in contrast to an incidence of major morbidity of 40% (6/15) and POPF of 33% (5/15) after stapler device closure. However, these differences were not significant. Additionally, there were no significant differences between the groups in the rates of re-operation (14% vs. 20%), the median length of hospital stay (19 days vs. 28 days) and overall mortality (4% vs. 0%). The incidence of PPHs was significantly

Table 2 Post-operative patient factors and morbidity

	Closure of pancreas remnant (n = 151)	Pancreatoenteral anastomosis (n = 47)	P-value
Median operation time (SD)	230 (\pm 86) min	227 (\pm 71) min	NS
Major morbidity	39 (26%)	9 (19%)	NS
POPF	33 (22%)	5 (11%)	NS
POPF Grade A	11 (7%)	2 (4%)	NS
POPF Grade B	11 (7%)	2 (4%)	NS
POPF Grade C	11 (7%)	1 (2%)	NS
PPH	11 (7%)	5 (11%)	NS
Re-operation	21 (14%)	7 (15%)	NS
Median hospital stay	20 days	20 days	NS
Mortality	6 (4%)	1 (2%)	NS

NS, non-significant (significant if <0.05).

Table 3 Closure of the pancreas remnant: hand sutures vs. stapler

	Hand suture (n = 136)	Stapler (n = 15)	P-value
Median operation time (SD)	235 (\pm 88) min	193 (\pm 53) min	NS
Major morbidity	34 (25%)	6 (40%)	NS
POPF	28 (21%)	5 (33%)	NS
POPF Grade A	10 (7%)	1 (7%)	NS
POPF Grade B	9 (7%)	2 (13%)	NS
POPF Grade C	9 (7%)	2 (13%)	NS
PPH	8 (6%)	3 (20%)	0.05
Re-operation	19 (14%)	3 (20%)	NS
Median hospital stay	19 days	28 days	NS
Mortality	6 (4%)	0	NS

NS, non-significant (significant if <0.05); POPF, post-operative pancreatic fistula formation.

higher ($P=0.05$) when performing a stapler closure (3/15 or 20%) in comparison to hand suture closure of the pancreatic remnant (8/136 or 6%) (Table 3).

Pancreatoenteral anastomosis: pancreatojejunostomy vs. pancreatogastrostomy

A pancreatojejunostomy was performed for PE in 38 patients (81%). Nine patients (19%) received a pancreatogastrostomy. There were no significant differences in the median operation time (231 min vs. 213 min), the incidence of post-operative morbidity (16% vs. 33%), the formation of POPF (11% vs. 11%) or PPH (8% vs. 22%). There were also no significant differences in the rate of relaparotomy (16% vs. 11%) or the median hospital stay (20 days vs. 17 days). However, the overall mortality was

significantly increased ($P=0.04$) when a PG was performed (1/9 or 11%) than when a PJ was performed (0/38) (Table 4).

Risk factors for POPF

According to the ISGPF definitions, POPF Grade A occurred in 13 patients (7%), Grade B in 13 patients (7%) and Grade C in 12 patients (6%). Thus, the total incidence of POPF was 19% (38/198). Individual risk factors identified for POPF were patient's age greater than 65 years, operation time greater than 300 min and an additional organ resection. The performance of a DC or PE did not show a significant impact on POPF.

Discussion

The clinical outcome in pancreatic surgery has improved considerably in the last decades with a consistent reduction of post-operative morbidity and mortality.²¹ However, with a reported incidence of 10% to 40%, POPF remains the most common and clinically relevant complication after DP.^{6,8} POPF is associated with complications such as pancreatic fluid collection, intra-abdominal abscesses, wound infection and sepsis, and therefore also has a significant effect on health care costs and resources.²² Pratt *et al.* emphasized the economic burden of POPF and demonstrated that costs increased in tandem with the severity Grade of POPF.²³ Poor nutritional status (defined as low albumin and/or recent weight loss), advanced patient age, male gender, higher body mass index, duct obstruction and 'soft' pancreatic tissue have been identified as risk factors for POPF.^{7,9,24} In addition, various technical factors including the method of stump closure, concomitant organ resection (i.e. splenectomy), transfusion of erythrocyte concentrates and a longer operation time were shown to correlate with an increased risk for POPF.^{7,8} Surgically, the procedure performed on the pancreatic stump remains the 'Achilles heel' of DP, and therefore, numerous modifications of the operative technique for reducing the occurrence of POPF have been undertaken, although a gold standard has not been established yet. A systematic review by Knaebel *et al.* revealed that the hand-sewn closure and stapler closure were the two most common techniques for DP.¹⁸ Kleef *et al.* observed a significantly increased risk of POPF with stapled closure, whereas other investigators have reported increased POPF rates with sutured closure of the pancreatic remnant.^{7,11,25} To further complicate matters, other studies have shown no differences between the two methods in the post-operative outcome.^{9,10,26}

In this study, the majority of DCs were performed using hand sutures in 136 patients (90%) in comparison to stapler closure in 15 patients (10%). Hand-sewn sutures carry the risk of tearing, especially of the duct sutures, whereas in the case of stapling, if pancreatic sutures are torn out or the tissue tears, small parts of the pancreatic cutting surface are not sealed, and POPF can occur. Additionally, Eguschi *et al.* speculated that 'hard' pancreatic tissue is more likely to be crushed when compressed by a stapler.²⁷

Table 4 Pancreoenteral anastomosis: pancreatogastrostomy vs. pancreatojejunostomy

	Pancreatojejunostomy (n = 38)	Pancreatogastrostomy (n = 9)	P-value
Median operation time (SD)	231 (± 72)min	213 (± 68)min	NS
Major morbidity	6 (16%)	3 (33%)	NS
POPF	4 (11%)	1 (11%)	NS
POPF Grade A	1 (3%)	1 (11%)	NS
POPF Grade B	2 (5%)	0	NS
POPF Grade C	1 (3%)	0	NS
PPH	3 (8%)	2 (22%)	NS
Re-operation	6 (16%)	1 (11%)	NS
Median hospital stay	20 days	17 days	NS
Mortality	0	1 (11%)	0.04

NS, non-significant (significant if <0.05); POPF, post-operative pancreatic fistula formation.

Thus, at this institution hand sutures are considered the standard procedure for DC. Stapler closure was performed in the context of the DISPACT study, a recent randomized, controlled, multicentre study.¹⁶ The results of our study demonstrated no differences between hand and staple sutures for closure of the pancreatic remnant with respect to operation time, the incidence of POPF or post-operative morbidity and thereby reflect the results of the DISPACT study.

In patients with an underlying 'hard' pancreas tissue, the performance of a PE may be a safe option. Additionally, if there is a duct obstruction in the pancreatic head or periampullary region, then the risk of POPF may be reduced when performing a PE. The performance of a PE is limited by the extent of the pancreatic resection because a marginally sized remnant from the right side of the pancreas can only be mobilized enough to perform a PE. In our study, a PE was performed in 20 patients (43%) with an underlying 'hard' pancreas tissue remnant and in 21 patients (45%) with tumours located in the distal pancreatic tail. The type of PE, PJ vs. PG, needs to be evaluated individually. PG allows good endoscopic accessibility of the anastomosis region. However, during DP PG is often limited by the difficult mobilization of the pancreatic head and body remnant and PJ is therefore often more safe and simple to perform. In this study, nine patients (19%) received PG. PJ was performed in 38 patients (81%). No significant differences in postoperative outcome could be demonstrated.

As a conclusion of this study a benefit of performing a PE, whether performed as PJ or PG, instead of a DC of the pancreatic remnant, whether with hand-sewn sutures or a stapler device, could not be demonstrated with regard to operative or post-operative outcome. Other small cohort studies have also failed to confirm a reduced incidence of POPF for PE during a distal pancreatectomy.^{12,14} Owing to the small sample sizes, the non-randomized study designs and inconsistent definitions for POPE, the impact of PE remains hard to interpret. Other authors have also suggested that POPF after a PE could result in potentially more hazardous complications (such as activation of pancreatic

enzymes and bacterial contamination) than POPF after a DC.⁷ As an interdisciplinary approach to reduce the incidence of POPF after DP, Abe *et al.* suggested pre-operative endoscopic pancreatic stenting to prevent pancreatic leakage.²⁸ They reported no POPF but found a 20% incidence of mild to acute pancreatitis after stent placement. As a result of this risk of pre-operative pancreatitis and, therefore, a potential delay in the beginning of surgical treatment options, especially in oncological patients, we do not include pre-operative stenting as a standard procedure at this institution. Oida *et al.* described a potential alternative to pre-operative stenting by inserting transduodenal pancreatic juice drainage during DP in 10 patients and reported no POPF.²⁹ However, their study was limited by the small sample size. Post-operative pancreatic stenting showed good results in the treatment of POPF but has not been established yet as a routinely prophylactic procedure to reduce the POPF rate after DP.³⁰

The results of this study also emphasize that additional organ resection, such as a splenectomy or oesophageal, stomach or liver resection, is associated with an increased rate of POPF as well as post-operative morbidity, in general, after DP. Extended surgery results in more blood loss, longer hospital stay and increased mortality. Additionally, extension of the surgery can lead to compromised healing of the pancreatic remnant as a result of a reduced blood supply of the cut surface; this explains the increased risk for POPF.³¹ Nevertheless, in the presence of an oncological indication for DP, we are often left with no other choice but additional organ resection (i.e. splenectomy, gastrectomy or partial liver resection) in an attempt to optimize the oncological outcome. However, the indication for a splenectomy should be carefully evaluated in underlying benign diseases.

As in other fields of surgery, laparoscopic techniques have also been reported for DP, and laparoscopic DP (LDP) is now considered a safe and effective treatment for benign and borderline malignant tumours of the pancreas.³² In a recent study, Mehta *et al.* reported a significant reduction in blood loss and hospital stay after performing a LDP in comparison to an open DP and

showed no differences in overall morbidity and POPE.³³ However, not all surgeons are qualified for LDP. Furthermore, left-sided pancreas cancers often present in a locally advanced stage by the time of diagnosis, and therefore LDP does not always allow a sufficient regional dissection to perform an oncological effectual resection.

The statistical power of this study is surely limited by the small sample size of patients. Furthermore, the retrospective study design may have lead to a selection bias in how patients were chosen for PE. However, the results of our study demonstrate that both, DC and PE, may safely be performed. POPF remains a major problem after DP although with a major impact on the postoperative course and postoperative outcome in general. The ideal type of procedure with the pancreatic stump, DC vs. PE, can only be individually evaluated and may therefore contribute to some reduction in POPF rate. In spite of further attempts to optimize the surgical technique, emphasis also needs to be placed on a more interdisciplinary approach in pre-operative prevention and post-operative management of POPE.

Addendum

F.K. collected the data and wrote the paper, M.G. collected the data, W.F. collected the data, S.G. collected the data, P.N. designed and performed the research and M.B. designed and performed the research. All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts.

Conflicts of interest

No benefits in any form have been received or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this article.

References

- Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. (1999) Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg* 229:693–698.
- Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. (2001) Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 136:391–398.
- Fabre JM, Houry S, Manderscheid JC, Huguier M, Baumel H. (1996) Surgery for leftsided pancreatic cancer. *Br J Surg* 83:1065–1070.
- Andrén-Sandberg A, Wagner M, Tihanyi T, Löfgren P, Friess H. (1999) Technical aspects of left-sided pancreatic resection for cancer. *Dig Surg* 16:305–312.
- Arnoletti JP, Hoffman JP, Ross EA, Kagan SA, Meropol NJ, Freedman G et al. (2002) Preoperative chemoradiation in the management of adenocarcinoma of the body of the pancreas. *Am Surg* 68:330–336.
- Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. (2003) Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 138:1310–1314.
- Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J et al. (2007) Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg* 245:573–582.
- Fahy BN, Frey CF, Ho HS, Beckett L, Bold RJ. (2002) Morbidity, mortality, and technical factors of distal pancreatectomy. *Am J Surg* 183:237–241.
- Ridolfini MP, Alfieri S, Gourgiotis S, Di Miceli D, Rotondi F, Quero G et al. (2007) Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial? *World J Gastroenterol* 13:5096–5100.
- Sheehan MK, Beck K, Creech S, Pickleman J, Aranha GV. (2002) Distal pancreatectomy: does the method of closure influence fistula formation? *Am Surg* 68:264–267.
- Takeuchi K, Tsuzuki Y, Ando T, Sekihara M, Hara T, Kori T et al. (2003) Distal pancreatectomy: is staple closure beneficial? *ANZ J Surg* 73:922–925.
- Shankar S, Theis B, Russel RC. (1990) Management of the stump of the pancreas after distal pancreatic resection. *Br J Surg* 77:541–544.
- Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, Hori Y, Ueda T, Takeyama Y et al. (1999) Randomized clinical trial of ultrasonic dissector or conventional division in distal pancreatectomy for non-fibrotic pancreas. *Br J Surg* 86:608–611.
- Adam U, Makowiec F, Riediger H, Trzeciak S, Benz S, Hopt UT. (2001) Distal pancreatic resection – indications, techniques and complications. *Zentralbl Chir* 126:908–912.
- Ohwada S, Ogawa T, Tanahashi Y, Nakamura S, Takeyoshi I, Ohya T et al. (1998) Fibrin glue sandwich prevents pancreatic fistula following distal pancreatectomy. *World J Surg* 22:494–498.
- Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G et al. (2011) Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet* 377:1514–1522.
- Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G et al. (2007) Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive actor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg* 246:281–287.
- Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, Büchler MW, Seiler CM. (2005) Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *Br J Surg* 92:539–546.
- Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M et al. (2004) Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg* 21:54–59.
- Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ et al. (2007) Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 142:20–25.
- Brooks AD, Marcus SG, Gradek C, Newman E, Shamamian P, Gouge TH et al. (2000) Decreasing length of stay after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 135:823–830.
- Rodríguez JR, Germes SS, Pandharipande PV, Gazelle GS, Thayer SP, Warshaw AL et al. (2006) Implications and cost of pancreatic leak following distal pancreatic resection. *Arch Surg* 141:361–366.
- Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr. (2007) Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg* 245:443–451.
- Finan KR, Cannon EE, Kim EJ, Wesley MM, Arnoletti PJ, Heslin MJ et al. (2009) Laparoscopic and open distal pancreatectomy: a comparison of outcomes. *Am Surg* 75:671–679. discussion 679–680.
- Goh BK, Tan YM, Chung YF, Cheow PC, Ong HS, Chan WH et al. (2008) Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula. *Arch Surg* 143:956–965.

