

Aus der Klinik für Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Evaluation von interdisziplinären Behandlungskonzepten in  
der modernen Pankreaschirurgie“

“Evaluation of interdisciplinary treatment strategies in modern pancreatic  
surgery”

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lea Timmermann

aus Alfeld (Leine)

Datum der Promotion: 05.03.2021

Inhalt	
I. Abbildungsverzeichnis	3
II. Abstract	4-6
III. Manteltext	
1. Einleitung	7-22
1.1. Epidemiologie des Pankreaskarzinoms	7
1.2. Symptome und Diagnostik des Pankreaskarzinoms	8
1.3. Aktuelle Therapieprinzipien	8-15
1.3.1. Allgemeine Therapieprinzipien	8
1.3.2. Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie	9-13
1.3.3. Möglichkeiten und Prinzipien der chirurgischen Therapie	13-15
1.3.3.1. Subtotale Pankreaslinksresektion mit simultaner Resektion des Truncus coeliacus („Appleby-Operation“)	13-15
1.4. Perioperative Komplikationen in der Pankreaschirurgie	15-19
1.4.1. Postoperative nekrotisierende Pankreatitis des Restpankreas nach Pankreasresektionen	18-19
1.5. Prognose	19-20
1.5.1. Operationsassoziierte Mortalität	20
1.6. Aktuelle Fragen der onkologischen Pankreaschirurgie	20-22
2. Methodik	23-26
2.1. Neoadjuvant Chemotherapy Enhances Local Postoperative Histopathological Tumour Stage in Borderline Resectable Pancreatic Cancer – A Matched Pair Analysis	23-24
2.2. Is there a role for the Appleby Procedure in 2020? – Results from a matched pair analysis	24-25
2.3. Postoperative acute necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant (POANP): a new definition of severe pancreatitis following pancreaticoduodenectomy	25-26
3. Ergebnisse	27-31
3.1. Neoadjuvant Chemotherapy Enhances Local Postoperative Histopathological Tumour Stage in Borderline Resectable Pancreatic Cancer – A Matched Pair Analysis	27-28
3.2. Is there a role for the Appleby Procedure in 2020? – Results from a matched pair analysis	29-30
3.3. Postoperative acute necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant (POANP): a new definition of severe pancreatitis following pancreaticoduodenectomy	30-31
4. Anwendung und weiterführende Fragen	32-40
5. Literaturverzeichnis	41-44
Eidesstattliche Versicherung	45-46
Originalpublikationen	47-66
Lebenslauf	67
Danksagung	68

I. Abbildungsverzeichnis

- Abb.1: Aktueller Therapiealgorithmus für die Therapie des Pankreaskarzinoms, *Quelle: Timmermann L: Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf den postoperativen histopathologischen Tumorstatus im Pankreasadenokarzinom, Kongressvortrag Viszeralmedizin 2019, Wiesbaden* 11
- Abb. 2: Passager okkludierte A. hepatica communis mit Kontrastierung der A. hepatica propria über duodenopankreatische Kollateralen über die A. mesenterica superior, *Quelle: Institut für Radiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin* 15
- Abb. 3: Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf lokale histopathologische Faktoren, *Quelle: Timmermann L: Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf den postoperativen histopathologischen Tumorstatus im Pankreasadenokarzinom, Kongressvortrag Viszeralmedizin 2019, Wiesbaden* 34

## Abstract

*Hintergrund* Das Pankreasadenokarzinom kann aufgrund von Rezidivrate und Metastasierungstendenz als systemische Erkrankung verstanden werden, dessen kurativ intendierte Behandlung ein interdisziplinäres Vorgehen aus chirurgischer und systemischer Therapie in patientenindividualisierter Form voraussetzt. Im Rahmen dieser Promotion werden drei Säulen der aktuellen Pankreaschirurgie beleuchtet. Der Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf den postoperativen histopathologischen Status beim borderline-resektablen Pankreaskarzinom wurde mit dem Ziel untersucht, lokale beeinflussbare Tumorfaktoren zu identifizieren, die ursächlich für eine persistierende Rezidivtendenz sein können. Die zweite Säule der modernen Pankreaschirurgie stellt die differenzierte lokale Therapie dar. Hier wird auf die Rolle der subtotalen Pankreaslinksresektion mit simultaner Resektion des Truncus coeliacus im aktuellen Kontext eingegangen, um diese als differenzierte Therapiestrategie bei Patienten mit Tumorauffektion des Truncus coeliacus zu evaluieren. Die dritte Säule der modernen Pankreaschirurgie beinhaltet das Erkennen und Behandeln eingriffsspezifischer Komplikationen. Die nekrotisierende Pankreatitis des Restpankreas nach Pankreaskopfresektion wurde auf Risikofaktoren, Prädiktoren und zusätzlich einhergehende Komplikationen hin untersucht.

*Methoden* Alle Auswertungen erfolgten retrospektiv. Abhängig von der Fragestellung wurde hierfür eine Kontrollgruppe anhand definierter Kriterien im Sinne einer Matched-Pair Vergleichsanalyse herangezogen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 25.0. Ein p-Wert unter 0.05 wurde als statistisch signifikant festgelegt.

*Ergebnisse und Schlussfolgerung* Die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie beeinflusste in unserer Kohorte Nodalstatus und Lymphgefäßinfiltration beim borderline-resektablen Pankreaskarzinom signifikant. Übrige lokale Faktoren, z.B.

Blutgefäß- oder Perineuralscheideninvasion, bleiben unbeeinflusst. Bei ansonsten vergleichbaren perioperativen Komplikationsraten traten in der Fallgruppe signifikant weniger schwerwiegende postoperative Pankreasfisteln (POPF) auf. Die subtotale Pankreaslinksresektion mit simultaner Resektion des Truncus coeliacus nach vorheriger angiografischer Vorbereitung ist im Vergleich zu Resektionen ohne Gefäßresektion eine sichere Therapieoption mit vergleichbarer perioperativer Komplikationsrate. In der Fallgruppe traten signifikant weniger schwerwiegende postoperative Pankreasblutungen (PPH) auf. In der Auswertung der Fälle nekrotisierender Pankreatitiden des Restpankreas nach Pankreasresektion sind signifikante Unterschiede in perioperativen Parametern, dem CRP-Verlauf und den SOFA-Scores, in Gesamtverweildauer und Verweildauer auf der Intensivstation zu erkennen. Sie ist eine histopathologische Diagnose, die sich in unserer Auswertung anhand klinischer Prädiktoren und Komplikationsraten signifikant von der nicht-nekrotisierenden Verlaufsform unterscheidet.

*Background Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a systemic disease especially due to distant metastasis and recurrence rates and although surgery is needed for a curative treatment, supplementation with systemic therapy strategies is mandatory. This doctoral thesis deals with three important columns in pancreatic surgery. The influence of neoadjuvant chemotherapy on the local postoperative histopathological tumour stage in borderline-resectable PDACs is evaluated to identify factors accountable for recurrence and to outline its value for other PDAC subtypes. Furthermore, the role of the subtotal distal pancreatectomy with simultaneous resection of the celiac axis compared to a subtotal distal pancreatectomy without resection of the celiac axis was assessed.. In the third column, the management of postoperative complications, a new complication entity,*

*the postoperative necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant following pancreatic resections, was assessed for prediction factors and complication rates.*

*Methods All evaluations were carried out retrospectively. Depending on the study design a matched control group was generated. Statistics were performed using SPSS version 25.0. A p-value lower than 0.05 was considered to be statistically significant.*

*Results and Conclusion Patients treated with neoadjuvant chemotherapy showed a statistically significant lower rate of lymph node and lymphatic vessel invasion compared to those treated with upfront surgery. Other local histopathological factors such as perineural or vascular invasion remained unaffected. Perioperative complication rates were comparable and patients after neoadjuvant treatment showed a significant lower rate of severe postoperative pancreatic fistula (POPF). Therefore, neoadjuvant chemotherapy in the treatment of PDAC seems to be a feasible treatment option that enhances the postoperative local histopathological tumour stage.*

*Subtotal distal pancreatectomy with simultaneous celiac axis resection after angiographic preparation appeared to be a safe treatment option with comparable complication rates. There were significantly fewer severe bleeding complications in the case group.*

*Finally, the complication rate and feasible predictors for the occurrence of the postoperative necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant following pancreatic resections were evaluated. Preoperative CRP-levels, SOFA-scores as well as overall stay and stay at the intensive care unit differed significantly in patients with acute postoperative necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant. Although the necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant is diagnosed by a pathologist, clinical factors such as predictors and complication rates significantly differ from patients suffering from non-necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant.*

## 1. Einleitung

### 1.1. Epidemiologie des Pankreaskarzinoms

Die Anzahl an Neuerkrankungen mit einem Adenokarzinom des Pankreas lag im Jahr 2014 in Deutschland bei 17.130 Fällen mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen. Der Anteil des Pankreaskarzinoms an den gesamten krebsassoziierten Todesfällen in Deutschland im gleichen Zeitraum wiederum lag bei 7,2% bei Männern und 8,6% bei Frauen (1). Weltweit erkrankten im Jahr 2018 458.918 Menschen an einem Pankreaskarzinom, was einem Anteil von 2,5% an allen weltweiten Krebsneuerkrankungen entspricht. Im gleichen Jahr verstarben weltweit 432.242 Menschen an einem Pankreaskarzinom, was wiederum einen Anteil von 4,5% an allen weltweiten krebsassoziierten Todesfällen ausmachte (2). Aufgrund der limitierten Prognose des Pankreaskarzinoms wird erwartet, dass es als weltweite krebsassoziierte Todesursache das Mammakarzinom, welches eine weit höhere Inzidenz und Prävalenz besitzt, in der Zukunft sogar überholen wird (3). Als unspezifische Risikofaktoren für die Entstehung eines Adenokarzinoms im Bereich des Pankreas sind der chronische Alkoholabusus, die chronische Pankreatitis, der inhalative Nikotinkonsum, eine bestehende Erkrankung mit Diabetes mellitus, die genetische Prädisposition und die positive Familienanamnese, sowie Übergewicht und diverse Ernährungsfaktoren bekannt. Ferner gibt es als benigne einzustufende Läsionen des Pankreas mit differierendem malignen Entartungspotential, wie zum Beispiel die IPMN (intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie), welche vom Hauptgang oder vom Nebengang des Pankreas ausgehen kann (4).

### 1.2. Symptome und Diagnostik des Pankreaskarzinoms

Pankreaskarzinome werden, in der klinischen Praxis für Diagnose und Behandlung relevant, in Kopf-, Korpus- oder Schwanzkarzinome unterteilt, wobei die Diagnose zumeist erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium gestellt werden kann. Häufiges Erstsymptom bei Lokalisation des Tumors im Bereich des Pankreaskopfes ist der schmerzlose Ikterus. Unspezifische Symptome, insbesondere bei Lokalisation des Tumors im Korpus- oder Schwanzbereich, sind Gewichtsverlust, Rückenschmerzen oder unspezifische abdominelle Schmerzen sowie die so genannte B-Symptomatik (Gewichtsverlust, ausgeprägter Nachtschweiß, Fieber ohne erkennbare Ursache) (5). Aufgrund der unspezifischen Frühsymptome und dem damit oftmals einhergehenden späten Diagnosezeitpunkt liegt die primäre Resektabilität der Tumoren bei Patienten mit Pankreaskorpuskarzinom bei lediglich 10% und das Gesamtüberleben nach initialer Diagnosestellung hier bei 3-4 Monaten (6).

### 1.3. Aktuelle Therapieprinzipien

#### 1.3.1. Allgemeine Therapieprinzipien

Die Therapie des Adenokarzinoms des Pankreas erfordert einen multimodalen interdisziplinären Ansatz. Die vollständige chirurgische Resektion stellt gegenwärtig die einzige Therapieoption mit kurativer Intention dar, welche durch systemische Therapien im Sinne einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlungsoption in Form von Chemotherapie, Strahlentherapie oder einer Kombination beider Optionen supplementiert wird. Die Wahl des Zeitpunktes der systemischen Therapie hängt hierbei aktuell insbesondere davon ab, ob es sich um einen primär resektablen, borderline-resektablen oder lokal fortgeschrittenen Tumor handelt.