26. Ferrone CR, Warshaw AL, Rattner DW, Berger D, Zheng H, Rawal B *et al.* (2008) Pancreatic fistula rates after 462 distal pancreatectomies: staplers do not decrease fistula rates. *J Gastrointest Surg* 12:1691–1698.
27. Eguchi H, Nagano H, Tanemura M, Takeda Y, Marubashi S, Kobayashi S *et al.* (2011) A thick pancreas is a risk factor for pancreatic fistula after a distal pancreatectomy: selection of the closure technique according to the thickness. *Dig Surg* 28:50–56.
28. Abe N, Sugiyama M, Suzuki Y, Yamaguchi T, Mori T, Atomi Y. (2008) Preoperative endoscopic pancreatic stenting: a novel prophylactic measure against pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:373–376.
29. Oida T, Mimatsu K, Kanou H, Kawasaki A, Fukino N, Kida K *et al.* (2011) A new surgical technique of transduodenal pancreatic juice drainage prevents pancreatic fistula following distal pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* 58:1398–1402.
30. Grobmyer SR, Hunt DL, Forsmark CE, Draganov PV, Behrns KE, Hochwald SN. (2009) Pancreatic stent placement is associated with resolution of refractory grade C pancreatic fistula after left-sided pancreatectomy. *Am Surg* 75:654–657. discussion 657–658.
31. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, Green DW, Jones KL, Ehlers JP *et al.* (2002) Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg* 194:746–758.
32. Kim SC, Park KT, Hwang JW, Shin HC, Lee SS, Seo DW *et al.* (2008) Comparative analysis of clinical outcomes for laparoscopic distal pancreatic resection and open distal pancreatic resection at a single institution. *Surg Endosc* 22:2261–2268.
33. Mehta SS, Doumane G, Mura T, Nocca D, Fabre JM. (2012) Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a single-institution case-control study. *Surg Endosc* 26:402–407.

2.2 Evaluation neuer Möglichkeiten einer onkologisch radikaleren Pankreaschirurgie

2.2.1 Kein Überlebensvorteil einer Routine-Pfortaderresektion beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Klein F, Berresheim F, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Standard portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *Eur J Surg Oncol.* 2018 May 9. pii: S0748-7983(18)31052-7.

Bei Verdacht auf Vorliegen einer Tumordinfiltration der Pfortader gilt die zusätzliche vaskuläre venöse Resektion heutzutage als Standardtherapie. Falsch-negative Pfortaderresektion resultieren, da rein inflammatorische Veränderungen der Pfortader anhand der präoperativen Bildgebung und des intraoperativen Tastbefundes nicht eindeutig von einer tatsächlichen Tumordinfiltration differenziert werden können. Kontrovers diskutiert wird derzeit ein möglicher Vorteil einer solchen falsch-negativ durchgeführten zusätzlichen Routine-Pfortaderresektion als möglicher Ansatz zur Verbesserung der chirurgischen Radikalität. Als Ziel dieser Untersuchung untersuchten wir daher einen möglichen prognostisch positiv prädiktiven Einfluss einer letztlich falsch-negativ durchgeführten simultanen Pfortaderresektion bei Patienten mit Pankreasadenokarzinom. In einer retrospektiven Analyse wurden dazu insgesamt 40 Patienten identifiziert, bei denen eine zusätzliche falsch-negative Pfortaderresektion durchgeführt wurde (PVR-Gruppe). Im Sinne einer 1:3 Match-Pair erfolgte ein Vergleich mit einer Gruppe von 120 Patienten mit Standard Pankreasresektion ohne zusätzliche vaskuläre Resektion (SPR-Gruppe) in Bezug auf die postoperativen Ergebnisse und das Langzeitüberleben. Als zusätzliche Analyse erfolgte zudem ein Vergleich beider Gruppen mit 49 Patienten bei denen eine Pankreasresektion mit simultaner Pfortaderresektion bei histologisch bestätigter Tumordinfiltration durchgeführt wurde (PVI-Gruppe). Bei 25 und 15 Patienten in der PVR-Gruppe wurde eine Pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion bzw. eine totale Pankreatektomie durchgeführt. Die postoperativen Komplikationen > Clavien II waren in der PVR-Gruppe signifikant im Vergleich zur SPR-Gruppe erhöht (35% vs. 16%). Das Gesamtüberleben in der PVR-Gruppe war dahingegen signifikant reduziert (PVR- Gruppe: $304 \pm 24,6$ Tage; SPR-Gruppe: $597 \pm 58,3$ Tage; PVI-Gruppe: $794 \pm 24,6$ Tage). Die Ergebnisse unserer Studie können demnach keinen Vorteil einer zusätzlichen Routine-Pfortaderresektion bei der Pankreasresektion bei Pankreasadenokarzinom aufzeigen. Es zeigt sich im Vergleich zur SPR-Gruppe, aber auch im Vergleich zur PVI-Gruppe ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen, sowie ein insgesamt eingeschränktes Langzeitüberleben. Ein möglicher Vorteil einer Routine-Pfortaderresektion zur Behandlung des Pankreasadenokarzinoms kann demnach zum jetzigen Zeitpunkt nicht bestätigt werden.

Klein F, Berresheim F, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Standard portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *Eur J Surg Oncol.* 2018 May 9. pii: S0748-7983(18)31052-7.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.002>

DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.002

Klein F, Berresheim F, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Standard portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *Eur J Surg Oncol.* 2018 May 9. pii: S0748-7983(18)31052-7.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.002>

DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.002

Klein F, Berresheim F, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Standard portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *Eur J Surg Oncol.* 2018 May 9. pii: S0748-7983(18)31052-7.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.002>

DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.002

Klein F, Berresheim F, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Standard portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *Eur J Surg Oncol.* 2018 May 9. pii: S0748-7983(18)31052-7.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.002>

DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.002

Klein F, Berresheim F, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Standard portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *Eur J Surg Oncol.* 2018 May 9. pii: S0748-7983(18)31052-7.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.002>

DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.002

Klein F, Berresheim F, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Standard portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *Eur J Surg Oncol.* 2018 May 9. pii: S0748-7983(18)31052-7.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.002>

DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.002

2.2.2 Einfluss einer simultanen Pankreas- und Leberresektion auf den postoperativen Verlauf und das Langzeitüberleben

Klein F, Puhl G, Guckelberger O, Pelzer U, Pullankavumkal JR, Guel S, Neuhaus P, Bahra M. The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:939350.

Pankreasresektionen sind heutzutage als Primärtherapie des lokal resektablen Pankreasadenokarzinoms etabliert. Traditionell wurde die geplante Operation bei intraoperativem Zufallsbefund von unerwarteten, „okkulen“ Lebermetastasen abgebrochen und die Patienten einer palliativen Chemotherapie zugeführt. Mit der Zunahme chirurgischer Möglichkeiten und Fortschritten im peri- und postoperativen Management können nun aber auch simultane Pankreas- und Leberresektionen technisch sicher durchgeführt werden. Ziel dieser Arbeit war daher eine Untersuchung von simultanen Pankreas- und Leberresektionen bei intraoperativem Zufallsbefund von inzidentellen Lebermetastasen (HMPA-Gruppe) in Bezug auf den postoperativen Verlauf und das Langzeitüberleben. In einer retrospektiven Analyse wurde dazu 22 Patienten identifiziert, bei denen an unserer Klinik zwischen 2004 und 2009 eine Pankreasresektion mit simultaner Leberresektion bei Zufallsbefund von okkulen Lebermetastasen eines Pankreasadenokarzinoms durchgeführt wurde. Die 22 Patienten der HMPA-Gruppe wurden dann in einer retrospektiven Analyse mit 22 Patienten verglichen bei denen eine Standard-Pankreasresektion ohne Leberresektion bei nicht-metastasiertem Pankreasadenokarzinom durchgeführt wurde (NMPA-Gruppe). Beide Gruppen waren homogen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Art der Pankreasresektion. Als wesentliche Untersuchungsziele wurden prä- und intraoperative Daten, das Auftreten postoperativer Komplikationen und Mortalität, sowie das Gesamtüberleben analysiert und die beiden Gruppen entsprechend verglichen. Im Vergleich beider Gruppen zeigten sich keine Unterschiede bei der mittleren Operationszeit, der postoperativen Krankenhausverweildauer, dem intraoperativen Blutverlust, der Anzahl an transfundierten Blutkonserven und der gesamt postoperativen Mortalität. Postoperative Komplikationen traten allerdings signifikant häufiger in der HMPA-Gruppe auf (41% vs. 18%). Auch das mediane Gesamtüberleben war im Vergleich in der HMPA-Gruppe signifikant reduziert (228 Tage vs. 437 Tage). Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass simultane Pankreas- und Leberresektionen bei hepatisch metastasiertem Pankreasadenokarzinom heutzutage technisch sicher durchgeführt werden können. Eingebettet in ein interdisziplinäres Gesamtbehandlungskonzept sollten simultane Pankreas- und Leberresektionen bei inzidentellen Lebermetastasen daher individuell in Betracht gezogen werden.

Research Article

The Impact of Simultaneous Liver Resection for Occult Liver Metastases of Pancreatic Adenocarcinoma

F. Klein,¹ G. Puhl,¹ O. Guckelberger,¹ U. Pelzer,²
J. R. Pullankavumkal,¹ S. Guel,¹ P. Neuhaus,¹ and M. Bahra¹

¹Department of General, Visceral, and Transplantation Surgery, Charité Campus Virchow, Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

²Department of Hematology and Oncology, Charité Campus Virchow, Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany

Correspondence should be addressed to F. Klein, fritz.klein@charite.de

Received 5 July 2012; Accepted 4 October 2012

Academic Editor: Guido Schumacher

Copyright © 2012 F. Klein et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. Pancreas resection is the only curative treatment for pancreatic adenocarcinoma. In the event of unexpected incidental liver metastases during operative exploration patients were traditionally referred to palliative treatment arms. With continuous progress in the surgical expertise simultaneous pancreas and liver resections seem technically feasible nowadays. The aim of this study therefore was to analyze the impact of synchronous liver-directed therapy on operative outcome and overall survival in patients with hepatic metastasized pancreatic adenocarcinoma (HMPA). **Methods.** 22 patients who underwent simultaneous pancreas resection and liver-directed therapy for HMPA between January 1, 2004 and January 1, 2009 were compared to 22 patients who underwent classic pancreas resection for nonmetastasized pancreatic adenocarcinoma (NMPA) in a matched pair study design. Postoperative morbidity, preoperative, and operative data and overall survival were analyzed. **Results.** Overall survival was significantly decreased in the HMPA group. Postoperative morbidity and mortality and median operation time did not significantly differ between the groups. **Conclusion.** The results of our study showed that simultaneous pancreas resection and liver-directed therapy may safely be performed and may therefore be applied in individual patients with HMPA. However, a potential benefit of this radical surgical approach with regard to overall survival and/or quality of life remains to be proven.

1. Introduction

Pancreatic resection is considered the only potentially curative treatment option in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma improving 5-year survival rates to up to 20% [1, 2]. However, pancreatic adenocarcinoma is characterized by extraordinary local tumor progression and early systemic dissemination [3]. Thus seventy-five percent of the patients with pancreatic adenocarcinoma present with locally advanced disease at the time of diagnosis resulting in reported respectability rates of only 20% [4, 5]. Therefore, despite the advanced diagnostic tools in the preoperative evaluation such as computed tomography (CT) or positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT) we are still repeatedly confronted with unexpected advanced tumor stages during operative exploration [6]. Especially the situation of incidental liver metastases

combined with a local resectable tumor, which is a challenging subject for surgeons. The decision on whether to leave the tumor *in situ* and perform a palliative surgical bypass or to perform the intended pancreatic resection is difficult. If local pancreas resection is considered, a further question would be whether to perform the intended pancreas resection and leave the liver metastases to be treated by chemotherapy to avoid the additional operative risk of liver resection, or to undertake the intended radical resection together with a synchronous liver resection [7]. According to traditional surgical teaching pancreatic resection should not be contemplated when other organs are involved by the pancreatic malignancy. However, due to progresses in surgical technical expertise as well as improvements in the operative and postoperative management pancreatic surgery can be carried out with increasing safety nowadays with mortality rates of less than 5% at high volume centers [8, 9]. Therefore in other

areas of pancreatic surgery such as vascular involvement of the tumor an expansion of resection criteria has been suggested with promising results in an attempt to increase the curability of pancreatic cancer [10, 11]. In this context a debate on whether to expand resection criteria in the case of incidental synchronous liver metastases appears to be contemporary. Of course various complications such as bile leak, hemorrhage, and hepatic abscess formation have been reported after liver resection [12]. Still, although the benefits of extended resections have yet to be proven, it has been shown that at least in regard to technical feasibility multivisceral resections can safely be performed in high volume centers [13]. Several authors have reported an improved long-term survival after palliative pancreaticoduodenectomy in comparison to palliative bypass surgery in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma [14, 15]. Studies investigating therapeutic options in the setting of synchronous liver metastases are limited though. It is clear, that such an aggressive surgical approach like an additional liver resection might only be justified by an improvement of survival and/or quality of life. Furthermore surgical related morbidity and mortality must not exceed those of palliative interventions. The aim of this retrospective study therefore was to analyze the impact of pancreatic resection and simultaneous liver-directed therapy for HMPA and to assess the impact of intraoperatively detected synchronous liver metastases with regards to the surgical results and long-term survival.

2. Patients and Methods

In a retrospective analysis 22 patients who underwent pancreatic resection and synchronous liver resection for hepatic metastasized pancreatic adenocarcinoma (HMPA-group) between January 1, 2004 and January 1, 2009 were identified. In a next step these 22 patients were matched to 22 patients who underwent pancreatic resection for nonmetastasized pancreatic adenocarcinoma (NMPA-group) and who were homogeneous in regards of gender, age, tumor-stage (t-stage), and type of pancreatic resection performed to achieve a matched-pair-analysis.

2.1. Preoperative Evaluation. Standard preoperative clinical diagnostics included physical examination and routine laboratory testing, including the tumor markers CEA and CA 19-9. Computed tomography (CT) and/or magnet resonance imaging (MRI) were routinely used as radiological diagnostic tools. Patients were excluded from resection if metastatic disease was diagnosed in the preoperative evaluation. In each case of the 22 patients, who underwent pancreatic resection and synchronous liver-directed therapy, liver metastases were not detected in the preoperative radiological workup but during operative exploration as an incidental finding. Given the fact that there are no published guidelines for such situations the decision to continue with radical surgery was made by the surgeon in a case-by-case evaluation while taking into consideration the local resectability and comorbidity.

The diagnosis of pancreatic adenocarcinoma was confirmed by histopathological examination. All patients

received adjuvant chemotherapy with Gemcitabin in the postoperative course.

2.2. Surgical Technique. Pancreatic head resection was performed in 34 patients (77%) either as pylorus-preserving (30 patients) or classic Kausch-Whipple procedure (4 patients). Pancreatoenteral anastomosis was carried out by pancreaticogastrostomy in 22 patients (65%) and pancreaticojejunostomy in 12 patients (35%). Two patients (5%) underwent distal pancreatectomy with direct closure of the pancreatic remnant using hand sutures. Eight patients (18%) received total pancreatectomy.

All pancreatic resections were performed by experienced visceral surgeons and accompanied by standard lymphadenectomy. In the 22 patients who received a synchronous liver-directed therapy liver segmentectomy was performed in 7 patients (32%), an enucleation of the hepatic metastases was performed in 15 patients (68%).

2.3. Data Collection. The following data were collected for each patient: demographics (gender, age); body-mass-index; preoperative symptoms (weight loss > 10% of body weight, jaundice, unspecific epigastric pain, performance status according to Karnofsky-index); preoperative laboratory findings such as Bilirubin, Albumin, and INR, as well as serum levels of CA 19-9 and CEA; preoperative endoscopic stenting; operative details such as operation time, intraoperative blood loss, and intraoperative administered erythrocyte concentrates; results of the final histopathological examination as margin resection status (R-status), T-stage, and lymph node status, details of the postoperative course such as postoperative morbidity (according to Clavien) in terms of pancreatic fistula formation (POPF), postpancreatectomy hemorrhage (PPH), and delayed gastric emptying which were all classified according to ISGPF-definitions [16–18]; length of hospital stay; adjuvant therapy; long-term followup was assessed by our oncological outpatient clinic and by contacting the patients or general.

2.4. Statistical Analysis. For the statistical analysis PASW statistics 19 (SPSS Software, IBM Company, Chicago, IL, USA) was used. Summary statistics were reported using mean or median values where appropriate. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method (log-rank test). Categorical variables were described using frequencies and percent. For categorical variables chi-square tests were used. A P value < 0.05 was defined as significant.

3. Results

Between January 1, 2004 and January 1, 2009 a total of 231 consecutive pancreatic head resections were performed for pancreatic adenocarcinoma at our institution. A retrospective analysis of these consecutive patients revealed a total of 22 patients (4%) who received an additional synchronous liver-directed therapy due to hepatic metastasized pancreatic adenocarcinoma. In accordance with the matched-pair design 44 patients were therefore included in our study.

TABLE 1: Patients characteristics.

	Pancreatic adenocarcinoma + incidental liver metastases	Nonmetastasized pancreatic adenocarcinoma	<i>P</i> value
Number of patients	22	22	
Mean age (years/range)	57.5 (31–78)	57.5 (42–74)	
Gender (male)	14 (64%)	14 (64%)	
Tumor-associated symptoms			
Weight loss	9 (41%)	8 (36%)	
Jaundice	11 (50%)	13 (59%)	
Epigastric pain	13 (59%)	12 (55%)	
Mean body-mass-index (range)	23.4 (17.7–31.2)	23.6 (18.7–30.5)	
Mean CA 19-9 (ku/L)	8427.6	1019.9	0.322
Mean CEA (ug/L)	14.3	5.8	0.116
Mean bilirubin (mg/dL)	5.0	4.7	0.911
Mean quick (TPZ)	103.7	97.2	0.125
Mean albumin (IU)	4.2	3.7	0.113
Preoperative endoscopic stenting	15 (68%)	15 (68%)	

3.1. Demographics. The median patient age was 57.5 years (31–78 years) and the male to female ratio was 64% to 36%. Tumor-associated symptoms were present in 21 patients (95%) in both HMPA- and NMPA-group at the time of diagnosis. In the HMPA-group weight loss was observed in 9 patients (41%), jaundice in 11 patients (50%), and symptoms of epigastric pain in 13 patients (59%), whereas in the NMPA-group weight loss was present in 8 patients (36%), jaundice in 13 patients (59%), and epigastric pain in 12 patients (55%). Mean body-mass-index was 23.4 (17.7–31.2) in the HMPA-group versus 23.6 (18.7–30.5) in the NMPA-group. A Karnofsky-index < 80% was observed in 10 patients (45%) of the HMPA-group versus 7 patients (32%) in the NMPA-group (Table 1).

3.2. Laboratory Findings. At presentation mean serum-level of CA 19-9 was 8427.6 ku/L (± 25812.9) and mean serum level of CEA was 14.3 ug/L (± 17.5) in the HMPA-group versus CA 19-9 of 1019.9 ku/L (± 1350.8) and CEA of 5.8 ug/L (± 6.3) in the NMPA-group. The differences in serum tumor-marker levels were not significant (P value = 0.322 and P value = 0.116) between the two groups. Mean laboratory values of bilirubin (5.0 mg/dL versus 4.7 mg/dL), Quick (103.7 TPZ versus 97.2 TPZ), and albumin (4.2 IU versus 3.7 IU) also did not statistically differ between the two groups. An endoscopic stent therapy prior to surgery was performed in 15 patients (68%) in both groups (Table 1).

3.3. Operative Details. Mean operation time was 330.2 minutes (± 80.9) and median intraoperative blood loss was 750 mL (± 345.7) in the HMPA-group versus 349.3 minutes (± 56.1) and 700 mL (± 767.0) in the NMPA-group. Intraoperative administration of Erythrocyte-concentrates was necessary in 8 patients (36%) of the HMPA-group and in 9 patients (41%) of the NMPA-group. These differences however were not significant between the two groups (P value = 0.243, P value = 0.333) (Table 2).

3.4. Postoperative Outcome. In the postoperative course surgical complications (\geq Clavien 3) occurred in 4 patients (18%) of the HMPA-group and 9 patients (41%) of the NMPA-group. In the HMPA-group POPF occurred in 2 patients (9%)—both POPF grade C—and PPH in 2 patients (9%)—PPH grade A and grade C in one patient each. In the NMPA-group surgical complications were observed in 9 patients (41%). POPF grade C occurred in 2 patients (9%) and PPH grade C in 1 patient (5%). DGE was observed in 1 patient (5%) within the NMPA-group. There were more postoperative complications (\geq Clavien 3) in the NMPA-group. These differences however reached no significance (P value = 0.099). The incidence of POPF (P value = 1), PPH (P value = 0.550) and DGE (P value = 0.312) did not significantly differ between the two groups. Revision surgery was performed in 2 patients (9%) of the HMPA-group and 4 patients (18%) of the NMPA-group, this comprised two residual pancreatectomies and two Sewing-over of the panreatoenteral anastomosis each due to grade C POPF, one insufficiency of the biliary-enteric anastomosis, and one instance of postoperative hemorrhage. Mean length of hospital stay was 23.3 days in the HMPA-group versus 23.9 days in the NMPA-group (P value = 0.893) (Table 3). No perioperative mortality occurred in either one of the groups.

3.5. Histopathological Findings. With regard to surgical radicality a margin negative resection status (R0-status) was reached in 7 patients (32%) in the HMPA-group versus 13 patients (59%) in the NMPA-group. Positive lymph node status (pN1) was found in 18 patients (82%) in the HMPA-group in comparison to 20 patients (91%) in the NMPA-group. Tumor stages were pT1 in 1 patient (5%), pT3 in 17 patients (77%), and pT4 in 4 patients (18%) in both groups (Table 2).

3.6. Survival Analysis. The overall median survival in the HMPA-group was 228 days (± 298.0), with a two-year

TABLE 2: Operative course and histopathological findings.

	Pancreatic adenocarcinoma + incidental liver metastases	Nonmetastasized pancreatic adenocarcinoma	P value
Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy	16 (73%)	14 (64%)	
Whipple procedure	1 (5%)	3 (14%)	
Total pancreatectomy	4 (18%)	4 (18%)	
Distal pancreatectomy	1 (5%)	1 (5%)	
Liver directed therapy	22	0	
Enucleation	15 (68%)	0	
Segmentectomy	7 (32%)	0	
Mean operation time (minutes)	330.2	349.3	0.243
Median intraoperative blood loss (mL)	750	700	0.333
Surgical radicality			
R0	7 (32%)	13 (59%)	
R1	10 (46%)	7 (32%)	
R2	5 (23%)	2 (9%)	
Positive lymph node status (pN1)	18 (82%)	20 (91%)	
T-Stage			
pT2	1 (5%)	1 (5%)	
pT3	17 (77%)	17 (77%)	
pT4	4 (18%)	4 (18%)	

TABLE 3: Postoperative course.

	Pancreatic adenocarcinoma + incidental liver metastasis	Nonmetastasized pancreatic adenocarcinoma	P value
Surgical complications (Clavien grade ≥ 3)	4 (18%)	9 (41%)	0.099
Postoperative pancreatic fistula (POPF)	2 (9%)	2 (9%)	1
Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)	2 (9%)	1 (5%)	0.550
Delayed gastric emptying (DGE)	0	1 (5%)	0.312
Reoperations	2 (9%)	4 (18%)	0.216
Mean length of hospital stay (days)	23.3	23.9	0.893
Perioperative lethality	0	0	

survival of 5% (one patient). No five-year survival was reached within this group. In the NMPA-group median survival was 437 days (± 681.8) and therefore significantly longer than in the HMPA group ($P = 0.15$). Within the NMPA-group a two-year survival was reached in 8 patients (36%) and a five-year survival in 3 patients (14%) (Figure 1). Median survival for R0 resected patients was 390 days (± 195.1) in the HMPA group versus 794 days (± 33.5) in NMPA group. In patients with R1 resections median survival was 194 days (± 40.6) in the HMPA group and 255 days (± 61.2) in the NMPA group (Figure 2). With positive lymph node involvement (pN1) median survival was 215 days (± 30.8) in the HMPA group versus 754 days (± 249.2) (Figure 3).

4. Discussion

Pancreatic surgery is considered the gold standard treatment of locally resectable and nonmetastasized pancreatic adenocarcinoma and can nowadays be carried out with mortality

rates of less than 5% at high volume centers even in an advanced stage of disease [8]. Resection criteria have not been clearly defined though and therefore remain to be debated. In the past, patients with locally advanced disease, vascular involvement (hepatic artery, superior mesenteric artery, or the superior mesenteric vein/portal vein axis) or metastases were traditionally referred to conservative palliative treatment approaches which include a wide range of medical, surgical, and other interventions [19]. However, in recent randomized prospective trials and meta-analysis patients benefit of classic palliative procedures with regard to quality of life and survival have been questioned [20, 21]. With improving safety and surgical expertise several authors have suggested more aggressive, curative-intended approaches in pancreatic surgery to improve long-term survival even in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma [22]. Additional vascular resections, for example, are nowadays considered a standard procedure with good results in regards of perioperative and long-term outcome [23, 24]. In our study, all patients of the HMPA-group had

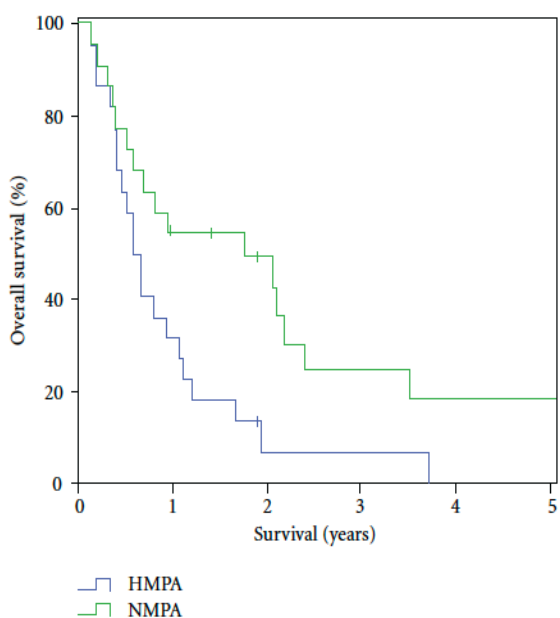


FIGURE 1: Patient overall survival: HMPA versus NMPA.

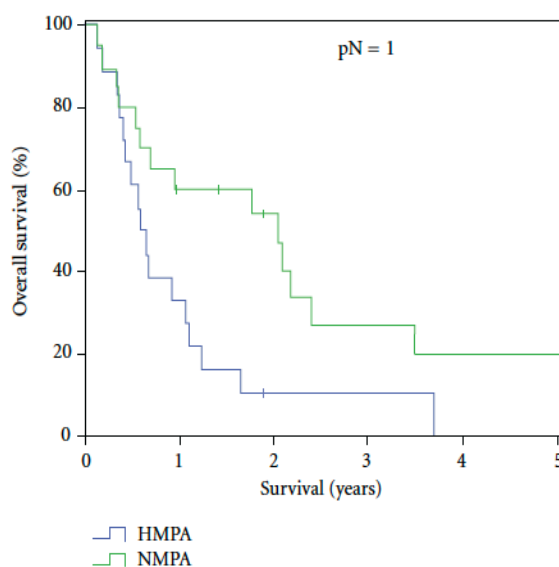


FIGURE 3: Patient survival in regards of positive lymph node status (pN1): HMPA versus NMPA.

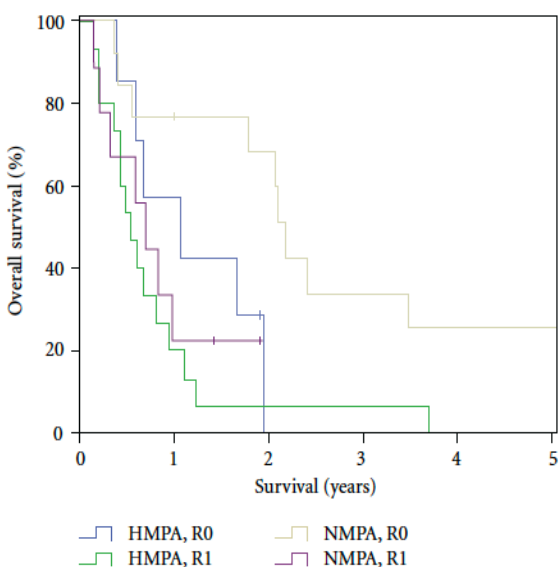


FIGURE 2: Patient survival in regards of surgical radicality (R0, R1): HMPA versus NMPA.

incidental liver metastases identified during exploration at laparotomy—a not unusual finding in pancreatic surgery. An explanation for this setting may be that on one hand the accuracy of detecting liver metastases even with high-quality CT or MR imaging in the preoperative evaluation is still limited nowadays. On the other hand time also may have elapsed between imaging and surgical exploration. In the context of HMPA, surgery—whether curative or palliative—is still discussed controversially. In other fields of oncological surgery, most commonly in colorectal cancers or neuroendocrine tumors, but also in nontraditional tumors as sarcoma, melanoma, and squamous cell carcinoma hepatic

resection of metastases provide a clear survival benefit [14, 25–28]. Experience with liver resection of hepatic metastases from pancreatic adenocarcinoma is limited to a few patients only though. Adam et al. reported 5-year survival rates of up to 25% for patients who underwent hepatic resection of metastatic lesions from pancreatobiliary primary tumors [29]. A great majority of the included patients had metachronous metastases though and underwent a staged procedure after a prognostic-positive disease-free interval. The results of this study can therefore only hardly be alienated on the intraoperative assessment on whether or not to perform simultaneous liver resection in HMPA. Klempnauer et al. reported one-year survival rates of 41% after synchronous and 40% after metachronous resection of solitary liver metastases in patients with HMPA [30]. Shrikhande et al. compared the outcome in patients with HMPA after synchronous liver-directed therapy to patients who underwent exploratory laparotomy with or without palliative bypass and reported a median survival of 11.4 months in the patients who underwent synchronous liver resections as opposed to 5.9 months in the patient group who underwent primary palliative surgery [31]. According to these results simultaneous liver resection may seem reasonable also as a palliative approach. Other authors on the other hand strongly recommend against performing extended surgical treatment approaches in the event of synchronous liver metastases [32]. Takada et al., for example reported their experience with resection of periampullary or pancreatic adenocarcinomas with synchronous hepatic metastases and found that not only overall survival was not improved but also that surgical morbidity and mortality were increased with additional liver-directed therapy [33]. These results are underlined by the study of Elias et al. who had no one-year survivors after simultaneous hepatic resection with pancreaticoduodenectomy in patients with HMPA [34].