### 1.3.2. Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie

Nach Durchführung einer Resektion im Bereich des Pankreas besteht bei Nachweis eines Adenokarzinoms unabhängig vom lokalen Tumorstadium die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Aufgrund postoperativer Komplikationen und damit einhergehender verzögerter Rekonvaleszenz und prolongiertem Klinikaufenthalt, aber auch durch den postoperativ reduzierten Allgemein- und Ernährungszustand erhalten 20-30% aller Patienten trotz entsprechendem Tumornachweis postoperativ nicht die indizierte adjuvante Therapie (7). Das applizierte Regime ist dabei vor allem abhängig von Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand des jeweiligen Patienten. FOLFIRINOX (Regime bestehend aus Folsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan, Oxaliplatin) zeigte in einer prospektiven Studie bei Patienten mit Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines primär resektablen Adenokarzinoms des Pankreas ein overall survival von 21,6 Monaten im Vergleich zu einer Monotherapie mit Gemcitabin von 12,8 Monaten (8) und stellt aktuell die Therapie der ersten Wahl dar. Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums unter dieser Therapie wird bei einem reduzierten postoperativen Zustand des einzelnen Patienten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz auch ggf. ein anderes Therapieregime empfohlen und durchgeführt.

Die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie hingegen wird aktuell für die Therapie des so genannten borderline-resektablen Pankreaskarzinoms zum downsizing und –staging und somit zur Verbesserung der Resektionsraten empfohlen. Die aktuelle Therapieempfehlung setzt die vorherige Klassifizierung des Tumors in primär resektabel, borderline-resektabel oder lokal fortgeschritten voraus. Hinzu kommen die bereits metastasierten Pankreaskarzinome. Die Resektabilität ist dabei definiert als das Fehlen von Fernmetastasen, sowie Abstand zu den großen arteriellen Oberbauchgefäßen, der A. hepatica communis, dem Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior, sowie

Einbeziehung von weniger als 180° der V. portae und der V. mesenterica superior (9). Die Definition der Borderline-Resektabilität ist wiederum nicht ganz einheitlich. Die in der klinischen Praxis am häufigsten angewendete Definition entspricht der revidierten National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016 Klassifikation. Borderline-Resektabilität ist hierbei definiert als Tumorkontakt mit der V. mesenterica superior oder V. portae von mehr als 180° der Zirkumferenz des jeweiligen Gefäßes, bzw. weniger als 180° mit Vorhandensein einer tumorbedingten Thrombose, unter Vorbehalt der chirurgischen Rekonstruierbarkeit durch persistierende Integrität des proximalen und distalen Venenabschnittes. Bezüglich der arteriellen Gefäße ist die Borderline-Resektabilität definiert als Kontakt des Tumors zu weniger als 180° der Zirkumferenz der A. mesenterica superior, Kontakt zur A. hepatica communis, aber nicht zur A. hepatica propria, Kontakt zu weniger als 180° der Zirkumferenz des Truncus coeliacus oder mehr als 180° der Zirkumferenz des Truncus coeliacus bei intakter A. gastroduodenalis zur entsprechenden Kollateralisierung (10). Somit wird insbesondere die lokale Tumorausdehnung in Bezug zu den vaskulären Strukturen sowie deren Zugänglichkeit und Resektabilität für die weitere Therapieentscheidung herangezogen und definiert maßgeblich die als chirurgisch resektabel zu klassifizierenden Tumoren. Individuelle Patientenfaktoren, die Tumorbiologie und das Therapieansprechen finden somit in diese Definitionen keinen Eingang. Eine Übersicht über den aktuellen Therapiealgorithmus findet sich in Abbildung 1.

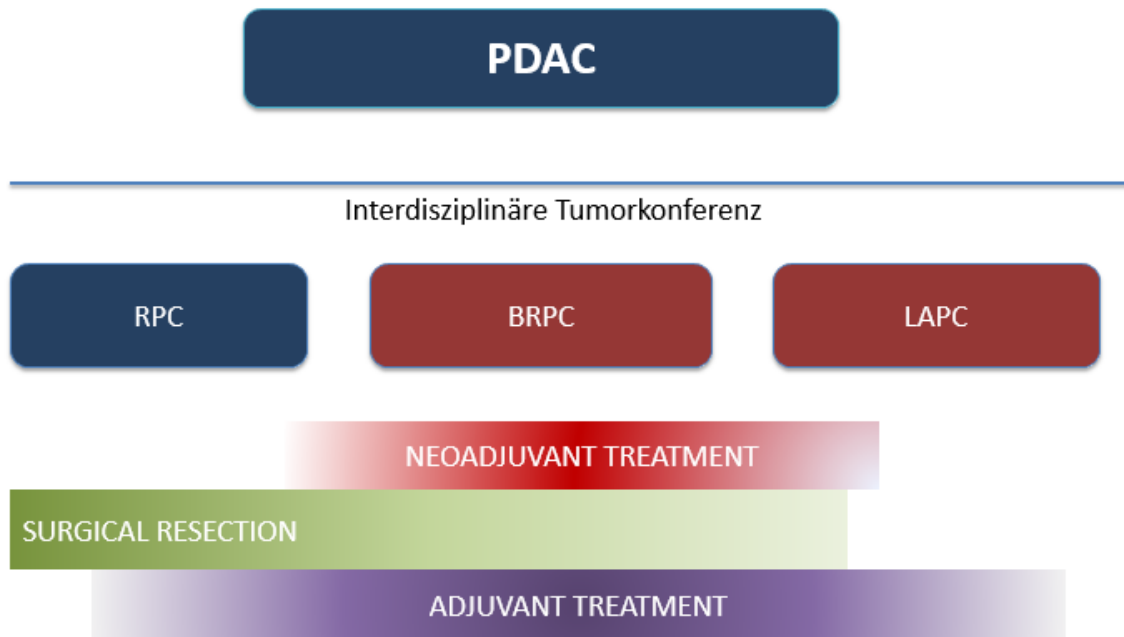


Abb. 1: Aktueller Therapiealgorithmus für die Therapie des Pankreaskarzinoms, PDAC= Pankreasadenokarzinom, RPC= resektables Pankreaskarzinom, BRPC= borderline-resektables Pankreaskarzinom, LAPC= lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Da neben nodaler Positivität insbesondere der Nachweis positiver Resektionsränder, also das Vorhandensein von Tumorzellen im Bereich des Resektionsrandes, sodass der Verbleib von Resttumor im Körper nicht sicher ausgeschlossen werden kann, mit einer Prognoseverschlechterung und einem verringerten Gesamtüberleben einhergehen, stellen borderline-resektable Pankreaskarzinome, welche eine erhöhte Inzidenz positiver Resektionsränder aufweisen, eine Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie zur Verbesserung der technischen Resektabilität aber auch der Rate an R0-Resektionen dar (11). Neben der adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapie findet die Strahlentherapie vor allem im nordamerikanischen Raum Anwendung in der Therapie des Pankreaskarzinoms, wohingegen die Strahlentherapie im europäischen Raum eher nachrangig durchgeführt wird (12). Das Adenokarzinom des Pankreas wird unabhängig von seiner Lokalisation im Kopf-, Korpus- oder Schwanzbereich mittels lokaler Tumorformel nach der TNM-Klassifikation (Tumorausdehnung, lokaler Nodalstatus,

Fernmetastasen) und insgesamt nach UICC-Stadien (Union for International Cancer Control) unterteilt. Neben dem lokalen T und N-Status werden in der histopathologischen Aufarbeitung und schließlich auch in der Tumorformel die Lymphgefäßinvasion (L), die Blutgefäßinvasion (V), die Perineuralscheideninfiltration (Pn), der Resektionsstatus (R) und das Grading (G) berücksichtigt. Die Tumorformel ist international einheitlich (13). Der behandelnde Onkologe muss während einer neoadjuvanten Therapie das Ansprechen des Patienten auf das jeweilige angewendete Therapieregime engmaschig überwachen, um ein Nichtansprechen ebenso wie ein Ansprechen zu erkennen, um die geeigneten Patienten für die spätere chirurgische Exploration sowie den besten Zeitpunkt für deren Durchführung zu identifizieren. Während einer neoadjuvanten Chemotherapie ist die radiografische Diskriminierung vitalen Tumorgewebes von einer Tumornekrose anhand der RECIST-Kriterien (response evaluation criteria in solid tumours) (14) diffizil, da diese CT-morphologisch nicht sicher voneinander abzugrenzen sind. Somit kann in manchen Fällen die im CT sichtbare Tumormasse komplett avital sein. Die RECIST-Kriterien sehen wiederum die folgende Klassifizierung vor: Eine komplette Remission (complete response) ist dabei definiert als komplettes Therapieansprechen ohne Residuum. Eine partielle Remission (partial response) wiederum ist definiert als Abnahme des größten Tumordurchmessers um mindestens 30% im Vergleich zur initialen Aufnahme. Ein stabiler Zustand (stable disease) ist definiert als Zustand ohne relevante Regression oder Progression des Tumorwachstums unter laufender Therapie. Der Progress (progressive disease) ist schließlich definiert als Zunahme des größten Tumordurchmessers um mindestens 20% im Vergleich zur initialen Aufnahme (14). Es bleiben zur Kontrolle schließlich noch die Absolutwerte des Tumormarkers CA-19.9 sowie dessen Verlauf während der Therapie, welche somit als wichtige Indikatoren für ein Therapieansprechen

und somit auch Indikationskriterien für die chirurgische Exploration herangezogen werden.

### 1.3.3. Möglichkeiten und Prinzipien der chirurgischen Therapie

Abhängig von der Lokalisation des Tumors im Bereich des Pankreas ist, prinzipiell unabhängig von der jeweiligen Tumorentität, die Anwendung verschiedener Resektionstechniken notwendig. Bei Lokalisation des Tumors im Bereich des Pankreaskopfes erfolgt die partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire (pyloruserhaltend) oder nach Whipple-Kausch (nicht-pyloruserhaltend). Bei Tumoren im Bereich des Pankreasschwanzes erfolgt die Pankreaslinksresektion mit oder ohne simultane Splenektomie. Bei Tumoren mit Lokalisation im Pankreaskorpusbereich kann eine subtotale Pankreaslinksresektion oder wiederum die totale Pankreatektomie erfolgen. Die Rekonstruktion nach Pankreaskopfresektion erfolgt mittels biliodigestiver Anastomose, Gastrojejunostomie und Pankreasanastomose, welche wiederum als Pankreatikogastrostomie oder Pankreatikojejunostomie etabliert werden kann. Hier konnten bisher keine signifikanten Unterschiede in der Komplikationsrate von postoperativen Pankreasfisteln (POPF) detektiert werden (15). Pankreasresektionen werden aktuell offen chirurgisch, laparoskopisch oder mit Hilfe eines Operationsroboters durchgeführt.

#### 1.3.3.1. Subtotale Pankreaslinksresektion mit simultaner Resektion des Truncus coeliacus („Appleby-Operation“)

Bei Pankreaskorpuskarzinomen, welche den Truncus coeliacus affektieren, kann bei Tumorfreiheit der A. mesenterica superior und der A. gastroduodenalis und gleichzeitig

adäquater arterieller Kollateralisierung der Versorgungsgebiete des Truncus coeliacus, eine subtotale Pankreaslinksresektion mit gleichzeitiger Resektion des Truncus coeliacus (sog. Appleby-Operation) durchgeführt werden. Die A. hepatica communis wird hierbei über duodenopankreatische Kollateralen zwischen der A. gastroduodenalis und der A. mesenterica superior gespeist, der Magen wird über die Aa. gastroepiploicae und die A. gastrica dextra versorgt (16). Die Resektion des Truncus coeliacus wurde zuerst 1953 bei der Resektion eines lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms durchgeführt und später nach dem durchführenden Chirurgen L.H. Appleby benannt (17). Eingriffsspezifische Komplikationen der Appleby-Operation sind Magen- oder Lebernekrosen durch insuffiziente Perfusion des jeweiligen Organs bei mangelnder arterieller Kollateralisierung. Diese Komplikationen sind schwerwiegend und können durch Magenperforation und Bildung von Lebernekrosen zu einer Abszessbildung mit konsekutiver Sepsis, Leber- und schließlich zum Multiorganversagen führen. Sie können durch präoperativ angiografische Konditionierung der jeweiligen arteriellen Gefäße mittels selektivem Coiling von A. hepatica communis, A. lienalis und A. gastrica sinistra reduziert werden (18). Die gleichzeitige Infiltration der A. mesenterica superior oder der A. gastroduodenalis mit Tumorgewebe stellen in diesem Kontext eine klare Kontraindikation für die Durchführung der Appleby-Operation dar, da dies eine adäquate Kollateralisierung ausschließen würde (19). Abbildung 2 zeigt das angiografische Bild einer passager mittels Ballon okkludierten A. hepatica communis mit kontrastierter A. hepatica propria über duodenopankreatische Kollateralisierung über die A. mesenterica superior.