Generally, as opposed to, for example, colorectal surgery the primary required surgical procedure in the treatment of pancreatic adenocarcinoma itself—most commonly a pancreaticoduodenectomy—is associated with significant morbidity and eventually mortality. A synchronous liver resection carries the additional risk of bile leak, hemorrhage, and hepatic abscess and may therefore contribute to an increased risk for postoperative morbidity [12]. An increased risk of developing a liver abscess as an example has been reported with 40% to 50% for simultaneous liver resections and may be explained by the construction of a biliary-enteric anastomosis during pancreaticoduodenectomy [34]. Kamphues et al. also showed that postoperative complications deteriorate long-term outcome in pancreatic cancer patients [35]. An extended pancreas resection must therefore be well considered. The results of our study account that pancreas resection and synchronous liver-directed therapy may be carried out safely for HMPA with a postoperative morbidity of 18%. No “liver-specific” complications were observed. Also operative factors such as operation time, intraoperative blood loss or the amount of intraoperative administered erythrocyte concentrates were not significantly increased in comparison to pancreas resections alone in NMPA-patients. In accordance to recent studies the results of our study demonstrate that surgical therapy of HMPA is not limited by technical feasibility and not automatically associated with an increase in postoperative complications [36]. A margin negative resection status (R0-status) was at least reached in 7 patients (32%) in the HMPA-group. As expected, overall survival was significantly decreased in the presence of liver metastases. However, 1-year survival was achieved in 7 patients (32%) in the HMPA-group with 4 patients (18%) exceeding an overall-survival >500 days. It may therefore be concluded that individual patients indeed benefit from a radical resection in the setting of HMPA. Of course the presence of liver metastases has a negative impact on overall-prognosis. The question is rather should all patients with the constellation of HMPA automatically be referred to standard palliative bypass surgery or primary chemotherapy, especially in the event of a suspected early dissemination stage as in the finding of incidental liver metastases which were not detected in the preoperative diagnostic. An additional aspect in this context may also be that occult liver metastases may already be present in parts of patients with pancreatic adenocarcinoma even if not detected during operative exploration especially in the presence of portal vein infiltration. As a conclusion the results of our study underline the results of Klempnauer et al. who concluded that the prognosis of patients with HMPA should not uniformly considered to be hopeless [30]. The question on whether patients with HMPA generally benefit from a radical surgical approach, especially in view of a better life quality and/or improved overall survival can of course only hardly be answered using this study constellation. Further studies would have to compare this radical surgical approach to patients who either underwent classic palliative bypass-surgery or primary chemotherapy in order to possibly identify general advantages especially with regard to life quality and overall survival. In the context of continuous

progress in peri- and postoperative management which lead to a decrease in operation associated morbidity and mortality in the last years, we should continuously reevaluate our data with regard to overall survival and as a conclusion therefore eventually adjust our guidelines in the interdisciplinary oncologic therapy management. As mentioned, this question cannot be answered by our study. We can only constellate that simultaneous pancreas and liver resection is a safe and technical feasible approach and that individual patients possibly benefit from this procedure. In the event of an increased operative risk score and/or locally advanced tumor stage—in accordance to recent literature—patients should still be referred to the classic palliative therapeutic approaches. Further studies are necessary though to investigate a possible general benefit—if only by a tumordebulking—of an extended pancreas- and liver resection in comparison to the standard classic palliative approaches. The statistical power of our study is surely limited by the relatively small sample size of patients. Also, the retrospective study design may have lead to a selection bias in how patients were chosen for simultaneous liver directed therapy. All patients in our study underwent synchronous resection of the primary pancreatic tumor and the liver metastases—an approach (as opposed to the staged procedure) not just to avoid complications caused by preliminary surgery but also to “win time” in the balance between curative surgery and further adjuvant therapy. De Jong et al. also reported that patients with staged liver-directed therapy were significantly more likely to develop a liver abscess compared with patients who underwent a simultaneous pancreaticoduodenectomy and liver-directed therapy [37]. Patients with HMPA considered for extended surgery need to be carefully selected by evaluating patients age, general condition and also assessing the complexity of the primary radical resection of the pancreatic tumor. Furthermore the extent of the liver resection needs to be taken into plausible consideration. In our study 15 patients (68%) underwent an enucleation of solitary liver metastases, a segmentectomy was performed in 7 (32%) patients. More extensive liver resections such as left or right hemihepatectomy were avoided and need to be evaluated carefully. To avoid the finding of advanced tumor stages during laparotomy some authors have advocated the routine use of diagnostic laparoscopy before laparotomy in patients with a preoperative risk constellation such as preoperatively elevated CA 19-9 levels >300 U/L [38]. Besides all surgical approaches adjuvant chemotherapy remains essential [39]. In the future, more patients will eventually qualify for radical surgery even with an advanced stage of pancreatic adenocarcinoma. With further medical progress the borders between curative and palliative surgical approaches need to undergo constant reevaluation with regard to their impact on overall survival and/or quality of life.

5. Conclusion

Simultaneous pancreas resection and liver-directed therapy is a complex procedure but may be carried out safely at high-volume centres nowadays with promising survival rates in individual patients after radical resection of HMPA. This

approach may therefore be considered in selected patients. However, further studies will need to be carried out to identify a possible general benefit of an extended pancreas resection for patients with HMPA in view of life quality and/or overall survival in comparison to patients who undergo classic palliative bypass surgery or primary chemotherapy.

Disclosure

No benefits in any form have been received or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this paper. All authors declare that they do not have any conflict of interests.

Authors' Contribution

F. Klein collected the data and wrote the paper. G. Puhl, O. Guckelberger, J. R. Pullankavumkal, and S. Guel collected the data. While P. Neuhaus and M. Bahra designed and performed the research.

References

- [1] J. E. Lim, M. W. Chien, and C. C. Earle, "Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients," *Annals of Surgery*, vol. 237, no. 1, pp. 74–85, 2003.
- [2] E. L. Bradley, "Long-term survival after pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma the emperor has no clothes?" *Pancreas*, vol. 37, no. 4, pp. 349–351, 2008.
- [3] E. P. Dimagno, H. A. Reber, and M. A. Tempero, "AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma," *Gastroenterology*, vol. 117, no. 6, pp. 1464–1484, 1999.
- [4] J. P. Neoptolemos, J. A. Dunn, D. D. Stocken et al., "Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 358, no. 9293, pp. 1576–1585, 2001.
- [5] R. D. Kim, P. S. Kundhal, I. D. McGilvray et al., "Predictors of failure after pancreatoduodenectomy for ampullary carcinoma," *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 202, no. 1, pp. 112–119, 2006.
- [6] J. Czernin and H. Schelbert, "PET/CT imaging: facts, opinions, hopes, and questions," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 45, no. 1, supplement, pp. 1s–3s, 2004.
- [7] K. D. Lillemoe, J. L. Cameron, J. M. Hardacre et al., "Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized trial," *Annals of Surgery*, vol. 230, no. 3, pp. 322–330, 1999.
- [8] J. L. Cameron, H. A. Pitt, C. J. Yeo et al., "One hundred and forty-five consecutive pancreatoduodenectomies without mortality," *Annals of Surgery*, vol. 217, no. 5, pp. 430–435, 1993.
- [9] M. W. Büchler, M. Wagner, B. M. Schmied et al., "Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy," *Archives of Surgery*, vol. 138, no. 12, pp. 1310–1314, 2003.
- [10] R. J. Bold, C. Charnsangavej, K. R. Cleary et al., "Major vascular resection as part of pancreatoduodenectomy for cancer: radiologic, intraoperative, and pathologic analysis," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 3, no. 3, pp. 233–243, 1999.
- [11] R. J. Bold, C. Charnsangavej, K. R. Cleary et al., "Major vascular resection as part of pancreatoduodenectomy for cancer: radiologic, intraoperative, and pathologic analysis," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 3, no. 3, pp. 233–243, 1999.
- [12] P. Schlag, P. Hohenberger, and C. Herfarth, "Resection of liver metastases in colorectal cancer—competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases," *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 16, no. 4, pp. 360–365, 1990.
- [13] M. Nikfarjam, M. Sehmbej, E. T. Kimchi et al., "Additional organ resection combined with pancreatoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 13, no. 5, pp. 915–921, 2009.
- [14] K. D. Lillemoe, J. L. Cameron, C. J. Yeo et al., "Pancreatoduodenectomy: does it have a role in the palliation of pancreatic cancer?" *Annals of Surgery*, vol. 223, no. 6, pp. 718–725, 1996.
- [15] K. Kuhlmann, S. De Castro, T. Van Heek et al., "Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer," *Surgery*, vol. 139, no. 2, pp. 188–196, 2006.
- [16] C. Bassi, G. Butturini, E. Molinari et al., "Pancreatic fistula rate after pancreatic resection: the importance of definitions," *Digestive Surgery*, vol. 21, no. 1, pp. 54–59, 2004.
- [17] M. N. Wentz, C. Bassi, C. Dervenis et al., "Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)," *Surgery*, vol. 142, no. 5, pp. 761–768, 2007.
- [18] M. N. Wentz, J. A. Veit, C. Bassi et al., "Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)—an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition," *Surgery*, vol. 142, no. 1, pp. 20–25, 2007.
- [19] H. Ouyang, P. Wang, Z. Meng et al., "Multimodality treatment of pancreatic cancer with liver metastases using chemotherapy, radiation therapy, and/or Chinese herbal medicine," *Pancreas*, vol. 40, no. 1, pp. 120–125, 2011.
- [20] C. Verslype, E. Van Cutsem, M. Dicato et al., "The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006," *Annals of Oncology*, vol. 18, supplement 7, pp. vii1–vii10, 2007.
- [21] E. L. A. Artifon, P. Sakai, J. E. M. Cunha et al., "Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 101, no. 9, pp. 2031–2037, 2006.
- [22] Y. Fong, M. Gonen, D. Rubin et al., "Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers," *Annals of Surgery*, vol. 242, no. 4, pp. 540–547, 2005.
- [23] P. Bachellier, E. Rosso, I. Lucescu et al., "Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study," *Journal of Surgical Oncology*, vol. 103, no. 1, pp. 75–84, 2011.
- [24] G. Marangoni, A. O'Sullivan, W. Faraj, N. Heaton, and M. Rela, "Pancreatectomy with synchronous vascular resection—an argument in favour," *Surgeon*, vol. 10, no. 2, pp. 102–106, 2012.
- [25] A. Thelen, S. Jonas, C. Benckert et al., "Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer," *International Journal of Colorectal Disease*, vol. 22, no. 10, pp. 1269–1276, 2007.
- [26] T. M. Pawlik, J. N. Vauthey, E. K. Abdalla, R. E. Pollock, L. M. Ellis, and S. A. Curley, "Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver," *Archives of Surgery*, vol. 141, no. 6, pp. 537–543, 2006.

- [27] T. M. Pawlik, D. Zorzi, E. K. Abdalla et al., "Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 13, no. 5, pp. 712–720, 2006.
- [28] T. M. Pawlik, A. L. Gleisner, T. W. Bauer et al., "Liver-directed surgery for metastatic squamous cell carcinoma to the liver: results of a multi-center analysis," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 14, no. 10, pp. 2807–2816, 2007.
- [29] R. Adam, L. Chiche, T. Aloia et al., "Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1452 patients and development of a prognostic model," *Annals of Surgery*, vol. 244, no. 4, pp. 524–533, 2006.
- [30] J. Klempnauer, G. J. Ridder, P. Piso, and R. Pichlmayr, "Is liver resection in metastases of exocrine pancreatic carcinoma justified?" *Chirurg*, vol. 67, no. 4, pp. 366–370, 1996.
- [31] S. V. Shrikhande, J. Kleeff, C. Reiser et al., "Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 14, no. 1, pp. 118–127, 2007.
- [32] A. L. Gleisner, L. Assumpcao, J. L. Cameron et al., "Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?" *Cancer*, vol. 110, no. 11, pp. 2484–2492, 2007.
- [33] T. Takada, H. Yasuda, H. Amano, M. Yoshida, and T. Uchida, "Simultaneous hepatic resection with pancreateo-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival?" *Hepato-Gastroenterology*, vol. 44, no. 14, pp. 567–573, 1997.
- [34] D. Elias, D. Di Pietroantonio, B. Gachot, P. Menegon, A. Hakime, and T. De Baere, "Liver abscess after radiofrequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure," *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, vol. 30, no. 6-7, pp. 823–827, 2006.
- [35] C. Kamphues, R. Bova, D. Schricke et al., "Postoperative complications deteriorate long-term outcome in pancreatic cancer patients," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 19, no. 3, pp. 856–863, 2012.
- [36] M. Abu Hilal, M. J. W. McPhail, B. A. Zeidan, C. E. Jones, C. D. Johnson, and N. W. Pearce, "Aggressive multi-visceral pancreatic resections for locally advanced neuroendocrine tumours. Is it worth it?" *Journal of the Pancreas*, vol. 10, no. 3, pp. 276–279, 2009.
- [37] M. C. De Jong, M. B. Farnell, G. Scwab et al., "Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis," *Annals of Surgery*, vol. 252, no. 1, pp. 142–148, 2010.
- [38] T. Dorffman, R. Eshkenazy, E. Brauner, Z. Assi, A. Ariche, and Y. Kluger, "Preoperative indicators for non-resectability of patients with carcinoma of the head of the pancreas," *HPB*, vol. 12, p. 243, 2010.
- [39] H. Oettle, S. Post, P. Neuhaus et al., "Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial," *Journal of the American Medical Association*, vol. 297, no. 3, pp. 267–277, 2007.

2.2.3 Verbessertes Gesamtüberleben nach zytoreduktiver Pankreasresektion und Gemcitabin-basierter Chemotherapie

Bahra M, Pratschke J, Klein F, Neuhaus P, Boas-Knoop S, Puhl G, Denecke T, Pullankavumkal JR, Sinn M, Riess H, Pelzer U. Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):930-6. doi: 10.1097/MPA.0000000000000365.

Pankreasresektionen können heutzutage technisch sicher in kurativer Intention durchgeführt werden. Der mögliche Stellenwert einer palliativen Pankreasresektion beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasiertem Pankreasadenokarzinom im Kontext einer Gemcitabin-basierten Chemotherapie verbleibt aber bis heute unklar. Ziel dieser Analyse war die Untersuchung des Einflusses einer zytoreduktiven, palliativ-intendierten Pankreasresektion mit konsekutiver Gemcitabin-basierter Chemotherapie auf die chirurgischen Ergebnisse und das Langzeitüberleben. Dazu wurden insgesamt 45 Patienten identifiziert, bei denen zwischen 2000 und 2009 eine zytoreduktive Pankreasresektion bei fortgeschrittenem Pankreasadenokarzinom durchgeführt wurde (cS+CX-Gruppe). Im Sinne einer Match-Pair Analyse wurden diese Patienten mit 45 Patienten verglichen, bei denen eine primäre palliativ-intendierte Gemcitabin-basierte Chemotherapie durchgeführt wurde (CX-Gruppe). Beide Gruppen waren homogen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und Body-Mass-Index. Lokale R0- und R1-Resektionen gelangen bei 27% und 27% der Patienten mit metastasiertem Pankreasadenokarzinom. Eine R2-Resektion ohne Fernmetastasen lag bei 33% der Patienten vor, wohingegen bei 13% der Patienten eine R2-Resektion bei zusätzlich vorliegenden Fernmetastasen durchgeführt wurde. Das mediane Gesamtüberleben war in der cS+CX-Gruppe im Vergleich zur CX-Gruppe signifikant länger (10,4 Monate vs. 7,2 Monate; $p = 0,009$). Das mediane Gesamtüberleben bei Vorliegen einer R0/M1 Konstellation betrug 14,4 Monate bzw. 11,0 Monate bei R2/M0-Konstellation. Bei R1/M1 bzw. R2/M1-Konstellation betrug das mediane Gesamtüberleben nach zytoreduktiver Pankreasresektion und anschließender Gemcitabin-basierter Chemotherapie dahingegen nur 7,3 bzw. 6,1 Monate. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass eine palliativ-intendierte, zytoreduktive Pankreasresektion mit konsekutiver Gemcitabin-basierter Chemotherapie gerade bei Vorliegen einer R0/M1- bzw. R2/M0-Konstellation mit einem möglichen Überlebensvorteil **im Vergleich zur reinen palliativen Gemcitabin-basierten Chemotherapie einhergehen kann und daher** als individuell abgestimmtes Therapiekonzept in Betracht gezogen werden sollte.

Bahra M, Pratschke J, **Klein F**, Neuhaus P, Boas-Knoop S, Puhl G, Denecke T, Pullankavumkal JR, Sinn M, Riess H, Pelzer U. Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):930-6.

DOI: 10.1097/MPA.0000000000000365

Bahra M, Pratschke J, **Klein F**, Neuhaus P, Boas-Knoop S, Puhl G, Denecke T, Pullankavumkal JR, Sinn M, Riess H, Pelzer U. Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):930-6.

<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000365>

DOI: 10.1097/MPA.0000000000000365

Bahra M, Pratschke J, **Klein F**, Neuhaus P, Boas-Knoop S, Puhl G, Denecke T, Pullankavumkal JR, Sinn M, Riess H, Pelzer U. Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):930-6.

<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000365>

DOI: 10.1097/MPA.0000000000000365

Bahra M, Pratschke J, **Klein F**, Neuhaus P, Boas-Knoop S, Puhl G, Denecke T, Pullankavumkal JR, Sinn M, Riess H, Pelzer U. Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):930-6.

<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000365>

DOI: 10.1097/MPA.0000000000000365

Bahra M, Pratschke J, **Klein F**, Neuhaus P, Boas-Knoop S, Puhl G, Denecke T, Pullankavumkal JR, Sinn M, Riess H, Pelzer U. Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):930-6.

<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000365>

DOI: 10.1097/MPA.0000000000000365

Bahra M, Pratschke J, **Klein F**, Neuhaus P, Boas-Knoop S, Puhl G, Denecke T, Pullankavumkal JR, Sinn M, Riess H, Pelzer U. Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):930-6.

<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000365>

DOI: 10.1097/MPA.0000000000000365

Bahra M, Pratschke J, **Klein F**, Neuhaus P, Boas-Knoop S, Puhl G, Denecke T, Pullankavumkal JR, Sinn M, Riess H, Pelzer U. Cytoreductive Surgery for Pancreatic Cancer Improves Overall Outcome of Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):930-6.

<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000365>

DOI: 10.1097/MPA.0000000000000365

2.3 Aktuelle Herausforderungen und Entwicklungen der zentralisierten Pankreaschirurgie

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4. doi: 10.1007/s11605-018-3867-x.

Aktuelle Studien konnten zeigen, dass Pankreasresektionen in Deutschland auch heute noch mit einer erhöhten Krankenhaus-Mortalität von bis zu 10% einhergehen. Gerade das „hospital-volume“, also die Anzahl an jährlichen durchgeführten Pankreasresektionen, konnte dabei als relevanter Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität identifiziert werden. In Form einer SWOT-Analyse (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) untersuchten wir die Herausforderungen der modernen zentralisierten Pankreaschirurgie anhand unserer Erfahrung von 3.000 konsekutiven Pankreasresektionen. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 1990 bis 2017 wurden an unserer Klinik insgesamt 2.218 Pankreaskopfresektionen (74%), 494 Pankreasschwanzresektionen (16%), 200 totale Pankreatektomien (7%) und 88 „sonstige“ Pankreasresektionen (3%) durchgeführt. Bei insgesamt 265 Patienten (9%) wurden zudem zusätzliche vaskuläre Resektionen, sowie bei 167 Patienten (6%) zusätzliche Leberresektionen durchgeführt. Postoperative Komplikationen > Clavien II traten in der Gesamt-Patientenkohorte bei insgesamt 784 Patienten (26%) mit einer postoperativen Mortalität von 3% (91 Patienten) auf. Klinisch relevante Pankreasfisteln (Grad B und C) traten bei 148 Patienten (7%) nach Pankreaskopfresektion und 91 Patienten (18%) nach Pankreasschwanzresektion auf. 205 Patienten (9%) nach Pankreaskopfresektion, 39 Patienten nach Pankreasschwanzresektion (8%) und 11 Patienten nach totaler Pankreatektomie (5%) hatten eine postoperative Blutung. Als wesentliche prognostische Parameter für das Gesamtüberleben konnten die Grunderkrankung, der Lymphknotenstatus, sowie die chirurgische Radikalität aufgezeigt werden. Die Ergebnisse unserer Studie belegen die aktuellen Entwicklungen im Bereich der zunehmend zentralisierten Pankreaschirurgie. Insgesamt erniedrigte Raten an postoperativer Morbidität und Mortalität stehen einer zunehmenden Tendenz von erweiterten Indikationsstellungen zur operativen Therapie bei mitunter komplex erkrankten Patienten und damit einem insgesamt erhöhten perioperativen Risiko entgegen. Die bestmögliche individuell ausgerichtete Behandlung setzt zudem die Möglichkeiten eines interdisziplinär erfahrenen Behandlungs-Teams voraus. Gerade die Implementierung neuer Behandlungsansätze, aber auch Parameter wie chirurgische Ausbildung und eine dynamische Kalkulation der Kosteneffektivität setzen dabei die Erfahrung und Logistik, eines spezialisierten „high-volume“ Krankenhauses voraus.

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

Klein F, Pelzer U, Schmuck RB, Malinka T, Felsenstein M, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of centralized pancreatic surgery. A single center analysis of 3,000 consecutive pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 4.

<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3867-x>

DOI: 10.1007/s11605-018-3867-x

3. Diskussion

Die Fortschritte im Bereich der Pankreaschirurgie zeigen sich anhand einer reduzierten Mortalität und postoperativen Krankenhausverweildauer bei gleichzeitig kontinuierlicher Steigerung der jährlich durchgeführten Pankreasresektionen ⁹². Insbesondere aufgrund der weiter klinisch relevanten postoperativen Morbidität gilt es, die chirurgische Technik sowie die Abstimmung des interdisziplinären Behandlungskonzepts weiter zu entwickeln. Bei der Pankreaskopfresektion lag der Fokus dabei lange auf der pankreatoenteralen Anastomose. Mit der Pancreaticojejunostomie und der Pancreaticogastrostomie sind dazu zwei Rekonstruktionstechniken etabliert, wobei sich in verschiedenen Studien keine Unterschiede in Bezug auf die postoperative Morbidität und Mortalität aufzeigen ließen ^{39,40}. Keck et al. untersuchten die Fragestellung „Pancreaticojejunostomie versus Pancreaticogastrostomie“ dann noch einmal im Rahmen der RECOPANC-Studie in einer deutschlandweiten prospektiv randomisierten Studie ³¹. Als Ergebnis dieser Untersuchung von 440 Patienten zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz von POPF, PPH und postoperativer Mortalität. Eine zeitnah erschienene amerikanische Metaanalyse zeigte dahingegen eine erniedrigte Rate an POPF bei Durchführung einer Pancreaticogastrostomie im Vergleich zur Pancreaticojejunostomie ⁹³. Es bleibt daher festzuhalten, dass bis heute kein eindeutiger Vorteil einer der beiden Anastomosierungstechniken herausgestellt werden konnte.

Analog verhält es sich bei der Pankreasschwanzresektion. Eine Vielzahl an Verschluss-Techniken des Pankreasrestes sind beschrieben, aber bis heute kein Goldstandard etabliert ⁴²⁻⁴⁶. Im Rahmen der prospektiv randomisierten DISPACT-Studie untersuchten Diener et al. die Durchführung eines Staplerverschlusses im Vergleich zum Handnahtverschluss des Pankreasrestes bei der Pankreasschwanzresektion ³². Es konnten dabei keine Vorteile in Bezug auf die postoperative Morbidität oder Mortalität bei einem der beiden Verfahren aufgezeigt werden. In einer eigenen Arbeit untersuchten wir in einer retrospektiven Studie den Stellenwert der pankreatoenteralen Anastomose im Vergleich zum Handnaht- bzw. Staplerverschluss des Pankreasrestes. In einer Analyse von 198 Patienten konnten wir zeigen, dass eine pankreatoenterale Anastomose – entweder als Pancreaticogastrostomie oder Pancreaticojejunostomie - nach Pankreasschwanzresektion technisch sicher durchführbar ist und als mögliche Alternative zu den klassischen Verschlussverfahren als Möglichkeit zur POPF Reduktion individuell in Betracht gezogen werden sollte. Anhand des Pankreasrestverschlusses nach Pankreasschwanzresektion ergibt sich aber auch eine gute Überleitung zur Dynamik der technischen Entwicklungen und Fortschritte im Bereich der Pankreaschirurgie in den letzten Jahren. So konnte analog zu anderen Bereich der Chirurgie bereits relativ früh die laparoskopische Pankreasschwanzresektion als sichere und effektive Behandlungstechnik etabliert werden ⁹⁴. Aus praktischen Gründen wird dazu bis heute häufig der Verschluss mittels Klammernahtgerät durchgeführt. Die wissenschaftlichen Fragestellungen der letzten Jahre widmen sich daher nicht der Verschluss-Technik des Pankreasrestes, sondern vielmehr der technischen Durchführbarkeit und Ergebnis-Verbesserung der minimal-invasiven chirurgischen Technik. Generell

gilt die minimal-invasive Pankreasresektion bis heute aufgrund der anatomischen Lage im Retroperitoneum und der Nähe zu größeren viszeralen Blutgefäßen als besonders komplex⁹⁵. Mehta et al. und auch Venkat et al. konnten aber eindeutige Vorteile der laparoskopischen Technik in Form eines erniedrigten intraoperativen Blutverlust, geringeren postoperativen Krankenhausverweildauer, geringeren Rate an postoperativen Komplikationen bei gleichen Ergebnissen in Bezug auf die onkologische Radikalität im Vergleich zur klassischen offen-chirurgischen Pankreasschwanzresektion aufzeigen^{96,97}.

Aufgrund der guten Ergebnisse und technischen Erlernbarkeit gilt die laparoskopische Pankreasschwanzresektion daher heute als Standard. Die Pankreaskopfresektion ist aber insbesondere in minimal-invasiver Technik deutlich komplexer als die Pankreasschwanzresektion anzusehen.

So konnte die erste laparoskopische Pankreaskopfresektion bereits 1994 von Gagner et al. durchgeführt werden. Die Technik konnte sich aber bis auf weiteres aufgrund des unverhältnismäßig operativen Aufwandes nicht durchsetzen⁹⁸. Trotz einiger vielversprechenden Studien, die eine sichere technische Durchführbarkeit mit einer erniedrigten Krankenhausverweildauer und weniger postoperativem Schmerzmittelbedarf im Vergleich zur offenen Pankreaskopfresektion aufzeigten, gilt die laparoskopische Pankreaskopfresektionen bis heute nicht als etabliert und wird nur von wenigen ausgewiesenen Spezialisten durchgeführt^{99,100}. Gerade die deutlich erhöhte Operationszeit von bis zu 480 Minuten nach laparoskopischer und 351 Minuten nach offener Pankreaskopfresektion ist ein Ausdruck der Komplexität und der Lernkurve der minimal-invasiven Technik¹⁰¹.

Neben der laparoskopischen Pankreasresektion konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte im Rahmen der roboter-assistierten Pankreaschirurgie erreicht werden. Der Vorteil der roboter-assistierten im Vergleich zur rein laparoskopischen Pankreaschirurgie besteht in der Kombination aus verbesserter Ergonomie, Visualisierung und Geschicklichkeit und damit der Möglichkeit, offen-chirurgische und laparoskopische Expertise zu vereinen¹⁰².

Gerade bei der roboter-assistierten Pankreasschwanzresektion zeigten zahlreiche Studien eine gute technische Durchführbarkeit mit guten postoperativen Ergebnissen in Bezug auf die Rate an Komplikationen sowie onkologische Radikalität^{103,104}. Chen et al. zeigten 2015 zudem eine verbesserte Rate an Milz-erhaltenden Pankreasschwanzresektion mit weniger intraoperativem Blutverlust und POPF nach roboter-assistierter Pankreasschwanzresektion im Vergleich zur rein laparoskopischen Technik¹⁰⁵. Auch Roboter-assistierte Pankreaskopfresektionen sind in einigen Zentren bereits etabliert. Herbert Zeh III konnte ein hochspezialisiertes Programm zur Roboter-assistierten Pankreaschirurgie an der University of Pittsburgh School of Medicine, USA etablieren.