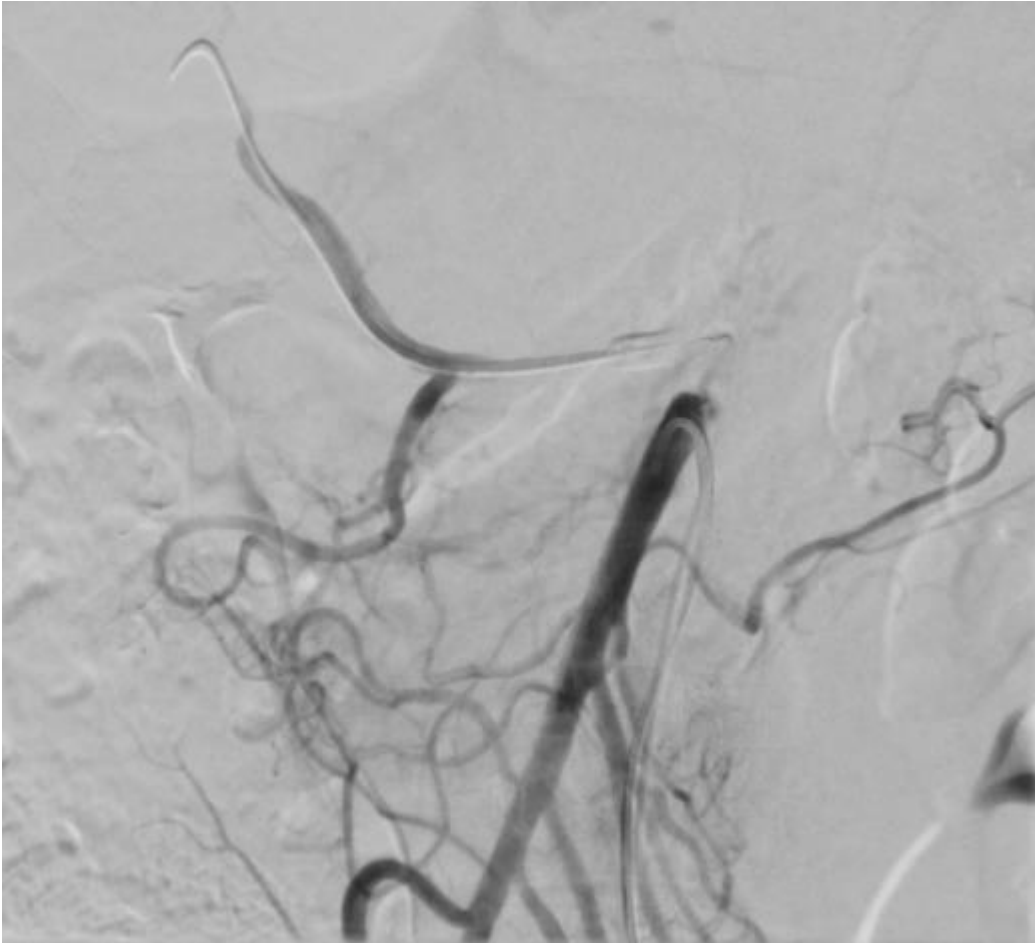


Abb. 2: Passager okkludierte A. hepatica communis mit Kontrastierung der A. hepatica propria über duodenopankreatische Kollateralen über die A. mesenterica superior, mit freundlicher Genehmigung des Institutes für Radiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

#### 1.4. Perioperative Komplikationen in der Pankreaschirurgie

Eine eingriffsspezifische Komplikation von Pankreasresektionen ist das Auftreten von postoperativen Pankreasfisteln (POPF), welche nach der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Klassifikation von 2016 in drei Schweregrade unterteilt werden. Das so genannte „biochemical leak“, welches in der vorangegangenen Definition als POPF Grad A bezeichnet wurde, wird hierbei definiert als Erhöhung des in der intraabdominell platzierten Drainage gemessenen Lipasewertes auf über das Dreifache des Serumwertes für Lipase ohne weiteren klinischen Interventionsbedarf. Die POPF

Grad B ist weiterhin definiert als Erhöhung der Lipase aus der Drainage auf über das Dreifache des Serumwertes für Lipase mit klinischer Konsequenz aber ohne Organversagen oder Indikation für ein weiteres operatives Vorgehen. Sie kann die Indikation für die Durchführung einer Spültherapie zur Verdünnung der intraperitonealen Lipasekonzentration, zur Anlage einer weiteren perkutanen Drainage oder zur Anlage einer transgastralen Drainage zur Internalisierung der Drainagewege darstellen. Bei Typ C Fisteln wiederum kann eine Reoperation indiziert sein oder es kann aufgrund des Auftretens der Fistel und den damit einhergehenden Folgen zum Versagen eines oder mehrerer Organsysteme kommen (20). Die mit einer POPF assoziierte Gesamtmortalität wird sehr unterschiedlich beziffert. Eine große Metaanalyse zeigte eine POPF- verursachte Gesamtmortalität von 0,97%, wohingegen Typ C Fisteln im Speziellen mit einer Mortalität von 25,7% (0-100%) beziffert werden (21). Zur Prävention von postoperativen Pankreasfisteln werden in der klinischen Praxis Somatostatinanaloga verwendet. Hierbei zeigt sich eine Reduktion von POPF-assoziiierter Morbidität bei unveränderter Mortalität (22). Postoperativ kann es z.B. aufgrund von Arrosionen der großen Gefäße durch postoperative Pankreasfisteln oder auch Bildung von Pseudoaneurysmata oder Nahtinsuffizienzen zu kreislaurelevanten und damit schließlich potentiell lebensbedrohlichen Blutungen kommen. Sie werden als postoperative Pankreasblutungen (PPH) nach ISGPS anhand ihrer Lokalisation, der Schwere und des Auftretens in drei Grade unterteilt. Grad A beeinflusst dabei den weiteren postoperativen Verlauf nur marginal, Grad B bedarf einer Änderung der Therapiestrategie, z.B. der Durchführung einer Bluttransfusion, der Wiederaufnahme auf die Intensivstation, der Reoperation oder der Intervention, wohingegen Grad C Blutungen alle potentiell unmittelbar lebensbedrohlichen Blutungen erfassen (23). Die verzögerte Magenentleerung oder Magenentleerungsstörung (sogenannte „delayed gastric



emptying“) ist ebenfalls eine typische Komplikation vor allem nach partiellen Duodenopankreatektomien aufgrund der Notwendigkeit der operativen Anlage einer Gastroenterostomie zur Wiederherstellung der Magen-Darm-Passage nach Entfernung des Duodenums. Diese werden ebenso nach ISGPS in drei Schweregrade unterteilt. Grad A beschreibt die Notwendigkeit einer Magensonde zwischen Tag 4 und Tag 7 postoperativ, die Notwendigkeit der Reinsertion einer Magensonde nach Tag 3 oder Beginn des Kostaufbaus nach Tag 7 jedoch vor Tag 14 postoperativ, Grad B wiederum beschreibt die Notwendigkeit einer Magensonde zwischen Tag 8 und Tag 14 postoperativ, die Notwendigkeit der Reinsertion einer Magensonde nach Tag 7 oder einen verzögerten Beginn des Kostaufbaus nach Tag 14, jedoch vor Tag 21 postoperativ und Grad C beschreibt die Persistenz der Magensonde oder Notwendigkeit der Reinsertion einer Magensonde nach Tag 14 sowie eine Verzögerung des Beginns des Kostaufbaus nach Tag 21 postoperativ (24).

Weitere mögliche Komplikationen nach Pankreasresektionen sind die Bildung von Abszessen in der jeweiligen Resektionsloge, welche die interventionelle Insertion einer perkutanen oder transgastralen Drainage notwendig machen, sowie Insuffizienzen der angelegten Anastomosen (Pankreatikojejunostomie oder Pankreatikogastrostomie, biliodigestive Anastomose, Gastrojejunostomie), welche ggf. Reoperationen oder Interventionen notwendig machen und ebenso zu lebensbedrohlichen Zuständen mit Sepsis, Blutungskomplikationen oder Multiorganversagen führen können (25). Das Auftreten und der Schweregrad von Komplikationen werden im klinischen und wissenschaftlichen Kontext nach der Clavien/ Dindo-Klassifikation eingeteilt. Grad 1 beschreibt dabei eine Abweichung vom geplanten postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit der medikamentösen Intervention. Grad 2 beschreibt eine Abweichung vom postoperativen Verlauf mit der Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention.

Grad 3 wird wiederum weiter unterteilt in Grad 3a und Grad 3b. Grad 3a beschreibt die Notwendigkeit der Durchführung einer Intervention mit Lokalanästhesie (in der Pankreaschirurgie klassischerweise beispielsweise die Insertion einer zusätzlichen perkutanen Wunddrainage) und Grad 3b beschreibt die Notwendigkeit der Durchführung einer Intervention in Intubationsnarkose (z.B. die Reoperation). Auch Grad 4 wird wiederum weiter unterteilt. Grad 4a beschreibt das Versagen eines Organsystems, bzw. die Indikation zur Wiederaufnahme auf die Intensivstation, wohingegen Grad 4b das Versagen von mehr als einem Organsystem bis hin zum Multiorganversagen beschreibt. Grad 5 klassifiziert das Versterben eines Patienten. Die Klassifizierung dient der internen und externen Qualitätskontrolle und wird ferner in der internationalen wissenschaftlichen Praxis zur Vergleichbarkeit von Komplikationsraten herangezogen (26).

##### 1.4.1. Postoperative nekrotisierende Pankreatitis des Restpankreas nach Pankreasresektionen

Eine eingriffsspezifische Komplikation nach Pankreasresektionen, bei denen ein Rest des Parenchyms im Situs verbleibt (Duodenopankreatektomie, Pankreaslinksresektion, subtotale Pankreaslinksresektion), ist die Pankreatitis des Restpankreas, welche als transiente Inflammation ohne weiteren Interventionsbedarf auftreten kann, aber häufig auch Verläufe mit parenchymatöser Nekrosenbildung, folgender Sepsis und konsekutivem Multiorganversagen bietet (27). Durch Exsudation von Verdauungsenzymen (z.B. Lipase) in die Resektions- und damit auch die Peritonealhöhle, in welcher sich große arterielle und venöse Gefäße und auch Gefäßstümpfe nach der Resektion befinden, wird sie ferner als eine mögliche Ursache von Arrosionsblutungen mit teils fulminanten und lebensgefährlichen Verläufen

beschrieben. Sie kann somit eine Indikation zur operativen Revision mit Durchführung einer Restpankreatektomie darstellen. Im intensivmedizinischen Setting wird die systemische Inflammation mit Hilfe des SOFA Scores (sepsis-related organ failure assesment score) eingeordnet, in welchen die Parameter Atemtätigkeit (in Form des Oxygenierungsindex), Zentrales Nervensystem (in Form der Glasgow Coma Scale), Kreislauf (in Form des Blutdrucks, bzw. der Notwendigkeit des Einsatzes von Vasopressoren), Leberfunktion (in Form des Bilirubinwertes), Nierenfunktion (in Form des Kreatininwertes) und Gerinnung (in Form der Thrombozytenzahl) eingehen (28).

### 1.5. Prognose

Die gemittelte 5-Jahres-Überlebensrate für alle Adenokarzinome des Pankreas liegt bei unter 2% (29). Etwa 50% der Patienten erhalten erst im bereits metastasierten Stadium ihre Diagnose, wobei das Adenokarzinom des Pankreas vor allem hepatisch, pulmonal und ossär metastasiert (12). Primär resektable Karzinome kommen in lediglich 15-20% der Fälle vor, wohingegen borderline-resektable Tumoren und lokal fortgeschrittene Tumoren ohne Vorhandensein von Fernmetastasen in 25-30% der Fälle vorkommen. Die mittlere Überlebenszeit von borderline-resektablen und lokal fortgeschrittenen Karzinomen wird mit zwischen 5,5 und 22 Monaten beschrieben (30). Ein wesentlicher prognostischer Faktor beim resektablen Pankreaskarzinom ist der postoperative histopathologische Resektionsstatus, welcher insbesondere beim Pankreaskopfkarzinom mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben assoziiert ist und somit einen wesentlichen zu berücksichtigenden Faktor im postoperativen Tumorstatus darstellt (31).