In einer Analyse von 250 roboter-assistierten Pankreasresektionen waren bereits 132 Pankreaskopfresektionen eingeschlossen, mit einer 30-Tages Mortalität von insgesamt nur 1,5 %¹⁰⁶. Auch in weiterführenden Studien konnte gezeigt werden, dass roboter-assistierte Pankreaskopfresektionen technisch sicher und onkologisch vergleichbar radikal wie konventionelle Pankreasresektionen durchführbar sind^{107,108}. Boone et al. untersuchten die Lernkurve im Rahmen

von roboter-assistierten Pankreaskopfresektionen ¹⁰⁹. Die Autoren zeigten eine Verringerung des intraoperativen Blutverlustes und eine Reduktion der Konvertierungs-Rate nach 20-, eine Verbesserung der Rate an POPF nach 40-, sowie eine Verbesserung der Operationszeit nach 60 durchgeführten roboter-assistierten Pankreaskopfresektionen. Diese Ergebnisse belegen die Notwendigkeit eines intensiven Trainings des operierenden Chirurgen und des gesamten Operations-Teams. Inwiefern aber die robotische Chirurgie als eine disruptive Technologie angesehen werden muss, wird die Zukunft zeigen. Neben chirurgisch-technischen Aspekten gilt es in Zukunft auch wesentliche Fragen der Kosten-Effektivität robotischer bzw. minimal-invasiven Operationsverfahren und den ökonomischem Umgang damit zu klären. So wurden in einer französischen Analyse analoge operative Ergebnisse im Vergleich von roboter-assistierten und laparoskopischen Pankreasschwanzresektionen aufgezeigt. Als Ergebnis der Gesamtbehandlungskosten-Analyse zeigte sich aber nach laparoskopischer Pankreasschwanzresektion ein Plus von 1.382,- € im Vergleich zu einem Minus von 1.254,- € nach Roboter-assistierter Pankreasschwanzresektion ¹¹⁰. Die Kostenunterschiede generierten sich dabei rein aus den intraoperativen Kosten von 6.756,- € bei der Roboter-assistierten im Vergleich zu 3.089,- € bei der laparoskopischen Operationstechnik. Trotz aller klinischen Vorteile für den Patienten muss daher auch den Faktor Kosteneffektivität weiter analysiert und verbessert werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der heutigen Pankreaschirurgie ist die Reevaluation traditioneller Resektionskriterien. Trotz aller Fortschritte in der präoperativen Diagnostik kann die lokale Resektabilität letztlich erst intraoperativ durch den operierenden Chirurgen beurteilt werden. Gerade im Bereich der mesentericoportalen Achse besteht ein erhöhtes Risiko für eine Tumordinfiltration. So kann intraoperativ eine vermutete Tumordinfiltration der V. portae nur eingeschränkt von einer ausschließlich inflammatorischen Veränderung unterschieden werden ¹¹¹. Yekebas et al. zeigten, dass bei 77 % aller aufgrund eines Tumorverdachts durchgeführten Pfortaderresektionen eine tatsächliche Tumordinfiltration in der endgültigen histopathologischen Untersuchung vorlag ¹¹². In einer weiteren Studie verglichen Turrini et al. Patienten, bei denen eine simultane PVR bei letztlich histopathologisch nicht bestätigter Tumordinfiltration durchgeführt wurde, mit Patienten, bei denen eine klassische Pankreaskopfresektion ohne Pfortaderresektion durchgeführt wurde ¹¹³. Dabei zeigte sich ein signifikant verbessertes Langzeitüberleben bei Patienten mit „falsch-negativer“ Pfortaderresektion. Ein analoger Überlebensvorteil einer sog. hilären en-bloc Resektion wurde von Neuhaus et al. bereits im Rahmen der chirurgischen Therapie des zentralen Gallengangskarzinoms aufgezeigt. Im Kontext der radikalen Resektion von hilären Cholangiokarzinomen vom Typ IIIa gilt die routinemäßige Resektion der Pfortader seitdem als Standard-Therapie ¹¹⁴. Es ergibt sich daher die Fragestellung ob auch bei der chirurgischen Behandlung des Pankreasadenokarzinom mit einer Routine Pfortaderresektion die Radikalität und damit die Prognose nach Pankreasresektionen insgesamt verbessert werden kann. In einer eigenen Analyse identifizierten wir daher 40 Patienten, bei denen eine solche „falsch-negative“ zusätzliche Pfortaderresektion (PVR-Gruppe) durchgeführt wurde. In

einer 1:3 Matched-pair Analyse mit Patienten, bei denen eine Routine Pankreasresektion ohne zusätzliche Gefäßresektion (SPR-Gruppe) durchgeführt wurde, zeigten sich in der PVR-Gruppe signifikant höhere Raten an postoperativen Komplikationen und ein zusätzlich reduziertes OS. Auch wenn eine simultane PVR heutzutage technisch sicher durchführbar ist, kann anhand unserer Ergebnisse und entgegen der Ergebnisse von Turrini et al. eine zusätzliche Routine PVR unabhängig von einer vermuteten Tumordinfiltration als Standardverfahren zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Während das Verfahren bei suspekter Tumordinfiltration der Pfortader heutzutage standardisiert ist, liegen dahingegen bei Vorliegen von Fernmetastasen, ob als inzidenteller intraoperativer oder unter laufender Chemotherapie größenkonstanter Befund bis heute keine eindeutigen Behandlungsempfehlungen vor^{16,62}. Antoniou et al. berichteten als Ergebnis einer Metaanalyse, dass simultane Leberresektionen, gerade sekundär bei metachronen Metastasen technisch sicher durchgeführt werden können und bei individuell ausgewählten Patienten mit einer Verbesserung des OS einhergehen können⁶².

In einer eigenen Studie untersuchten wir den Einfluss einer simultanen Leberresektion bei intraoperativem Zufallsbefund von „okkulten“ inzidentellen Lebermetastasen eines Pankreasadenokarzinoms. Dabei zeigten sich in einer Analyse von 22 Patienten, bei denen eine Pankreas- mit simultaner Leberresektion (HMPA-Gruppe) durchgeführt wurde, im Vergleich zu 22 Patienten, bei denen eine Standard Pankreasresektion ohne simultane Leberresektion (NMPA-Gruppe) durchgeführt wurde, keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die postoperative Morbidität und Mortalität, allerdings ein signifikant reduziertes OS in der Gruppe von Patienten mit simultaner Leberresektion. Der Ansatz zum Vergleich sollte aber in dieser Konstellation vielleicht nicht die Gruppe von Patienten mit Standard Pankreasresektion sein, sondern die Patienten, bei denen in einer solchen Situation die Operation abgebrochen und die Patienten einer palliativen Chemotherapie zugeführt wurden. In einer weiteren Studie untersuchten wir daher den Einfluss einer zytoreduktiven Pankreasresektion mit konsekutiver adjuvanter Gemcitabin-basierter Chemotherapie (cS+CX-Gruppe) im Vergleich zu einer in Bezug auf Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und Body-Mass-Index homogenen Patientengruppe, bei denen in einer solchen Situation eine rein palliative Chemotherapie (CX-Gruppe) durchgeführt wurde. Bei jeweils 27 % der Patienten in der cS+CX-Gruppe mit metastasiertem Pankreasadenokarzinom gelang eine lokale R0- bzw. R1-Resektion. In der cS+CX-Gruppe zeigte sich im Vergleich zur CX-Gruppe ein signifikant längeres medianes OS (10,4 Monate vs. 7,2 Monate; $p = 0,009$). In der Subgruppen-Analyse zeigte sich zudem bei Vorliegen einer R0/M1 Konstellation ein medianes OS von 14,4 Monaten bzw. 11,0 Monaten bei R2/M0-Konstellation. Bei R1/M1 bzw. R2/M1-Konstellation betrug das mediane Gesamtüberleben in der cs+CX-Gruppe dahingegen nur 7,3 bzw. 6,1 Monate. Als Ergebnis unserer Studie konnten wir zeigen, dass eine zytoreduktive Pankreasresektion mit konsekutiver Gemcitabin-basierter Chemotherapie gerade bei Vorliegen einer R0/M1- bzw. R2/M0-Konstellation mit einem möglichen

Überlebensvorteil im Vergleich zur reinen palliativen Gemcitabin-basierten Chemotherapie einhergehen kann und daher bei sorgfältig selektierten Patienten als individuelles Therapiekonzept in Betracht gezogen werden sollte. Neben der technischen Sicherheit von erweiterten Resektionen zur Verbesserung der chirurgischen Radikalität sollten als Fokus weiterer Studien aber vor allem auch Kriterien zur Auswahl des richtigen Zeitpunktes einer operativen Therapie bei lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem Malignom gerade im Kontext der modernen Entwicklungen im Bereich der neoadjuvanten und auch adjuvanten interdisziplinären Behandlung näher untersucht werden. Die Vorteile einer neoadjuvanten Vorbehandlung beim lokal fortgeschrittenen Pankreasadenokarzinom sind klar herausgestellt ^{11,115}. Als interessantes Ergebnis einer Untersuchung von Xia et al. zeigte sich zudem, dass das „histopathologische“ Behandlungsansprechen nicht direkt mit dem radiologischen Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie korreliert, so dass sich zum Beispiel bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten in der radiologischen Verlaufs-Bildgebung mitunter nur ein eingeschränktes Ansprechen des Tumors auf die Vorbehandlung zeigte, wohingegen sich dann in der histopathologischen Untersuchung ein vielfach besseres Ansprechen des Tumors auf die Vorbehandlung zeigte ¹¹⁶. Als wesentliche Schlussfolgerung dieser Studie für die klinische Praxis verbleibt daher eine großzügige Indikationsstellung zur primären neoadjuvanten Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Pankreasadenokarzinom, gleichzeitig aber auch eine großzügige Indikationsstellung zur konsekutiven operativen Therapie bei gutem Ansprechen auf die Neoadjuvanz. Kawamoto et al. berichteten zuletzt eine verbesserte Beurteilbarkeit des neoadjuvanten Therapieansprechens mittels „Dual-Energy“-CT (DECT) ¹¹⁷. Als wesentlicher surrogativer Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens beim Pankreasadenokarzinom ist bis heute in der klinischen Praxis aber vor allem das CA19-9 etabliert ¹¹⁸. Weitere Verbesserungen insbesondere in der radiologischen Beurteilbarkeit des neoadjuvanten Therapieansprechens sind aber gerade in der interdisziplinären Behandlung des Pankreasadenokarzinoms essentiell.

Neben individuell ausgerichteten onkologischen Behandlungskonzepten stehen aber auch gerade bei Patienten mit erhöhtem operativen Risiko vermehrt individuelle peri- und postoperative Behandlungspfade, im Vordergrund zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse in der Pankreaschirurgie. So können Pankreasresektionen heutzutage auch bei älteren Patienten sicher durchgeführt werden ¹¹⁹. Dennoch zeigt die Studienlage, dass mit steigendem Lebensalter ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse und postoperative Mortalität, eine verlängerte intensivmedizinische Behandlung sowie eine erhöhte stationäre Wiederaufnahmerate zu erwarten ist. ^{120,121}.

Ganz wichtig ist daher eine Standardisierung der postoperativen Behandlungsempfehlungen. Gute Ergebnisse zeigten sich nach Implementierung der ERAS (enhanced recovery after surgery) Richtlinien ¹²². Analog zum Komplikations-Management zeigt sich bei der Standardisierung von peri- und postoperativen Behandlungskonzepten ein wesentlicher Vorteil der Erfahrung und Logistik eines „high-volume“ Zentrums. So wurde die Notwendigkeit einer weiteren Zentralisierung der Pankreaschirurgie eindrücklich anhand der Ergebnisse von Nimptsch et al. und auch Krautz et al.

verdeutlicht ^{49,89}. Als Ergebnis einer Analyse der DRG (diagnosis-related-group) Statistiken in Deutschland aus den Jahren 2009 bis 2014 zeigte sich eine deutliche höhere postoperative Mortalität nach Pankreaschirurgie an „low-volume“ Krankenhäusern im Vergleich zum „high-volume“ Zentrum (11,5 % vs. 6,5 %) mit einer errechneten Risikoreduktion für postoperative Mortalität am „high-volume“ Zentrum von 53 % ^{49,89}. In den Niederlanden wurden basierend auf derartigen Daten eine Mindestanzahl von 20 Pankreasresektionen pro Jahr behördlich festgelegt. Als Ergebnis dieser fortgeschrittenen Zentralisierung in den Niederlanden zeigte sich ein deutlicher Rückgang der postoperativen Mortalität und insgesamt auch verbesserte Ergebnisse nach Pankreasresektionen bei Hochrisiko-Patienten ¹²³. Auch in Deutschland ist eine Zentralisierung anhand von erforderlichen Mindestanzahlen an jährlich durchgeführten Pankreasresektionen seit 2004 festgelegt. Zukünftig gilt es die ideale Vorgabe für behördlich vorgegebene Mindestanzahlen weiter zu untersuchen. Wo in den Niederlanden und Deutschland Mindestanzahlen von 20 bzw. 10 jährlich durchgeführten Pankreasresektionen festgelegt wurden, reichen die Empfehlungen zu einer erforderlichen Mindestanzahl in der Literatur von 10 bis hin zu 54 mindestens durchgeführten Pankreasresektionen pro Jahr ^{124,125}.

In einer eigenen Arbeit untersuchten wir in Form einer SWOT-Analyse (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) anhand unserer eigenen Erfahrungen von 3.000 konsekutiven Pankreasresektionen die modernen Herausforderungen der zentralisierten Pankreaschirurgie. Eine SWOT-Analyse ist gerade im Bereich der Wirtschaft und Unternehmenssteuerung ein wesentliches Instrument zur strategischen Planung, Positionsbestimmung und Strategieentwicklung und erscheint daher auch zur Beurteilung und Standortbestimmung eines hochspezialisierten klinischen Behandlungsprogrammes mehr als geeignet.

Bei insgesamt 9 % unserer Patienten wurden zusätzliche vaskuläre Resektionen, bei 6 % der Patienten zusätzliche Leberresektionen durchgeführt. Postoperative Komplikationen > Clavien II traten bei insgesamt 26 % der Patienten mit einer postoperativen Mortalität von 3 % auf. Als wesentliche prognostische Parameter für das OS wurden dabei die Grunderkrankung, der Lymphknotenstatus, sowie die chirurgische Radikalität aufgezeigt. Die Ergebnisse unserer Arbeit belegen insgesamt erniedrigte Raten an postoperative Morbidität und Mortalität bei zunehmend erweiterten, individuell ausgerichteten Indikationsstellungen zur operativen Therapie. Als Ergebnis unserer SWOT-Analyse zeigten sich dabei als Stärken der Zentralisierung eine hohe Fallzahl mit damit Akkumulation von chirurgischer und interdisziplinärer Expertise und zunehmender Standardisierung von peri- und postoperativen Behandlungskonzepten. Weiterhin besteht am „high-volume“ Zentrum die Möglichkeit zur Durchführung translationaler und / oder prospektiv randomisierter klinischer Studien. Schwächen der Zentralisierung sind am ehesten im Kontext des steigenden ökonomischen Druckes und damit unter anderem in der zunehmend verkürzten stationären Behandlungsdauer, aber auch der erschwerten Ausbildung jüngerer chirurgischer Kollegen anzusehen. Auch geht die Zentralisierung einher mit zunehmend weiteren geographischen Distanzen vom Wohnort unserer Patienten bis zum

erfahrenen Behandlungszentrum. Gerade im Kontext erhöhter stationärer Wiederaufnahmeraten ist die Entfernung zum primären Behandlungszentrum, insbesondere bei der Behandlung von Spätkomplikationen als möglicherweise relevanter prognostischer Parameter anzusehen. Chancen und Möglichkeiten der zentralisierten Pankreaschirurgie liegen außerdem in der Möglichkeit zur Durchführung individuell ausgerichteter, interdisziplinärer Therapieansätze auch bei lokal fortgeschrittenem Tumorstadium. Auch erlauben erhöhte Fallzahl und Expertise die Implementierung und Untersuchung neuerer technischer Verfahren, wie zum Beispiel der laparoskopischen und / oder roboter-assistierten Pankreaschirurgie. Gerade die bis heute manifeste Lernkurve bei der minimalchirurgischen Ausbildung erfordert die Fallzahlen und auch personellen Ausbildungsmöglichkeiten eines „high-volume“ Zentrums. Als Gefahren der Zentralisierung sind dahingegen bis heute vor allem der weiter steigende wirtschaftliche Druck anzusehen. So erfordern sowohl erweiterte Indikationsstellungen bei mitunter multimorbiden oder bereits voroperierten Patienten, aber auch die Durchführung von minimal-invasiven Pankreasresektionen eine Re-Kalkulation der zu erwartenden und tolerierbaren Behandlungs-Mehrkosten.

Zusammenfassend lässt sich als Ergebnis dieser Arbeit konstatieren, dass die Fortschritte in der Pankreaschirurgie in den letzten Jahren mit einer Verbesserung sowohl der postoperativen als auch des OS einhergehen. Im Bereich der Operationstechnik können mehr und mehr auch erweiterte Pankreasresektionen mit simultanen Gefäß- und / oder Leberresektionen technisch sicher durchgeführt werden. Weitere wesentliche Fortschritte in Bezug auf die Gesamtbehandlungsergebnisse insbesondere unter Berücksichtigung des verbesserten DSF und OS basieren aber vor allem auf den Entwicklungen im Bereich der interdisziplinär ausgerichteten Behandlungspfade.

Diese Arbeit stellt einen aktuellen Überblick mit Untersuchung möglicher relevanter chirurgisch-technischer Parameter für den Gesamtbehandlungs-Erfolg dar, auf deren Basis weitere Fortschritte und Entwicklungen in der Pankreaschirurgie zukünftig weiter validiert werden können.

4. Zusammenfassung

Die Fortschritte in der Pankreaschirurgie zeigen sich sehr eindrücklich anhand einer Reduktion der postoperativen Mortalität bei steigender Anzahl und zunehmend auch erweiterter Indikation zur Pankreasresektion. Gerade in der Behandlung von Patienten mit malignen Erkrankungen der periampullären Region, aber auch bei Patienten mit zystischen Pankreasraumforderungen oder chronischer Pankreatitis basieren die Fortschritte vor allem auf einer Verbesserung der interdisziplinären Behandlungsmöglichkeiten. Die chirurgischen Ergebnisse vor allem in Bezug auf die postoperative Morbidität und Mortalität, sowie auch die chirurgische Radikalität stellen aber bis heute einen wesentlichen prognostischen Marker für den Gesamtbehandlungserfolg dar.

Chirurgisch-technisch gilt bis heute das Verfahren mit dem Pankreasrest weiter als „Achillesverse“ der Operation. Bei der Pankreaskopfresektion sind dazu mit der Pancreaticogastrostomie und der Pancreaticojejunostomie zwei Rekonstruktionstechniken etabliert. Dabei konnten keine Unterschiede in Bezug auf wesentliche intra- und postoperative Parameter gezeigt werden.

Bei der Pankreasschwanzresektion sind verschiedene Verfahren mit dem Pankreasrest beschrieben, aber letztlich mit dem Stapler- und dem Handnahtverschluss zwei wesentliche Verfahren etabliert. Als weitere Alternative untersuchten wir in einer retrospektiven Arbeit den Stellenwert einer pankreatoenteralen Anastomose bei der Pankreasschwanzresektion im Vergleich zum etablierten Stapler- bzw. Handnahtverschluss. Wir konnten dabei zeigen, dass eine pankreatoenterale Anastomose bei der Pankreasschwanzresektion, entweder als Pancreaticogastrostomie oder Pancreaticojejunostomie, technisch sicher durchführbar ist und damit individuell zur Reduktion der POPF Rate in Betracht gezogen werden sollte. Auch größere prospektiv randomisierte Studien konnten weder bei der Pankreaskopf- noch bei der Pankreasschwanzresektion einen relevanten Vorteil einer der verschiedenen Anastomosierungs- bzw. Verschluss-Techniken aufzeigen. Wesentliche Fortschritte gelangen in den letzten Jahren auch mit der zunehmenden Implementierung von minimal-invasiven Operationstechniken, also der laparoskopischen und auch der Roboter-assistierten Pankreaschirurgie. Im Vergleich zu den klassischen offen-chirurgischen Operationstechniken zeigten sich gerade bei der Roboter-assistierten Pankreasresektion deutliche Vorteile in Bezug auf den intraoperativen Blutverlust und die postoperative Krankenhausverweildauer, bei gleichzeitig nicht erhöhter postoperativer Morbidität und Mortalität und gleicher onkologischer Radikalität. Aus operations-technisch praktischen Gründen sind bei der minimal-invasiven Pankreaschirurgie außerdem mit dem Staplerverschluss bzw. der Pancreaticojejunostomie auch zwei Verfahren mit dem Pankreasrest nach Pankreaskopf- bzw. Pankreasschwanzresektion als Standard etabliert. Neben der chirurgischen Technik an sich, zeigte sich aber außerdem die prognostische Relevanz der chirurgischen Radikalität. Auch hier konnten in den letzten Jahren, insbesondere seit Einführung der neoadjuvanten Therapie beim Pankreasadenokarzinom eine erhöhte Rate an R0-Resektionen erreicht werden. Mit zusätzlichen Gefäß- und auch Multiviszeralresektionen konnten in diesem Bereich zudem auch erweiterte Resektionen als Standard etabliert werden. Gerade mit den Verbesserungen in der

chirurgischen Expertise aber auch den Fortschritten in neoadjuvanten und auch adjuvanten Therapieoptionen konnte so als Ergebnis eine Verbesserung des Langzeitüberlebens nach Pankreasresektionen erreicht werden. In einer retrospektiven Studie untersuchten wir zusätzlich den möglichen Vorteil einer zusätzlichen Routine Resektion der Pfortader als möglichen Ansatz zur Verbesserung der chirurgischen Radikalität. Dabei zeigten sich aber im Vergleich zu Patienten mit Standard Pankreasresektion ohne simultane Pfortaderresektion eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität und dazu ein verschlechtertes Langzeitüberleben, so dass eine zusätzliche Routine Pfortaderresektion daher nicht empfohlen werden kann. In einer weiteren Arbeit untersuchten wir den Einfluss einer zytoreduktiven Pankreasresektion mit konsekutiver Gemcitabin-basierter Chemotherapie im Vergleich zur reinen palliativen Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen und / oder metastasiertem Pankreasadenokarzinom. Dabei konnten wir einen Überlebensvorteil der zytoreduktiven Pankreasresektion gerade bei Patienten mit R0/M1 bzw. R0/M0-Konstellation aufzeigen.

Ein Hauptrisikofaktor in der Pankreaschirurgie verbleibt aber bis heute die interdisziplinäre Expertise und Erfahrung des Behandlungszentrums. Gerade am „high-volume“ Zentrum zeigt sich eine insgesamt verbesserte Behandlungsqualität mit im Vergleich zum „low-volume“ Zentrum verbesserter postoperativer Morbidität und Mortalität, aber auch insgesamt verbessertem Langzeitüberleben. In Form einer „SWOT-Analyse“ untersuchten wir daher in einer weiteren Arbeiten die Stärken, Schwächen, Möglichkeit und Gefahren der zentralisierten Pankreaschirurgie anhand unserer eigenen Erfahrung von 3.000 konsekutiven Pankreasresektionen. Als Ergebnis dieser Studie konnten wir die Grunderkrankung, den Lymphknotenstatus und die chirurgische Radikalität als wesentliche prognostische Marker für das Langzeitüberleben aufzeigen. Zusätzlich belegen unsere Ergebnisse mit einer erniedrigten Rate an postoperativer Morbidität und Mortalität bei gleichzeitig steigender Anzahl an jährlich durchgeführten Pankreasresektionen oftmals im Rahmen von individuell ausgerichteten, interdisziplinären Therapieansätze die aktuellen Entwicklungen der Zentralisierung in der Pankreaschirurgie.

Neben einer weiteren Forcierung der Zentralisierung gilt es in den nächsten Jahren vor allem die chirurgische Technik, insbesondere im Bereich der minimal-invasiven Chirurgie in Bezug auf den Patienten-Nutzen und auch die Kosten-Effektivität weiter zu untersuchen. Weiterhin gilt es die verschiedenen interdisziplinären Fortschritte stets aktualisiert aufeinander abzustimmen, um ein möglichst optimales Behandlungsergebnis für unsere Patienten zu erzielen.

5. Literaturangaben

1. Teh SH, Diggs BS, Deveney CW, Sheppard BC. Patient and hospital characteristics on the variance of perioperative outcomes for pancreatic resection in the United States: a plea for outcome-based and not volume-based referral guidelines. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2009;144(8):713-721.
2. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2006;10(9):1199-1210; discussion 1210-1211.
3. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. 2006;140(5):764-772.
4. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(3):267-277.
5. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310(14):1473-1481.
6. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012;308(2):147-156.
7. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(21):3496-3502.
8. Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, Ellenhorn JDI, Kim J. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2011;117(10):2044-2049.
9. Takahashi H, Akita H, Tomokuni A, et al. Preoperative Gemcitabine-based Chemoradiation Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Impact of Venous and Arterial Involvement Status on Surgical Outcome and Pattern of Recurrence. *Ann Surg*. 2016;264(6):1091-1097.
10. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, Eslick GD, Lam VWT, Sandroussi C. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2011;15(11):2059-2069.
11. Sharma G, Whang EE, Ruan DT, Ito H. Efficacy of Neoadjuvant Versus Adjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Decision Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1229-1237.
12. Pecorelli N, Braga M, Doglioni C, et al. Preoperative chemotherapy does not adversely affect pancreatic structure and short-term outcome after pancreatectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg*

Aliment Tract. 2013;17(3):488-493.

13. Cho SW, Tzeng C-WD, Johnston WC, et al. Neoadjuvant radiation therapy and its impact on complications after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP). *HPB*. 2014;16(4):350-356.
14. Hatzaras I, George N, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, Bloomston M. Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):991-997.
15. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2018;18(1):2-11.
16. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;155(6):977-988.
17. Hayasaki A, Isaji S, Kishiwada M, et al. Survival Analysis in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Undergoing Chemoradiotherapy Followed by Surgery According to the International Consensus on the 2017 Definition of Borderline Resectable Cancer. *Cancers*. 2018;10(3).
18. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology*. 2012;142(4):796-804; quiz e14-15.
19. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2006;6(1-2):17-32.
20. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2012;12(3):183-197.
21. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007;356(7):676-684.
22. Ihse I, Borch K, Larsson J. Chronic pancreatitis: results of operations for relief of pain. *World J Surg*. 1990;14(1):53-58.
23. Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T, Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery*. 2013;153(3):357-364.
24. Crile G. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1970;130(6):1049-1053.
25. Herter FP, Cooperman AM, Ahlborn TN, Antinori C. Surgical experience with pancreatic and periampullary cancer. *Ann Surg*. 1982;195(3):274-281.

26. Poon RTP, Fan ST. Decreasing the pancreatic leak rate after pancreaticoduodenectomy. *Adv Surg.* 2008;42:33-48.
27. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006;244(6):931-937; discussion 937-939.
28. Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(8):2126-2135.
29. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8-13.
30. Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery.* 2007;142(1):20-25.
31. Keck T, Wellner UF, Bahra M, et al. Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2016;263(3):440-449.
32. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, et al. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 2011;377(9776):1514-1522.
33. Eckardt AJ, Klein F, Adler A, et al. Management and outcomes of haemorrhage after pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy. *Br J Surg.* 2011;98(11):1599-1607.
34. Kamphues C, Bova R, Schricke D, et al. Postoperative complications deteriorate long-term outcome in pancreatic cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(3):856-863.
35. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-2921.
36. Kausch W. Das carcinoma der papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr 2 Cline Chir* 191278439e486.
37. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg.* 1935;102(4):763-779.
38. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146(6):959-962.
39. Duffas J-P, Suc B, Msika S, et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg.* 2005;189(6):720-729.
40. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1995;222(4):580-588; discussion 588-592.