### 1.5.1. Operationsassoziierte Mortalität

Die operationsassoziierte Mortalität nach Pankreasoperationen, ein ebenfalls wesentlicher Punkt für die individuelle Indikationsstellung für die chirurgische Exploration, ist abhängig von der untersuchten Kohorte, den bestehenden Vorerkrankungen und dem Alter der Patienten. Insbesondere bei älteren Patienten konnten eine signifikant höhere perioperative Morbidität aber auch Mortalität nachgewiesen werden, welche durch postoperative Pneumonien, die Entwicklung eines akuten Koronarsyndroms oder auch schwere Harnwegsinfektionen begründet werden können (32). Innerhalb der ersten 90 Tage nach der Operation werden die häufigsten assoziierten Todesfälle durch ein septisches Krankheitsbild mit konsekutivem Organversagen hervorgerufen. Diese können durch intraabdominelle Infektionen aber auch durch Pneumonien oder andere Infektionen wie katheterassoziierte Infektionen verursacht werden. Akute Blutungsereignisse sind wiederum für etwa ein Viertel aller assoziierten Todesfälle verantwortlich. Späte postoperative Todesfälle zwischen 90 Tagen und einem Jahr nach der Operation entstehen am häufigsten durch Frührezidive entweder lokal oder in Form von Fernmetastasen (33).

### 1.6. Aktuelle Fragen der onkologischen Pankreaschirurgie

Zusammengefasst spielen in der modernen onkologischen Pankreaschirurgie drei Säulen eine wesentliche Rolle. Zum einen beschäftigt sie sich mit der Rolle und dem richtigen Zeitpunkt für die Durchführung einer systemischen Therapie im multimodalen onkologischen Therapiekonzept, hierbei vor allem auch mit der Indikation und dem Monitoring von neoadjuvanter Chemotherapie. Die zweite Säule der modernen onkologischen Pankreaschirurgie beschäftigt sich mit der Durchführbarkeit und

Sinnhaftigkeit lokaler Therapieoptionen, so zum Beispiel von Resektionen von Tumoren mit Gefäßbeteiligung. Beide Säulen adressieren die individuelle Therapie mit den wesentlichen Erfolgsparametern des Therapieansprechens, der Lebenszeitverlängerung und der Risikoabschätzung in Form von Komplikationsraten. Die dritte Säule der modernen onkologischen Pankreaschirurgie beschäftigt sich wiederum mit dem Erkennen, Vermeiden und Behandeln von postoperativen Komplikationen. Wie oben beschrieben besteht nach wie vor eine erwähnenswerte perioperative Komplikationsrate und Letalität.

Im Rahmen dieser Promotion werden diese drei Säulen aufgegriffen und anhand von retrospektiven Analysen näher betrachtet und in Form von Publikationen bearbeitet. Das Ziel der Publikation „Neoadjuvant Chemotherapy Enhances Local Postoperative Histopathological Tumour Stage in Borderline Resectable Pancreatic Cancer – A Matched Pair Analysis“ war es, den Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf den postoperativen lokalen histopathologischen Tumorstatus zu beleuchten, um die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie auch für potentiell resektable Pankreaskarzinome weiterführend evaluieren zu können. Die Bedeutung der neoadjuvanten Therapie für das resektable Pankreaskarzinom wird kontrovers diskutiert, insbesondere, da das Therapieansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie beim Adenokarzinom des Pankreas schwer kontrolliert werden kann und somit die Hauptbefürchtung von Gegnern der neoadjuvanten Therapie beim resektablen Karzinom ist, dass Patienten, welche eigentlich primär hätten reseziert werden können durch die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie bei Nichtansprechen Zeit verlieren und in dieser Zeit lokalen Progress oder Fernmetastasen entwickeln können. Es sollten Parameter herausgestellt werden, welche durch die neoadjuvante Chemotherapie beeinflusst werden, jedoch auch jene, welche durch die neoadjuvante Chemotherapie unbeeinflusst bleiben. Außerdem

sollte in dieser retrospektiven Auswertung der Wert des Tumormarkers CA-19.9 (Carbohydrat-Antigen 19.9) als Prädiktor für die lymphonodale Positivität bzw. Negativität, einem wichtigen Prognosefaktor, evaluiert werden. Zusätzlich erfolgte eine vergleichende Analyse perioperativer Faktoren und Komplikationsraten. In der Publikation „Is there a role for the Appleby Procedure in 2020 – A matched pair analysis“ wird eine weitere Säule beleuchtet, nämlich die technische Resektabilität eines Pankreaskarzinoms mit Tumorauffektion des Truncus coeliacus und somit einer großen Viszeralarterie, im Kontext von Komplikationsrate und Überleben im Vergleich zu Resektionen ohne Gefäßbeteiligung, um nicht nur die technische Machbarkeit, sondern auch den Wert für den Patienten in Lebenszeit und –qualität zu evaluieren. Hier soll auch insbesondere auf die aktuelle Definition von Borderline-Resektabilität eingegangen werden, fällt doch das Pankreaskarzinom mit Affektion des Truncus coeliacus nach aktueller anatomischer Definition in die Kategorie des borderline-resektablen oder sogar lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms. In der durchgeführten Analyse soll also auch auf den Faktor des lokalen Resektionsstatus eingegangen werden, ist dieser als prognostischer Faktor doch ein wesentliches Argument für die Zuordnung der Tumore in die Kategorie der borderline-resektablen oder lokal fortgeschrittenen Tumore. Die dritte Säule, das Erkennen und das Management von postoperativen Komplikationen, wird im Rahmen der Arbeit „Postoperative acute necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant (POANP): a new definition of severe pancreatitis following pancreaticoduodenectomy“ beleuchtet, indem eine bisher wenig beachtete postoperative Problematik, die akute nekrotisierende Pankreatitis des Restpankreas nach Pankreaskopfresektionen, näher untersucht wird. Ziel dieser Arbeit ist es, diese Komplikationsentität näher zu definieren und Prädiktoren für dessen Auftreten zu eruieren.

## 2. Methodik

Die Daten aller Patienten, welche eine Pankreasresektion (Pankreaskopfresektion, Pankreaslinksresektion, subtotale Pankreaslinksresektion mit oder ohne Resektion des Truncus coeliacus oder eine totale Pankrearektomie) in der chirurgischen Klinik der Charité seit dem Jahr 2000 erhielten, wurden konsekutiv erfasst und zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen um benötigte Parameter ergänzt. Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen konnten so entsprechende Fallgruppen identifiziert und Daten entsprechend der Fragestellungen ergänzt und zur Auswertung herangezogen werden.

### 2.1 Neoadjuvant Chemotherapy Enhances Local Postoperative Histopathological Tumour Stage in Borderline Resectable Pancreatic Cancer – A Matched Pair Analysis (34)

Alle Patienten, welche aufgrund eines Adenokarzinoms des Pankreas in der Zeit zwischen Januar 2016 und Dezember 2018 eine neoadjuvante Chemotherapie mit sich anschließender Pankreasresektion erhielten, wurden identifiziert und in die weitere Auswertung eingeschlossen und aufgenommen. Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die definierte Fallgruppe waren ein postoperatives T0 Stadium oder die Durchführung von Pankreasresektionen aufgrund einer anderen Indikation oder Tumorentität (z.B. neuroendokrine Tumoren oder chronische Pankreatitiden). Es folgte eine 3:1-Matched-pair Vergleichsanalyse basierend auf Alter, Geschlecht und durchgeführter Resektion (partielle Duodenopankreatektomie, Pankreaslinksresektion, totale Pankreatektomie) mit Patienten ohne vorangehende neoadjuvante Behandlung. Ein weiteres Matching-Kriterium war der postoperative T-Status. Der bivariate Pearson's Chi Quadrat Test

wurde zur Evaluation der histopathologischen Kriterien genutzt (Nodalstatus, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion, Resektionsstatus und Grading) der Pearson's Chi Quadrat Test und der Friedman Test wiederum zur Evaluation peri- und postoperativer Parameter und Komplikationen (ASA-Score, BMI, CA-19.9-Absolut- und Regressionswerte, Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus, Aufenthalt auf der Intensivstation, POPF, Gesamtkomplikationsrate, Clavien/ Dindo-Klassifikation, PPH, DGE, Rate von Wundheilungsstörungen, Anastomoseninsuffizienzen der biliodigestiven Anastomose, der Gastroenterostomie und der Pankreasanastomose, Reoperationsrate, Interventionsrate, Wiederaufnahmerate, 30-Tages-Mortalität) abhängig vom jeweiligen Skalierungsniveau. Nominal und ordinal skalierte Parameter wurden dabei mittels Pearson's Chi Quadrat Test ausgewertet, wohingegen metrisch skalierte Werte mittels Friedman Test ausgewertet wurden. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Programms SPSS in der Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Das statistische Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0.05$  festgelegt.

## 2.2. Is there a role for the Appleby Procedure in 2020? – Results from a matched pair analysis (35)

Die Daten aller Patienten, welche in der Zeit zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 aufgrund eines Pankreaskorpuskarzinoms eine subtotale Pankreaslinksresektion mit Resektion des Truncus coeliacus (Operation nach Appleby) erhielten, wurden identifiziert und in die Auswertung inkludiert. Es erfolgte ein 1:1 Matching anhand von Alter, Geschlecht und Tumorentität mit Patienten, welche eine subtotale Pankreaslinksresektion ohne Resektion des Truncus coeliacus erhielten. Die subtotale Pankreaslinksresektion ist hierbei in beiden Gruppen definiert als Resektion rechts, also



proximal, der V. und A. mesenterica superior. Exkludiert wurden somit alle Patienten, welche aufgrund einer anderen Indikation (z.B. chronische Pankreatitis) eine subtotale Pankreaslinksresektion erhielten. Der Pearson's Chi Quadrat Test und der Friedman-Test wurden abhängig vom Skalierungsniveau zur Evaluation perioperativer Parameter und Komplikationsraten (postoperativer T-Status, Nodalstatus, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion, Tumordurchmesser, Grading, Resektionsstatus, Durchführung neoadjuvanter Vorbehandlung, Durchführung zusätzlicher Gefäßresektionen, Gesamtkomplikationsrate, Clavien/ Dindo-Klassifikation, POPF, PPH, Wundheilungsstörungen, Magenentleerungsstörungen, Magennekrose, Magenperforation, Reoperationsrate, Wiederaufnahmerate, Gesamtklinikaufenthalt, Aufenthalt auf der Intensivstation, 30-Tage-Mortalität) durchgeführt. Die Auswertung nominal oder ordinal skaliertes Parameter erfolgte mittels Pearson's Chi Quadrat Test. Die Auswertung metrisch skaliertes Parameter erfolgte mittels Friedman Test. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Programms SPSS in der Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Das statistische Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0.05$  festgelegt.

### 2.3. Postoperative acute necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant (POANP): a new definition of severe pancreatitis following pancreaticoduodenectomy (36)

Patienten, welche nach einer elektiven partiellen Duodenopankreatektomie aufgrund postoperativer Komplikationen eine Restpankreatektomie in der Zeit von Januar 2005 bis Dezember 2017 erhielten, wurden identifiziert, in die Studie inkludiert und weiterführend betrachtet. Sie wurden anhand des histopathologischen Ergebnisses nach Restpankreatektomie in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe wurde definiert durch das Vorhandensein einer nekrotisierenden Entzündung im Bereich der entfernten

Restdrüse. Die andere Gruppe wurde definiert durch eine nicht-nekrotisierende Entzündung im Bereich der entfernten Restdrüse. Die Gruppenzuweisung richtete sich hierbei nach dem schriftlichen histopathologischen Befund des Pathologen. Der Pearson's Chi Quadrat Test und der Fisher's exact Test, sowie der Wilcoxon Test und der Mann-Whitney Test wurden abhängig vom Skalierungsniveau zur statistischen Auswertung durchgeführt. Folgende Parameter wurden in dieser Studie untersucht: Alter, Geschlecht, BMI, vorbestehende endokrine Pankreasinsuffizienz, Pankreatitis in der Anamnese, neoadjuvante Vorbehandlung bei Tumorpatienten, präoperativ durchgeführtes Stenting des Gallengangs, präoperativ durchgeführte ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie), präoperativer Serumwert des Albumins, präoperativer Serumwert des Bilirubins, Reoperationsrate, vergangene Zeit bis zur ersten Revision, intraoperative haptische Drüsenqualität, postoperative Komplikationen, PPH, DGE, Entstehung intraabdomineller Verhalte, 90-Tage-Mortalität, Dauer der ersten Revisionsoperation, intraoperativer Blutverlust während der Restpankreatektomie, Transfusionsbedarf während der Restpankreatektomie, Clavien/Dindo-Klassifikation der Komplikationen, SOFA-Score und Apache-II-Score am 4. postoperativen Tag sowie am Tag vor der Revision, am Tag der Revision und am ersten Tag nach der Revision und schließlich das CRP am 2. postoperativen Tag und am Tag der Revision. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Programms SPSS in der Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Das statistische Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0.05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Neoadjuvant Chemotherapy Enhances Local Postoperative Histopathological Tumour Stage in Borderline Resectable Pancreatic Cancer – A Matched Pair Analysis (34)

Insgesamt wurden 33 Patienten konsekutiv nach durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie und nachfolgender Pankreasresektion aufgrund eines Adenokarzinoms des Pankreas als Fallgruppe identifiziert und in die Auswertung inkludiert. Zusammen mit den nach oben genannten Kriterien gematchten 99 Patienten der Kontrollgruppe wurde somit eine Kohorte von insgesamt 132 Patienten untersucht. Das mittlere Alter bei Resektion lag bei 62 Jahren (35-94 Jahre) und 50,8% der untersuchten Patienten waren weiblich. In mehr als der Hälfte der untersuchten Fälle (51,5%) handelte es sich um ein Pankreaskopfkarcinom, bei 15,2% um ein Pankreasschwanzkarcinom und bei 33,3% schließlich um ein Pankreaskorpuskarcinom. Am häufigsten konnte histopathologisch ein postoperativer T2-Status erhoben werden (33,3% der Fälle), in 30,3% der Fälle ein postoperativer T3-Status, in 21,1% der Fälle ein postoperativer T1-Status und schließlich in 15,2% der Fälle ein postoperativer T4-Status. Der präoperative ASA-Score sowie der BMI der Patienten waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Gesamtkomplikationsrate in beiden Gruppen war mit 60,6% in der Fallgruppe und 59,6% in der Kontrollgruppe vergleichbar ( $p=0,918$ ). Ebenso zeigten sich die 30-Tages-Mortalitätsrate ( $p=0,792$ ), die stationäre Wiederaufnahmerate innerhalb von 90 Tagen nach der Operation ( $p=0,881$ ), die Interventionsrate ( $p=0,115$ ), die Reoperationsrate ( $p=0,448$ ), die Rate an Wundheilungsstörungen ( $p=0,376$ ), die Rate an postoperativen Magenentleerungsstörungen ( $p=0,484$ ), die Rate an Insuffizienzen der biliodigestiven Anastomose ( $p=0,704$ ) und die Rate an postoperativen Pankreasblutungen ( $p=0,321$ ) vergleichbar. Ein signifikanter Unterschied bezüglich postoperativer Komplikationen

konnte lediglich bei der Häufigkeit und dem Schweregrad von postoperativen Pankreasfisteln detektiert werden, welche signifikant seltener und in geringerem Schweregrad bei Patienten nach neoadjuvanter Vorbehandlung auftreten ( $p=0,034$ ). Ein Unterschied konnte ferner bei der Auswertung lokaler histopathologischer Faktoren detektiert werden. Patienten, welche bei gleichem postoperativen T-Status vor der Resektion eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, hatten signifikant seltener tumorbefallene lokale Lymphknoten ( $p=0,032$ ) in der postoperativen histopathologischen Aufarbeitung. Insbesondere bei Patienten mit postoperativem T4-Status zeigte sich ohne Vorbehandlung eine nodale Positivität von 93,3% und mit Neoadjuvanz eine nodale Positivität von nur noch 40%. Die Invasion von Lymphgefäßen durch den Tumor, der sogenannte L-Status, wurde in unserer Kohorte ebenfalls signifikant durch die neoadjuvante Vorbehandlung beeinflusst. Hier zeigte sich nach Vorbehandlung in lediglich 9,4% der Fälle eine Tumorerosion, ohne Vorbehandlung waren es 55,3% ( $p=0,0004$ ). Die übrigen postoperativen histopathologischen Faktoren blieben in unserer Kohorte von der neoadjuvanten Chemotherapie unbeeinflusst: Blutgefäßinvasion (V-Status,  $p=0,57$ ), Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status,  $p=0,5$ ), Resektionsstatus (R-Status,  $p=0,76$ ) und Grading (G,  $p=0,66$ ). Der CA-19.9-Wert, welcher unter laufender neoadjuvanter Chemotherapie in der klinischen Praxis zum Monitoring und als Indikator für ein Therapieansprechen herangezogen wird, zeigte in unserer Kohorte weder als Absolutwert noch in der Regression einen Unterschied bei Patienten mit und ohne nodale Positivität.

### 3.2. Is there a role for the Appleby Procedure in 2020? – Results from a matched pair analysis (35)

Insgesamt konnten 20 Patienten identifiziert werden, welche im Untersuchungszeitraum konsekutiv eine subtotale Pankreaslinksresektion mit simultaner Resektion des Truncus coeliacus (Operation nach Appleby) erhalten hatten. Nach entsprechendem Matching anhand der oben genannten Kriterien wurde eine Kontrollgruppe von ebenfalls 20 Patienten generiert, welche eine subtotale Pankreaslinksresektion ohne Resektion des Truncus coeliacus erhalten hatten. Das mittlere Alter der Patienten betrug 69 Jahre (37-79), wobei 45% aller Patienten weiblich waren. Der präoperative ASA-Score und der BMI waren in beiden Gruppen vergleichbar ( $p=0,384$  und  $p=0,603$ ), es bestand kein signifikanter Unterschied bei der Rate neoadjuvanter Vorbehandlung ( $p=0,705$ ) und zusätzlicher Resektion und Rekonstruktion im Bereich der mesentericoportalen Achse ( $p=0,212$ ). Ebenso ohne signifikanten Unterschied zeigten sich der postoperative T-Status ( $p=0,443$ ), der Nodalstatus ( $p=0,949$ ), die Lymphgefäßinvasion ( $p=0,736$ ), die Blutgefäßinvasion ( $p=0,311$ ), der maximale Tumordurchmesser ( $p=0,443$ ), das Grading ( $p=0,691$ ) und der Resektionsstatus ( $p=0,342$ ). Beide Gruppen zeigten eine vergleichbare Gesamtkomplikationsrate von 60% in der Fallgruppe und 65% in der Kontrollgruppe ( $p=0,744$ ). Ebenso vergleichbar waren die Rate und der Schweregrad von postoperativen Pankreasfisteln ( $p=0,619$ ), das Auftreten von Wundheilungsstörungen ( $p=1,0$ ), das Auftreten von Magenentleerungsstörungen ( $p=0,311$ ), die Reoperationsrate ( $p=0,429$ ), die 30-Tage-Mortalität ( $p=0,147$ ), die Wiederaufnahmerate innerhalb von 90 Tagen nach der Operation ( $p=1,0$ ), die Dauer des stationären Aufenthaltes ( $p=0,409$ ) und die Dauer des intensivstationären Aufenthaltes ( $p=0,281$ ). Die Rate an postoperativen Pankreasblutungen war vergleichbar ( $p=0,1$ ), jedoch kamen in der Fallgruppe signifikant

weniger schwerwiegende und per definitionem lebensbedrohliche Typ C Blutungen vor ( $p=0,035$ ).

### 3.3. Postoperative acute necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant (POANP): a new definition of severe pancreatitis following pancreaticoduodenectomy (36)

Es konnten im genannten Zeitraum insgesamt 79 konsekutive Patienten mit der Notwendigkeit zur Durchführung einer Restpankreatektomie nach erfolgter Duodenopancreatektomie identifiziert werden, von denen 33 eindeutige histopathologische Zeichen einer nekrotisierenden Pankreatitis und 46 histopathologische Zeichen einer nicht-nekrotisierenden Pankreatitis zeigten. Das mittlere Alter war in beiden Gruppen vergleichbar mit 69 und 65 Jahren ( $p=0,108$ ), ebenso die Geschlechterverteilung ( $p=0,196$ ) und der präoperative BMI ( $p=0,723$ ). Ebenso vergleichbar waren die Rate an vorbestehender endokriner Pankreasinsuffizienz ( $p=0,697$ ), die Rate an vorangegangenen Pankreatitiden in der Anamnese ( $p=0,494$ ), die Rate an neoadjuvanter Vorbehandlung ( $p=0,928$ ), die präoperativen Serumalbuminwerte ( $p=0,490$ ), die präoperativen Serumbilirubinwerte ( $p=0,723$ ), die Rate an präoperativ durchgeführter ERCP ( $p=0,894$ ) und die Rate an präoperativ durchgeführtem Stenting des Gallengangs ( $p=0,908$ ). Es zeigte sich ferner kein signifikanter Unterschied in der subjektiven haptischen Qualität des Pankreas intraoperativ ( $p=0,635$ ), den postoperativen Komplikationen nach erfolgter Restpankreatektomie, im Auftreten von Magenentleerungsstörungen ( $p=0,804$ ), in der Rate erneuter Blutungskomplikationen ( $p=0,673$ ), der Entstehung von intraabdominellen Verhalten ( $p=0,214$ ) und der 90-Tage-Mortalität ( $p=0,730$ ). Signifikant unterschieden sich beide Gruppen jedoch in der Operationsdauer der Restpankreatektomie ( $p<0,001$ ), dem intraoperativen Blutverlust

während der Restpankreatektomie ( $p < 0,001$ ) und der Indikation und Menge benötigter Bluttransfusionen ( $p < 0,001$ ) im Zuge der Restpankreatektomie. Außerdem zeigten die Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis nach Duodenopancreatektomie eine höhere Rate von Major Komplikationen, entsprechend Clavien/Dindo  $\geq 3a$  ( $p = 0,037$ ) (26) und erhöhte Reoperationsraten nach der erfolgten Restpankreatektomie ( $p = 0,044$ ). Außerdem wurden die Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis des Restpankreas signifikant früher revidiert ( $p = 0,014$ ), blieben signifikant länger auf der Intensivstation ( $p = 0,002$ ) und auch insgesamt signifikant länger im Krankenhaus ( $p < 0,001$ ). Als Prädiktoren für eine nekrotisierende Pankreatitis des Restpankreas konnten ein signifikant erhöhtes CRP am zweiten postoperativen Tag ( $p < 0,001$ ) sowie am Revisionstag ( $p < 0,001$ ) detektiert werden. Außerdem zeigten Patienten, bei denen später eine nekrotisierende Restpankreatitis diagnostiziert wurde, signifikant erhöhte Apache II und SOFA Scores am vierten postoperativen Tag, am Tag vor der Revision, am Tag der Revision und am Tag nach der Revision ( $p < 0,001$ ).