41. Klein F, Bahra M, Glanemann M, et al. Matched-pair analysis of postoperative morbidity and mortality for pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy using mattress sutures in soft pancreatic tissue remnants. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPDI*. 2012;11(1):89-95.
42. Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, et al. Randomized clinical trial of ultrasonic dissector or conventional division in distal pancreatectomy for non-fibrotic pancreas. *Br J Surg*. 1999;86(5):608-611.
43. Harris LJ, Abdollahi H, Newhook T, et al. Optimal technical management of stump closure following distal pancreatectomy: a retrospective review of 215 cases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2010;14(6):998-1005.
44. Sa Cunha A, Carrere N, Meunier B, et al. Stump closure reinforcement with absorbable fibrin collagen sealant sponge (TachoSil) does not prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy: the FIABLE multicenter controlled randomized study. *Am J Surg*. 2015;210(4):739-748.
45. Suzuki Y, Kuroda Y, Morita A, et al. Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1995;130(9):952-955.
46. Klein F, Sauer IM, Pratschke J, Bahra M. Bovine Serum Albumin-Glutaraldehyde Sealed Fish-Mouth Closure of the Pancreatic Remnant during Distal Pancreatectomy. *HPB Surg World J Hepatic Pancreat Biliary Surg*. 2017;2017:9747421.
47. Kawai M, Tani M, Okada K, et al. Stump closure of a thick pancreas using stapler closure increases pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Am J Surg*. 2013;206(3):352-359.
48. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, et al. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation. *Ann Surg*. 2015;261(3):537-546.
49. Nimptsch U, Krautz C, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Nationwide In-hospital Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany is Higher than Anticipated. *Ann Surg*. 2016;264(6):1082-1090.
50. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2000;4(6):567-579.
51. Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, et al. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25(5):1025-1032.
52. Sinn M, Denkert C, Striefler JK, et al. α -Smooth muscle actin expression and desmoplastic stromal reaction in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study. *Br J Cancer*. 2014;111(10):1917-1923.
53. Klein F, Bahra M, Schirmeier A, et al. Prognostic significance of DNA cytometry for adjuvant therapy response in pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2015;112(1):66-71.
54. Tseng JF, Tamm EP, Lee JE, Pisters PWT, Evans DB. Venous resection in pancreatic cancer surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(2):349-364.

55. Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg.* 2014;218(3):401-411.
56. Elberm H, Ravikumar R, Sabin C, et al. Outcome after pancreaticoduodenectomy for T3 adenocarcinoma: A multivariable analysis from the UK Vascular Resection for Pancreatic Cancer Study Group. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2015;41(11):1500-1507.
57. Christians KK, Lal A, Pappas S, Quebbeman E, Evans DB. Portal vein resection. *Surg Clin North Am.* 2010;90(2):309-322.
58. Malinka T, Klein F, Andreou A, Pratschke J, Bahra M. Distal Pancreatectomy Combined with Multivisceral Resection Is Associated with Postoperative Complication Rates and Survival Comparable to Those After Standard Procedures. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* May 2018.
59. Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Uchida T. Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? *Hepatogastroenterology.* 1997;44(14):567-573.
60. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):118-127.
61. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery.* 2016;160(1):136-144.
62. Antoniou E, Margonis GA, Sasaki K, et al. Is resection of pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? A review of current literature. *ANZ J Surg.* 2016;86(12):973-977.
63. Klempnauer J, Ridder GJ, Piso P, Pichlmayr R. [Is liver resection in metastases of exocrine pancreatic carcinoma justified?]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen.* 1996;67(4):366-370.
64. Dünschede F, Will L, von Langsdorf C, et al. Treatment of metachronous and simultaneous liver metastases of pancreatic cancer. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur.* 2010;44(3-4):209-213.
65. Shen Q, Jiang QF, Tian YW, Yu M, Jia JK, Xue HZ. [Observation on the efficacy of modified Appleby operation for carcinoma of the body and tail of the pancreas]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96(6):431-434.
66. Denecke T, Andreou A, Podrabsky P, et al. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(5):1058-1064.
67. Cesaretti M, Abdel-Rehim M, Barbier L, Dokmak S, Hammel P, Sauvanet A. Modified Appleby procedure for borderline resectable/locally advanced distal pancreatic adenocarcinoma: A major procedure for selected patients. *J Visc Surg.* 2016;153(3):173-181.
68. Di Sebastiano P. The quality of life in chronic pancreatitis: the role of surgery. *JOP J Pancreas.*

2006;7(1):120-121.

69. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1481-1487.

70. Beger HG, Witte C, Krautzberger W, Bittner R. [Experiences with duodenum-sparing pancreas head resection in chronic pancreatitis]. *Chir Z Für Alle Geb Oper Medizen*. 1980;51(5):303-307.

71. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1987;2(6):701-707.

72. Zhou Y, Shi B, Wu L, Wu X, Li Y. Frey procedure for chronic pancreatitis: Evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreatoduodenectomy and Beger procedure: A meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2015;15(4):372-379.

73. Malinka T, Klein F, LE Thu T, et al. A Bi-national Analysis of 252 Pancreatic Resections for Chronic Pancreatitis with Regard to Incidental Carcinoma Sequence and Overall Postoperative Outcome. *Anticancer Res*. 2018;38(8):4947-4952.

74. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg*. 2007;245(3):443-451.

75. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2004;8(8):951-959.

76. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2006;10(9):1280-1290; discussion 1290.

77. Goh BKP, Tan Y-M, Chung Y-FA, et al. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2008;143(10):956-965.

78. Futagawa Y, Imazu H, Mori N, et al. The Effectiveness and Feasibility of Endoscopic Ultrasound-guided Transgastric Drainage of Postoperative Fluid Collections Early After Pancreatic Surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2017;27(4):267-272.

79. Jürgensen C, Distler M, Arlt A, et al. EUS-guided drainage in the management of postoperative pancreatic leaks and fistulas (with video). *Gastrointest Endosc*. September 2018.

80. De Carlis L, Ferla F, Di Sandro S, Giacomoni A, De Carlis R, Sguinzi R. Pancreaticoduodenectomy and postoperative pancreatic fistula: risk factors and technical considerations in a specialized HPB center. *Updat Surg*. 2014;66(2):145-150.

81. Allen PJ. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med*. 2014;371(9):875-876.

82. Goyert N, Eeson G, Kagedan DJ, et al. Pasireotide for the Prevention of Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy: A Cost-effectiveness Analysis. *Ann Surg.* 2017;265(1):2-10.
83. Mehta VV, Fisher SB, Maithel SK, Sarmiento JM, Staley CA, Kooby DA. Is it time to abandon routine operative drain use? A single institution assessment of 709 consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg.* 2013;216(4):635-642; discussion 642-644.
84. Van Buren G, Bloomston M, Hughes SJ, et al. A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Ann Surg.* 2014;259(4):605-612.
85. Goodney PP, Stukel TA, Lucas FL, Finlayson EVA, Birkmeyer JD. Hospital volume, length of stay, and readmission rates in high-risk surgery. *Ann Surg.* 2003;238(2):161-167.
86. Fong ZV, Ferrone CR, Thayer SP, et al. Understanding hospital readmissions after pancreaticoduodenectomy: can we prevent them?: a 10-year contemporary experience with 1,173 patients at the Massachusetts General Hospital. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2014;18(1):137-144; discussion 144-145.
87. Mesleh MG, Stauffer JA, Bowers SP, Asbun HJ. Cost analysis of open and laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a single institution comparison. *Surg Endosc.* 2013;27(12):4518-4523.
88. Santema TB, Visser A, Busch ORC, et al. Hospital costs of complications after a pancreatoduodenectomy. *HPB.* 2015;17(8):723-731.
89. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg.* 2018;267(3):411-417.
90. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2117-2127.
91. Weber CE, Bock EA, Hurtuk MG, et al. Clinical and pathologic features influencing survival in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2014;18(2):340-347.
92. Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg.* 2015;220(4):530-536.
93. Menahem B, Guittet L, Mulliri A, Alves A, Lubrano J. Pancreaticogastrostomy is superior to pancreaticojejunostomy for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2015;261(5):882-887.
94. Kim SC, Park KT, Hwang JW, et al. Comparative analysis of clinical outcomes for laparoscopic distal pancreatic resection and open distal pancreatic resection at a single institution. *Surg Endosc.* 2008;22(10):2261-2268.
95. Alsfasser G, Hermeneit S, Rau BM, Klar E. Minimally Invasive Surgery for Pancreatic Disease - Current Status. *Dig Surg.* 2016;33(4):276-283.
96. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, Lidor AO, Makary MA, Wolfgang CL. Laparoscopic distal

pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2012;255(6):1048-1059.

97. Mehta SS, Doumane G, Mura T, Nocca D, Fabre J-M. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a single-institution case-control study. *Surg Endosc.* 2012;26(2):402-407.

98. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc.* 1994;8(5):408-410.

99. Croome KP, Farnell MB, Que FG, et al. Pancreaticoduodenectomy with major vascular resection: a comparison of laparoscopic versus open approaches. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2015;19(1):189-194; discussion 194.

100. Klompmaker S, van Hilst J, Wellner UF, et al. Outcomes After Minimally-invasive Versus Open Pancreatoduodenectomy: A Pan-European Propensity Score Matched Study. *Ann Surg.* June 2018.

101. Song KB, Kim SC, Hwang DW, et al. Matched Case-Control Analysis Comparing Laparoscopic and Open Pylorus-preserving Pancreaticoduodenectomy in Patients With Periapillary Tumors. *Ann Surg.* 2015;262(1):146-155.

102. Boggi U, Signori S, De Lio N, et al. Feasibility of robotic pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2013;100(7):917-925.

103. Lai ECH, Tang CN. Current status of robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy: a comprehensive review. *Asian J Endosc Surg.* 2013;6(3):158-164.

104. Suman P, Rutledge J, Yiengpruksawan A. Robotic distal pancreatectomy. *JSLs.* 2013;17(4):627-635.

105. Chen S, Zhan Q, Chen J, et al. Robotic approach improves spleen-preserving rate and shortens postoperative hospital stay of laparoscopic distal pancreatectomy: a matched cohort study. *Surg Endosc.* 2015;29(12):3507-3518.

106. Zureikat AH, Moser AJ, Boone BA, Bartlett DL, Zenati M, Zeh HJ. 250 robotic pancreatic resections: safety and feasibility. *Ann Surg.* 2013;258(4):554-559; discussion 559-562.

107. Nassour I, Choti MA, Porembka MR, Yopp AC, Wang SC, Polanco PM. Robotic-assisted versus laparoscopic pancreaticoduodenectomy: oncological outcomes. *Surg Endosc.* 2018;32(6):2907-2913.

108. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, Pacilio CA, Ricciardiello M, Minni F. Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy: What is the Best “Choice”? A Systematic Review and Network Meta-analysis of Non-randomized Comparative Studies. *World J Surg.* 2018;42(3):788-805.

109. Boone BA, Zenati M, Hogg ME, et al. Assessment of quality outcomes for robotic pancreaticoduodenectomy: identification of the learning curve. *JAMA Surg.* 2015;150(5):416-422.

110. Souche R, Herrero A, Bourel G, et al. Robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy: a French prospective single-center experience and cost-effectiveness analysis. *Surg Endosc.* 2018;32(8):3562-3569.

111. Yu XZ, Li J, Fu DL, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2014;40(4):371-378.
112. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg*. 2008;247(2):300-309.
113. Turrini O, Ewald J, Barbier L, Mokart D, Blache JL, Delpero JR. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg*. 2013;257(4):726-730.
114. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, et al. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1602-1608.
115. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7(4):e1000267.
116. Xia BT, Fu B, Wang J, et al. Does radiologic response correlate to pathologic response in patients undergoing neoadjuvant therapy for borderline resectable pancreatic malignancy? *J Surg Oncol*. 2017;115(4):376-383.
117. Kawamoto S, Fuld MK, Laheru D, Huang P, Fishman EK. Assessment of iodine uptake by pancreatic cancer following chemotherapy using dual-energy CT. *Abdom Radiol N Y*. 2018;43(2):445-456.
118. Boone BA, Steve J, Zenati MS, et al. Serum CA 19-9 Response to Neoadjuvant Therapy is Associated with Outcome in Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4351-4358.
119. Miyazaki Y, Kokudo T, Amikura K, et al. Age does not affect complications and overall survival rate after pancreaticoduodenectomy: Single-center experience and systematic review of literature. *Biosci Trends*. 2016;10(4):300-306.
120. Kimura W, Miyata H, Gotoh M, et al. A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2014;259(4):773-780.
121. Yermilov I, Bentrem D, Sekeris E, et al. Readmissions following pancreaticoduodenectomy for pancreas cancer: a population-based appraisal. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(3):554-561.
122. Lassen K, Coolson MME, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg*. 2013;37(2):240-258.
123. de Wilde RF, Besselink MGH, van der Tweel I, et al. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg*. 2012;99(3):404-410.
124. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Mindestmengen in der Chirurgie: Bislang eher ein

zahnloser Tiger. February 2010.

125. Hata T, Motoi F, Ishida M, et al. Effect of Hospital Volume on Surgical Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2016;263(4):664-672.

7. Danksagung

Mein erster und ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Johann Pratschke, Direktor der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum für die uneingeschränkte Förderung und Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung als Grundlage dieser Arbeit und Motivation zur Verwirklichung meiner beruflichen Ziele.

Mein weiterer ganz persönlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Marcus Bahra, der mich schon als Student als Mentor an die Hand genommen hat und mir von Anfang an die Freude an einer akademisch-chirurgischen Ausbildung vermittelt hat. Unsere beinahe tägliche Korrespondenz dient mir als Motivation für den dauerhaften klinischen Einsatz und gleichermaßen als Inspiration für immer neue Ideen und die Umsetzung gemeinsamer klinischer und akademischer Projekte.

Danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. Peter Neuhaus, ehemaliger Direktor der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum für die Möglichkeit und das Vertrauen, meine ersten beruflichen Schritte unter seiner Regide antreten zu dürfen. In diesen ersten Jahren der beruflichen Tätigkeit ist mein Interesse an einer chirurgisch-akademischen Laufbahn maßgeblich geweckt worden.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Hon. Professor PD Dr. med. Dietmar Jacob, der mir im Rahmen der Doktorarbeit und weiteren ersten wissenschaftlichen Arbeiten die Grundlagen und auch die Freude am korrekten wissenschaftlichen Arbeiten vermittelt hat.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Thomas Malinka, Herrn Professor Dr. med. Igor Sauer und Herrn Professor Dr. med. univ. Robert Öllinger für Ihren Einsatz bei meiner chirurgisch-akademischen Ausbildung und die fortwährende berufliche und freundschaftliche Inspiration.

Ganz besonderes bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. med. Uwe Pelzer und Frau PD Dr. med. Marianne Sinn aus der Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie der Charité Berlin, Herrn PD Dr. med. Timm Denecke aus der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité Berlin und Herrn Dr. med. Christian Jürgensen aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie für die nunmehr jahrelange kooperative und freundliche interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Behandlung unserer gemeinsamen Patienten und Erarbeitung von gemeinsamen Forschungsprojekten.

Weiterhin danken möchte ich allen derzeitigen und ehemaligen chirurgischen und auch fächerübergreifenden Kollegen, Doktorandinnen und Co-Autoren für die produktive Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir buchstäblich Wurzeln und Flügel verliehen haben und meiner gesamten Familie und meinen Freunden. Besonders habe ich beim Anfertigen dieser Arbeit an meinen Großvater Dr. med. Eugen Klein gedacht, der mich bereits in Kindheitstagen für eine akademische Karriere begeistert hat.

8. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Dr. med. Fritz Klein