#### 4. Anwendung und weiterführende Fragen

Das Adenokarzinom des Pankreas sollte trotz seiner Zugehörigkeit zu den soliden Tumoren als eine systemische Erkrankung verstanden werden, welche vor allem auch aufgrund der fehlenden Frühsymptome und des damit einhergehenden späten Diagnosezeitpunktes, ihrer Rezidivrate und der insgesamt eingeschränkten Prognose ein interdisziplinäres und multimodales Konzept für eine suffiziente Therapie erfordert. Die Chirurgie stellt dabei eine wichtige Säule der kurativ intendierten Therapie dar und wird durch internistisch-onkologische Konzepte zur Erarbeitung einer individuellen Strategie supplementiert. Hierbei ist vor allem der Zeitpunkt der additiven Chemotherapie entscheidend und Gegenstand der aktuellen Forschung und Diskussion und somit auch ein wichtiger Bestandteil dieser chirurgischen Promotionsschrift. Aktuell orientiert sich die Indikationsstellung für eine chirurgische Therapie primär vor allem an den oben bereits beschriebenen Kriterien der Resektabilität, bzw. der Einteilung der Tumoren in primär resektable Tumoren, borderline-resektable Tumoren und lokal fortgeschrittene Tumoren. Diese Einteilung orientiert sich hierbei vor allem an anatomischen Definitionen und weniger an Therapieansprechen, Tumorbilogie und individuellen patienteneigenen Faktoren. Etabliert ist in der Standardtherapie des potentiell resektablen und nicht metastasierten Pankreasadenokarzinoms aktuell die adjuvante Chemotherapie, deren Nachteile vor allem darin bestehen, dass etwa 20-30% aller Patienten diese aufgrund eines prolongierten stationären postoperativen Verlaufs oder operationsassoziiertes Komplikationen nicht oder nicht vollständig durchführen können und diese ferner keinen Einfluss auf den initialen lokalen Tumorstatus zu vernehmen vermag (7). Somit wird ein nicht geringer Anteil der Patienten der adjuvanten Therapie überhaupt nicht zugeführt. Deshalb wird die Indikation für die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie auch für diese Patientengruppe vermehrt diskutiert. Dies ist bisher noch nicht



ausreichend untersucht und ist somit Gegenstand gegenwärtiger Forschung. Die neoadjuvante Chemotherapie wiederum wird aktuell schon für die Therapie des borderline-resektablen Pankreaskarzinoms eingesetzt. Ziel der Anwendung in diesem Kontext ist es, vor allem die Rate an positiven Resektionsrändern nach erfolgter Resektion zu minimieren und somit auch diese Patienten einer kurativ intendierten chirurgischen Therapie zuzuführen, stellt doch der Resektionsrand einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Wir konnten in unserer Arbeit über den Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf den postoperativen histopathologischen Status beim borderline-resektablen Pankreaskarzinom zeigen, dass die Pankreasresektion nach neoadjuvanter Chemotherapie zu einer chirurgisch sicher durchführbaren und in der Komplikationsrate vergleichbaren Therapieoption im Vergleich zur primären Resektion darstellt. Auch der präoperative Allgemeinzustand und der BMI der Patienten, welcher auf der einen Seite einen wichtigen Prognosefaktor darstellt und zum anderen durch eine neoadjuvante Chemotherapie beeinflusst werden könnte, waren in unserer Kohorte in Fall- und Kontrollgruppe vergleichbar, sodass Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie mit einem ähnlichen Ausgangsstatus in die operative Therapie hineingehen. Der signifikante Einfluss auf den Nodalstatus sowie die Lymphgefäßinvasion sind prognostisch relevante Parameter, auch wenn weitere histopathologische Faktoren, wie die Blutgefäßinvasion oder die Perineuralscheidenkarzinose, unbeeinflusst bleiben und somit potentielle Wege für Lokalrezidive und Fernmetastasierung offen lassen. Unterstrichen werden könnte diese Hypothese durch die trotz neoadjuvanter Vorbehandlung persistierend limitierte Prognose. Abb. 3 fasst die vorgestellten Ergebnisse bildlich zusammen.



Abb. 3 Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf lokale histopathologische Faktoren, V= Gefäßinvasion, Pn= Perineuralscheideninvasion, G= Grading, R= Resektionsstatus, N= Nodalstatus, L= Lymphgefäßinvasion

In einer Metaanalyse konnte ein positiver Effekt auf die Entwicklung einer Perineuralscheideninvasion sowie in einer Subgruppenanalyse auch eine verminderte Rate an G3-differenzierten Tumoren herausgestellt werden (37). Hierbei handelt es sich allerdings nicht um Daten, bei denen Patienten im Vorfeld anhand ihres T-Stadiums gematcht wurden, wobei das T-Stadium mit einer erhöhten Rate an ebenfalls positiven lokalen Faktoren korreliert. Welchen Einfluss das von uns dargestellte histopathologische Muster nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie schließlich wirklich auf die Rezidiventstehung und das Metastasierungsmuster nimmt, muss in Zukunft weiter untersucht werden. Insbesondere der differenzierte Einfluss bestimmter Therapieregime, die Anzahl der durchgeführten Therapiezyklen und der optimale Explorationszeitpunkt müssen weiter untersucht werden. Ferner sollten tumorbiologische Faktoren und deren Veränderungen durch neoadjuvante Therapien zum Verständnis weiter untersucht und differenziert werden. Hier sind insbesondere die Wirkung auf den Nodalstatus und die Lymphgefäßinvasion zu nennen. In unserer Kohorte zeigte sich durch die neoadjuvante Vorbehandlung kein signifikanter Einfluss auf den Resektionsstatus, was mit der strengen Einhaltung der Exklusionskriterien unserer Studie und somit der Exklusion aller T0-

Tumoren und somit aller Patienten, welche komplett auf die Therapie ansprechen, begründet werden kann. Andere Analysen konnten hier einen signifikanten Einfluss auf die Rate an negativen Resektionsrändern bei Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie und nachfolgender Resektion beim borderline-resektablen Pankreaskarzinom, einem prognostisch relevanten Parameter, zeigen (38). Die Komplikationsrate war in unserer Studie für Patienten mit und ohne neoadjuvante Vorbehandlung vergleichbar. Die Rate und der Schweregrad von postoperativen Pankreasfisteln waren in unserer Fallgruppe mit neoadjuvanter Vorbehandlung sogar geringer. Dies kann durch die Veränderung der Parenchymqualität durch erfolgte neoadjuvante Vorbehandlung erklärt werden, indem es zu einer vermehrten Fibrosierung aber auch Nekrosenbildung des Gewebes kommt und somit die Rate bzw. die Ausprägung der postoperativen Fisteln minimiert wird. Die vorgelegte Studie ist die erste, welche explizit den Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf den lokalen postoperativen histopathologischen Status untersucht und hierbei durch sorgfältiges Matching sicherstellt, dass Tumoren mit gleichem lokalem T-Stadium miteinander verglichen werden, wobei die Limitationen der vorgelegten Studie vor allem in ihrem retrospektiven Charakter zu sehen sind.

Unsere Ergebnisse stellen einen wichtigen Punkt dar, wenn über die Anwendbarkeit der neoadjuvanten Chemotherapie für das primär resektable Pankreaskarzinom diskutiert wird, können doch wichtige prognostische Parameter durch die Therapie beeinflusst werden. Ferner ist die neoadjuvante Therapie unabhängig vom postoperativen Verlauf anwendbar und kann somit bei allen Patienten mit entsprechender Indikation und Therapiefähigkeit durchgeführt werden. Als aktuelles Regime etabliert ist hier FOLFIRINOX, welches sowohl in der palliativen und adjuvanten als auch in der neoadjuvanten Therapie einen Vorteil gegenüber anderen Therapieregimen aufwies (38).

Es gibt durchaus Argumente, welche gegen eine prinzipielle neoadjuvante Strategie insbesondere für das primär resektable Pankreaskarzinom sprechen, da hier bis auf weiteres noch keine Daten zum Stellenwert der Therapie vorliegen. Weiter zu untersuchende Fragen sind die Etablierung von Kriterien zum Therapiemonitoring unter laufender neoadjuvanter Chemotherapie, da die radiografischen Diskriminationskriterien aktuell keine zuverlässige Aussage über Therapieansprechen, Regression oder Progression der Erkrankung bieten können und lediglich der Verlauf der Serumwerte des Tumormarkers CA-19.9 herangezogen werden kann. Dieser jedoch ist störanfällig und weist eine reduzierte Spezifität auf. Somit kann es sein, dass Patienten mit primär resektablem Pankreaskarzinom unter neoadjuvanter Chemotherapie einen Progress erfahren und somit sekundär nicht mehr resektabel sind und der optimale Zeitpunkt zur chirurgischen Exploration mit den aktuell vorhandenen Faktoren nicht sicher definiert werden kann. Ferner muss der Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf Lokal- und Fernrezidivrate sowie krankheitsfreies und Gesamtüberleben in prospektiven Studien für Patienten insbesondere mit primär resektablem Pankreaskarzinom ausgewertet werden.

Bei der Evaluation einer tumorchirurgischen Therapieoption in der Pankreaschirurgie stellt neben der technischen Durchführbarkeit mit dem Ziel einer R0-Resektion auch der individuelle Vorteil für Überleben und krankheitsfreies Überleben der behandelten Patienten einen wichtigen zu berücksichtigenden Faktor dar. Tumoren mit Affektion von viszeralen Gefäßen stellen hierbei eine besondere Herausforderung dar. Ihre chirurgische Exploration und Resektion erfordert eine genaue Planung. Wir konnten in unserer Arbeit in Bezug auf die Rolle der sogenannten Operation nach Appleby im aktuellen Therapiekontext zeigen, dass dieses multimodale Vorgehen eine in der Komplikationsrate zur subtotalen Pankreaslinksresektion ohne Resektion des Truncus

coeliacus vergleichbare Therapieoption darstellt, welche auch bei Gefäßaffektion eine kurativ intendierte Therapiemöglichkeit bietet. Die Rate an schwerwiegenden postoperativen Blutungskomplikationen war in unserer Fallgruppe geringer und die Überlebenskurven stellten sich als vergleichbar dar. Die geringere Rate an schwerwiegenden postoperativen Pankreasblutungen kann durch die vorherige Embolisation der Gefäßabgänge des Truncus coeliacus erklärt werden, sodass hier z.B. bei Arrosionen eine Okklusion der Gefäße bereits vorliegt. In unserer Kohorte lag die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ bei 0%, die Morbidität bei 60%. Dies ist vergleichbar mit anderen untersuchten Patientenkollektiven (39). Hervorzuheben ist des Weiteren, dass das Pankreaskorpuskarzinom mit Affektion des Truncus coeliacus definitionsgemäß nach aktueller Definition auch den borderline-resektablen oder lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen zuzuordnen ist, da sich diese Definition wie bereits beschrieben ausschließlich auf lokale anatomische Faktoren, insbesondere die Gefäßaffektion oder –ummauerung bezieht (10). Die Kriterien für Resektabilität sollten vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklung der Pankreaschirurgie mit den Möglichkeiten der systemischen neoadjuvanten Vorbehandlung, der technischen Resektabilität bei Gefäßbeteiligung aber auch der Anwendbarkeit neuer Technologien wie z.B. minimal-invasiver oder roboter-assistierter Verfahren reevaluiert werden. Auch auf den Resektionsstatus, einen wichtigen prognostischen Parameter, hatte die zusätzliche Gefäßresektion in unserer Kohorte keinen signifikanten Einfluss. Obwohl also die Tumoren mit Affektion des Truncus coeliacus definitionsgemäß den lokal fortgeschrittenen oder borderline-resektablen Tumoren zugeordnet werden, wiesen sie nicht signifikant mehr infiltrierte Resektionsränder auf als in der Kontrollgruppe. Vermehrt wird die arterielle Resektion für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom diskutiert. Hier konnte ein Überlebensvorteil im Vergleich zur palliativ intendierten

Chemotherapie gezeigt werden (40). Obwohl in der chirurgischen Klinik der Charité eine sehr hohe Zahl an Pankreasoperationen durchgeführt wird, bleibt die Operation nach Appleby eine Ausnahmeindikation, sodass trotz hoher Operationsvolumina lediglich eine Fallgruppe von 20 Patienten für die vorliegende Studie generiert werden konnte. Trotzdem stellt unsere Kohorte eine der größten konsekutiv erfassten und ausgewerteten und bisher publizierten Gruppen dar und kann somit einen wichtigen Beitrag zur Definition der Rolle der Operation nach Appleby im aktuellen Therapiekontext leisten.

Beide soeben diskutierten Fragestellungen intendierten die Verbesserung der individuellen patientenorientierten Tumorthherapie bei Patienten mit Pankreaskarzinomen in unterschiedlicher lokaler Konstellation und konnten einen Beitrag zur Evaluation unmittelbar anwendbarer Therapieoptionen leisten. Essentiell bleibt nach wie vor die individuelle Therapie abhängig vom allgemeinen Zustandsbild des Patienten und in der Zukunft auch der Tumorbiologie und die Betreuung durch ein interdisziplinäres Team sowie die Besprechung der Patienten in interdisziplinären Tumorkonferenzen als Qualitätsstandard. Die anatomischen Definitionen von Resektabilität, Borderline-Resektabilität und lokal fortgeschrittenen Tumoren bedürfen vor dem Hintergrund neoadjuvanter Strategien und Möglichkeiten der Gefäßresektion einer Reevaluation und der weiteren wissenschaftlichen Aufarbeitung.

Letztlich bleibt als weitere Säule der (onkologischen) Pankreaschirurgie noch das postoperative Komplikationsmanagement der teils lebensbedrohlichen Komplikationen. Eine weitgehend noch unbekannte Komplikationsentität neben den klassischen eingriffsbezogenen Komplikationen ist dabei die sogenannte nekrotisierende Pankreatitis des Restpankreas nach erfolgter Duodenopankreatektomie. Wir konnten die Bedeutung der nekrotisierenden Pankreatitis des Restpankreas im Vergleich zur nicht-nekrotisierend verlaufenden Entzündung sowie dessen Prädiktoren im intensivmedizinischen Setting

herausstellen. Letztlich handelt es sich bei der „POANP“, der *postoperativen akuten nekrotisierenden Pankreatitis* des Restpankreas, um eine histopathologische Diagnose, welche allerdings durch bestimmte Prädiktoren vorhergesehen werden kann. Da zusammen mit nekrotisierenden Restpankreatitiden nach erfolgter Pankreasresektion schwerwiegende weitere Komplikationen, insbesondere Blutungskomplikationen, systemische Inflammation (SIRS), Sepsis und konsekutives Multiorganversagen, auftreten können, ist die frühzeitige Erkennung dieser Komplikation essentiell. Insbesondere das postoperative CRP am zweiten postoperativen Tag und am Tag der Revision, sowie SOFA-Scores und Apache II-Scores unterschieden sich in unserer Kohorte signifikant bei Patienten mit nekrotisierender Verlaufsform im Vergleich zur nicht- nekrotisierenden Verlaufsform der Restpankreatitis. Insbesondere auch bezüglich der Blutungskomplikationen, der Dauer der Revisionsoperation, der benötigten Bluttransfusionen und des intraoperativen Blutverlustes unterschieden sich die beiden Verlaufsformen signifikant. Präoperativ bestehende Risikofaktoren für die Entwicklung einer nekrotisierenden Verlaufsform konnten jedoch nicht detektiert werden. Insbesondere die präoperativ bestehende endokrine Pankreasinsuffizienz, die präoperativ durchgeführte ERCP und das präoperative Stenting, hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer nekrotisierenden Restpankreatitis. Die Anwendbarkeit der herausgestellten Prädiktoren in der klinischen Praxis muss im Verlauf weiter evaluiert werden. Insbesondere Faktoren, welche die Entstehung der nekrotisierenden Restpankreatitis begünstigen, aber auch verhindern können, müssen in weiteren Studien untersucht und herausgearbeitet werden. Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine retrospektive Analyse konsekutiv erfasster Patienten. Der Zeitpunkt der histopathologischen Differenzierung einer nekrotisierenden Verlaufsform limitiert ein prospektives Studiendesign. Zur weiteren Erfassung und

wissenschaftlichen Aufarbeitung der neu definierten Komplikationsentität müssen insbesondere auch der Einfluss auf das Langzeitüberleben und die onkologische Therapie weiter untersucht werden.

Zusammengefasst beschäftigt sich diese chirurgische Promotionsschrift mit ihren zugehörigen Publikationen mit einigen zentralen Fragestellungen der individualisierten lokalen und systemischen Tumorthherapie bei Patienten, welche an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, und evaluiert aktuell diskutierte Therapieprinzipien und –möglichkeiten für ihre weitere klinische Anwendung. Das wissenschaftliche Ziel dieser Promotionsschrift, wichtige Fragen für die Anwendbarkeit neoadjuvanter Therapiestrategien und chirurgischer Therapiemöglichkeiten in der Praxis zu untersuchen, konnte mit der Erstellung der anhängigen Publikationen erreicht werden. Für die chirurgische Pankreaskarzinomforschung werden die Anwendung, sowie die Kombination und der Zeitpunkt additiver systemischer Therapien, ebenso wie die Möglichkeiten und Grenzen von differenzierten lokalen Resektionstechniken neben dem Komplikationsmanagement und der Anwendung minimal-invasiver Operationsverfahren in der individualisierten Therapie auch in der Zukunft eine zentrale Rolle einnehmen.



## 5. Literaturverzeichnis

1. Herrmann S, Kraywinkel, K. Epidemiologie des Pankreaskarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe* 2019;25(8):647-52.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol.* 2016;55(9-10):1158-60.
4. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019;10(1):10-27.
5. Wang X, Dong Y, Jin J, Liu Q, Zhan Q, Chen H, Shen B, Deng X, Pang C, Li H. Efficacy of modified Appleby surgery: a benefit for elderly patients? *J Surg Res.* 2015;194(1):83-90.
6. Nordback IH, Hruban RH, Boitnott JK, Pitt HA, Cameron JL. Carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Am J Surg.* 1992;164(1):26-31.
7. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013;310(14):1473-81.
8. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artu P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux J, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffoy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet J. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395-406.
9. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB, Casper ES, Chiorean EG, Chung V, Cohen SJ, Czito B, Engebretson A, Feng M, Hawkins WG, Herman J, Hoffman JP, Ko A, Komanduri S, Koong A, Lowy AM, Ma WW, Merchant NB, Mulvihill SJ, Muscarella P, Nakakura EK, Obando J, Pitman MB, Reddy S, Sasson AR, Thayer SP, Weekes CD, Wolff RA, Wolpin BM, Burns JL, Freedman-Cass DA. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2014 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Ne.* 2014;12(8):1083-93.
10. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernandez-Del Castillo C, Hackert T, Hayasaki A, Katz MHG, Kim SW, Kishiwada M, Kitagawa H, Michalski CW, Wolfgang CLG. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* 2018;18(1):2-11.

11. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T, Werner J, Büchler MW. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2016;103(12):1683-94.
12. Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, Walters DM, Weiss GR, de Lange EE, Rich TA, Adams RB, Bauer TW. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(3):619-27.
13. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
15. Perivoliotis K, Sioka E, Tatsioni A, Stefanidis I, Zintzaras E, Zacharoulis D. Pancreatogastrostomy versus Pancreatojejunostomy: An Up-to-Date Meta-Analysis of RCTs. *Int J Surg Oncol.* 2017;2017:7526494.
16. Shen Q, Jiang QF, Tian YW, Yu M, Jia JK, Xue HZ. Appleby operation for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(Supplement):S1019-S23.
17. Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer.* 1953;6(4):704-7.
18. Denecke T, Andreou A, Podrabsky P, Grieser C, Warnick P, Bahra M, Klein F, Hamm B, Neuhaus P, Glanemann M. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(5):1058-64.
19. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I. Stomach-preserving distal pancreatectomy with combined resection of the celiac artery: radical procedure for locally advanced cancer of the pancreatic body. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(6):743-9.
20. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Büchler M. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584-91.
21. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): A systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients

- retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6858.
22. Li T, D'Cruz RT, Lim SY, Shelat VG. Somatostatin analogues and the risk of post-operative pancreatic fistulas after pancreatic resection - A systematic review & meta-analysis. *Pancreatology*. 2019.
23. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142(1):20-5.
24. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-8.
25. Lermite E, Sommacale D, Piardi T, Arnaud JP, Sauvanet A, Dejong CH, Pessaux P. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(3):230-9.
26. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekoli J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
27. Connor S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. *HPB (Oxford)*. 2016;18(8):642-51.
28. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23(1):374.
29. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694-705.
30. Shaib WL, Ip A, Cardona K, Alese OB, Maithel SK, Kooby D, Landry J, El-Rayes BF. Contemporary Management of Borderline Resectable and Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer. *Oncologist*. 2016;21(2):178-87.
31. Demir IE, Jager C, Schlitter AM, Konukiewicz B, Stecher L, Schorn S, Tieftrunk E, Scheufele F, Calavrezos L, Schirren R, Esposito I, Weichert W, Friess H, Ceyhan GO. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2018;268(6):1058-68.
32. Yuan F, Essaji Y, Belley-Cote EP, Gafni A, Latchupatula L, Ruo L, Serrano PE. Postoperative complications in elderly patients following pancreaticoduodenectomy lead to increased postoperative mortality and costs. A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2018;60:204-9.

33. Narayanan S, Martin AN, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Zaydfudim VM. Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death. *J Surg Res.* 2018;231:304-8.
34. Timmermann L, Rosumeck N, Klein F, Pratschke J, Pelzer U, Bahra M, Malinka T. Neoadjuvant Chemotherapy Enhances Local Postoperative Histopathological Tumour Stage in Borderline Resectable Pancreatic Cancer - A Matched-Pair Analysis. *Anticancer Res.* 2019;39(10):5781-7.
35. Malinka T, Timmermann L, Klein F, Geisel D, Pratschke J, Bahra M. Is there a Role for the Appleby Procedure in 2020? Results from a Matched-Pair-Analysis. *Anticancer Res.* 2020;40(1):387-92.
36. Globke B, Timmermann L, Klein F, Fehrenbach U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T. Postoperative acute necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant (POANP): a new definition of severe pancreatitis following pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2019.
37. Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Samm N, Schirren R, Tieftrunk E, Hartmann D, Friess H, Ceyhan GO. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017;55:96-106.
38. Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, Bahary N, Bekaii-Saab T, Bali MA, Besselink BA, Chau I, Clarke S, Dillhoff M, El-Rayes BF, Frakes JM, Grose D, Hosein PJ, Jamieson NA, Javed AA, Khan K, Kim KP, Kim SC, Kim SS, Ko AH, Lacy K, Margonis GA, McCarter MD, McKay CJ, Mellon EA, Moorcraft SY, Okada KI, Paniccia A, Parikh PJ, Peters NA, Rabl H, Samra J, Tinchon C, van Tienhoven G, van Veldhuisen E, Wang-Gillam A, Weiss MJ, Wilmink JW, Yamaue H, Homs MYV, van Eick CHJ, Katz MHG, Groot Koerkamp B. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(8):782-94.
39. Gong H, Ma R, Gong J, Cai C, Song Z, Xu B. Distal Pancreatectomy With En Bloc Celiac Axis Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e3061.
40. Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A, Ateeb Z, Scandavini C, Valente R, Segersvard R, Arnelo U, Verbeke CS. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2019;21(2):219-25.

# Eidesstattliche Versicherung

Ich, Lea Timmermann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation von interdisziplinären Behandlungskonzepten in der modernen Pankreaschirurgie (Evaluation of interdisciplinary treatment strategies in modern pancreatic surgery)“selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Lea Timmermann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Timmemann L, Rosumeck N, Klein F, Pratschke J, Pelzer U, Bahra M, Malinka T: Neoadjuvant Chemotherapy Enhances Local Postoperative Histopathological Tumour Stage in Borderline Resectable Pancreatic Cancer – A Matched-Pair Analysis, Anticancer Research, 2019

Beitrag im Einzelnen:

Erarbeitung der Fragestellung und des Studiendesigns, Definition der zu untersuchenden Parameter, Kollektion der Daten, Matching der Patienten anhand vorher festgelegter Kriterien, statistische Auswertung, Erstellung der Tabellen I-IV, Fertigung des Publikationsentwurfes (Abstract, Einleitung, Methodik, Ergebnisse, Diskussion), Einreichung des Entwurfes, Revision des Entwurfes nach peer review, Korrespondenz mit dem Editor

Publikation 2: Malinka T\*, Timmermann L\*, Klein F, Geisel D, Pratschke J, Bahra M: Is there a Role for the Appleby Procedure in 2020? Results from a Matched-Pair-Analysis, Anticancer Research, 2020

Beitrag im Einzelnen:

\* geteilte Erstautorenschaft

Erarbeitung der Fragestellung und des Studiendesigns gemeinsam mit dem anderen Erstautor, Definition der zu untersuchenden Parameter, Kollektion der Daten, Matching der Patienten, statistische Auswertung, Erstellung der Tabellen I-III, Fertigung des Publikationsentwurfes (Abstract, Einleitung, Methodik, Ergebnisse, Diskussion), Einreichung des Entwurfes, Revision des Entwurfes nach peer review, Korrespondenz mit dem Editor

Publikation 3: Globke B, Timmermann L, Klein F, Fehrenbach U, Pratschke J, Bahra M: Postoperative acute necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant (POANP): a new definition of severe pancreatitis following pancreaticoduodenectomy, HPB (Oxford), 2019

Beitrag im Einzelnen:

Erarbeitung der Fragestellung und des Studiendesigns zusammen mit dem übrigen Autorenteam, Kollektion der patientenbezogenen Daten und statistische Analyse, Revision des Publikationsentwurfes (Einleitung, Methodik, Ergebnisse, Diskussion)

## Neoadjuvant Chemotherapy Enhances Local Postoperative Histopathological Tumour Stage in Borderline Resectable Pancreatic Cancer – A Matched-Pair Analysis

LEA TIMMERMANN<sup>1</sup>, NATHALIE ROSUMECK<sup>2</sup>, FRITZ KLEIN<sup>1</sup>, JOHANN PRATSCHKE<sup>1</sup>,  
UWE PELZER<sup>2</sup>, MARCUS BAHRA<sup>1</sup> and THOMAS MALINKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Charité University of Medicine Berlin,  
corporate member of University of Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany;

<sup>2</sup>Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology, Charité University of Medicine Berlin,  
corporate member of University of Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

**Abstract.** *Background:* Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is established in the treatment of ductal pancreatic adenocarcinoma for downsizing borderline-resectable pancreatic cancer (BRPC) and may affect nodal positivity and rates of R0 resection. This study aimed to identify the impact of NAC on postoperative histopathological parameters with a prognostic relevance. *Patients and Methods:* A one-to-three matched-pair analysis, including an overall total of 132 patients (25% treated with NAC and subsequent resection and 75% undergoing upfront surgery) was performed. Influence of NAC on nodal positivity, lymphatic, vascular and perineural invasion, as well as resection stage and grading, was examined. Furthermore, perioperative complications, in-hospital stay, re-admission rates, mortality, as well as preoperative body mass index and American Association of Anesthesiologist classification scores, were evaluated. *Results:* Patients treated with NAC significantly less frequently had lymphatic tissue invasion (lymph node invasion: 51.5% vs. 72.7%;  $p=0.032$ , and lymphatic vessel invasion 9.4% vs. 55.3%;  $p=0.0004$ ), whereas vascular and perineural invasion, as well as grading and resection state were not significantly different. Carbohydrate antigen 19-9 regression in correlation with nodal positivity also did not differ, and both groups showed comparable perioperative complication rates. Occurrence

and severity of postoperative pancreatic fistula (18.2% vs. 24.3%;  $p=0.034$ ) were significantly lower in patients who had undergone NAC. *Conclusion:* NAC significantly affects postoperative histopathological tumour stage in BRPC and appears to be a safe treatment option without increased perioperative complications, re-admission, in-hospital stay, or mortality. Further studies are mandatory to underline the suitability of NAC for ductal pancreatic adenocarcinoma subgroups in order to guide clinicians in their daily decision-making comprehensively.

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) remains a malignant tumour entity with a grim prognosis, and surgical treatment is still considered the only option for cure, with currently increasing importance for those with borderline resectable pancreatic cancer (BRPC) (1). Following resection of PDAC, there is an indication for adjuvant chemotherapy. The regimen chosen differs depending on the general condition of the patients and their accompanying diseases. However, due to postoperative complications and delayed recovery, 20-30% of patients do not receive the indicated adjuvant chemotherapy (2).

The use of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in the treatment of PDAC is mainly focused on BRPC. Resectability is defined as the absence of distant metastasis as well as the distance to the superior mesenteric artery, common hepatic artery and coeliac axis as well as an involvement of less than 180° of the circumference of the portal vein and the superior mesenteric vein (3). BRPC is defined as potentially resectable, with a high risk of infiltrated resection margins due to encasement of vascular structures, and thereby represents a target for downsizing by neoadjuvant treatment (NAT). Positive resection margins often imply a prognostic deterioration with high perioperative morbidity in pancreatic surgery. There are no unified criteria for the definition of

*Correspondence to:* Lea Timmermann, Department of Surgery, Charité Campus Mitte and Charité Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Tel: +49 30450552001, e-mail: Lea.Timmermann@charite.de

**Key Words:** Borderline resectable pancreatic cancer, BRPC, neoadjuvant chemotherapy, NAC, histopathological tumour stage.

BRPC. The revised National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012 classification, supported by the International Study Group for Pancreatic Surgery (4), the MD Anderson Cancer Center criteria and the American Hepatopancreaticobiliary Association/Society of Surgery of the Alimentary Tract/Society of Surgical Oncology classification are most commonly applied (5). The NCCN 2012 classification determines BRPC as having no abutment or encasement with the coeliac axis, abutment or short segment encasement with the common hepatic artery, abutment with the superior mesenteric artery and abutment with impingement or narrowing to superior mesenteric vein and portal vein.

In patients with BRPC as well as local advanced pancreatic cancer (LAPC), nodal positivity as well as positive resection margins were associated with a decrease of overall survival (OS) (6).

NAC diminishes the rate of nodal positivity compared to upfront surgery (7). In order to identify additional local histopathological factors with prognostic relevance influenced by NAC, in this study, patients who underwent upfront surgery were matched by their postoperative T-stage in a one-to-three matched-pair analysis to patients who underwent NAC in our surgical Department. Involvement of local lymph nodes, lymphatic, vascular and perineural invasion, grading and resection state were analysed. A recent meta-analysis showed a positive influence of NAC on nodal positivity, perineural invasion, R0 resection rate and lymphatic vessel invasion (8). To the best of our knowledge, no matched-pair analysis aiming to identify the impact of NAC on local histopathological parameters with prognostic relevance has ever been performed. As local nodal positivity is an important prognostic factor influenced by NAC, correlation between initial pre-chemotherapeutic serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) level and regression after NAC on the one hand and nodal positivity on the other, were examined in order to evaluate CA19-9 regression as a predictive factor for nodal positivity in patients undergoing NAC and secondary resection for BRPC.

NAC and subsequent resection appeared to be a safe treatment option considering complication rates such as pancreatic fistula and other perioperative complications (9), whereas the complication burden was higher for patients who underwent NAC (10). The utility of NAC should not only be evaluated by its influence on the postoperative tumour stage. We therefore additionally assessed perioperative parameters and overall complication rates.

## Patients and Methods

**Data extraction and matching criteria.** A retrospective single-centre analysis was conducted at a tertiary referral centre for pancreatic surgery. Following permission from the local Institutional Review

Board (Charité Ethics Committee Ref. EA2/035/14), clinicopathological data of patients with BRPC who underwent pancreatic resection following NAC from 2016 to 2018 were consecutively collected in a database and further reviewed. A one-to-three matched-pair analysis was performed including data on postoperative T-stage, sex, age and resection performed [pylorus-preserving pancreatic head resection (PPPD), distal pancreatectomy (DP), total pancreatectomy (TP)] with patients who underwent upfront surgery from our database. Figure 1 depicts the flow diagram for matching. Postoperative local histopathological tumour stage, assessed by an attending pathologist based on the current TNM classification criteria, was extracted and analysed. Additionally, serum CA19-9 levels measured before and after applying NAC were assessed and correlated with postoperative nodal positivity.

The following data were collected for each patient: American Association of Anesthesiologists score (ASA) and body mass index (BMI); postoperative pancreatic fistula (POPF), postoperative pancreatic hemorrhage, surgical site infections, delayed gastric emptying and insufficiency of biliodigestive anastomosis; in-hospital stay, intensive care unit stay; required intervention or reoperation; re-admission within 90 days; other complications including cardiovascular and pulmonary complications (pulmonary embolism, pneumonia, respiratory insufficiency, myocardial infarction) as well as postoperative delirium and complications of the urinary tract (such as cystitis and urinary retention). Furthermore, complications were subdivided based on the Clavien-/Dindo classification (11) and mortality rates after 30 days were evaluated.

**Inclusion and exclusion criteria.** All patients undergoing resection after NAC for BRPC were included, whereas patients treated for other entities such as neuroendocrine tumours or metastasis were excluded. Patients with complete pathological responses (postoperative T0 stage) after NAT were excluded due to impossible matching (Figure 1).

**Neoadjuvant treatment and preoperative assessment.** A multimodal therapeutic approach was individually formulated for every oncological patient by a multidisciplinary Tumour Board, consisting of attending radiologists, medical oncologists, specialized radiation therapists and surgeons. Patients with ongoing chemotherapy were either observed by our outpatient clinic or an oncological practitioner. Initial and pre-operative imaging included computed tomography (CT) with contrast agents or magnetic resonance imaging (MRI) assessing tumour extent, distant metastasis and adherence to vascular structures. Standard preoperative clinical diagnostics additionally included a physical examination and routine laboratory testing, as well as measuring of serum CA19-9 level.

**Postoperative evaluation.** Postoperative care was standardized and patients were monitored at a specialized surgical intensive care unit for at least 1 day. All resected specimens were histologically examined by an attending pathologist to identify tumour entity, to determine local tumour stage, and to evaluate the resection margin. R0 resection was defined as a complete resection with surgical margins microscopically negative for tumour cells. Each case was individually discussed by our interdisciplinary Tumour Board for indication of adjuvant therapy.



Table I. Patient characteristics.

Characteristics	All patients (N=132)	Neoadjuvant treatment (N=99)	Upfront surgery
Gender			
Male	65 (49.2)	18 (54.5)	47 (47.5)
Female	67 (50.8)	15 (45.5)	52 (52.3)
Age, years			
Mean (range)	62 (35-94)	60 (40-79)	62 (35-94)
Performed surgery, n (%)			
PPPD	68 (51.5)	17 (51.5)	51 (51.5)
DP	20 (15.2)	5 (15.2)	15 (15.2)
TP	44 (33.3)	11 (33.3)	33 (33.3)
Postoperative T-Stage, n (%)			
T1	28 (21.1)	7 (21.1)	21 (21.1)
T2	44 (33.3)	11 (33.3)	33 (33.3)
T3	40 (30.3)	10 (30.3)	30 (30.3)
T4	20 (15.2)	5 (15.2)	15 (15.2)

PPPD: Pancreatic head resection; DP: distal pancreatectomy; TP: total pancreatectomy.

**Statistics.** Bivariant two-tailed Pearson's chi-square test was performed using SPSS version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA) to compare incidences of specific histopathological criteria in patients with and without treatment prior to resection. Two-tailed Pearson's chi-square test and Friedman test were used to compare preoperative condition factors such as ASA and BMI and postoperative complications depending on ordinal or nominal scaled variables. Significance tests were two-sided, and a value of  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

## Results

**Patient characteristics.** Overall, 132 patients were included, a quarter of them undergoing NAT, whereas the other patients underwent upfront surgery without NAC. 50.8% of all patients were female and 49.2% male with a mean age of 62 (35-94) years. Most patients (51.5%) of both groups underwent PPPD and had stage T2 or T3 postoperatively (Table I). Chosen regimens for neoadjuvant treatment were: FOLFIRINOX (folic acid, 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin) in 76% of patients (n=25), gemcitabine in combination with nab-paclitaxel in 18% (n=6) and gemcitabine monotherapy for 6% (n=2). In the majority of the patients (n=30), at least four cycles of chemotherapy were applied. Three patients received less than four cycles of chemotherapy either due to a good response and early surgery, or chemotherapy-related complications with maintained resectability.

**Correlation of NAT and postoperative histopathological criteria.** Patients undergoing NAC significantly less

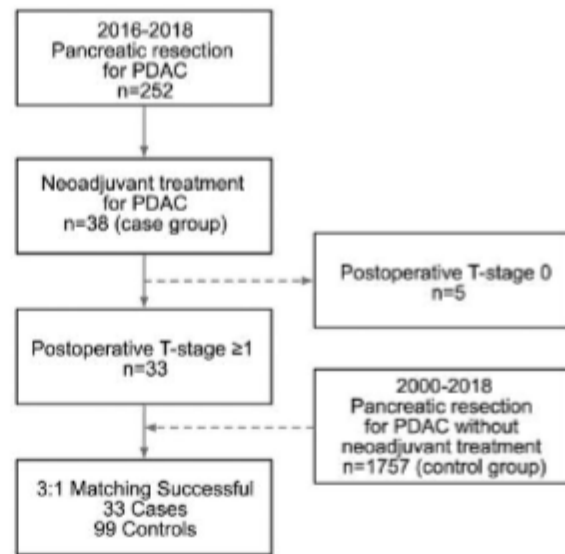


Figure 1. Flow diagram for matching in the one-to-three matched-pair analysis. PDAC: Pancreatic ductal adenocarcinoma.

frequently had lymphatic tissue invasion (lymph node invasion 51.5% vs. 72.7%;  $p=0.032$ ; lymphatic vessel invasion 9.4% vs. 55.3%;  $p=0.0004$ ), whereas vascular and perineural invasion, as well as grading and resection state, were not significantly affected. The most significant impact on nodal positivity was seen in patients with a postoperative T4 stage, while in the group that underwent upfront surgery without NAC, patients with a postoperative T2 stage had a higher N0 rate (Table II).

**Correlation of post-resectional nodal positivity and serum CA19-9 regression.** Nodal positivity was not significantly related to the pre-therapeutic serum levels of CA19-9. Nor was it related to the absolute or relative regression of CA19-9 level by comparing pretherapeutic and pre-resectional levels (Table III).

**Preoperative condition and postoperative morbidity.** Patients who underwent NAC and those who underwent upfront surgery showed comparable preoperative conditions. NAC did not lead to a significantly lower BMI or increased pre-resectional morbidity due to complicative chemotherapeutic regimens (Table IV).

Postoperative morbidity was also not significantly influenced by NAT, with an in-hospital stay and mortality rates being comparable. Major complications (Clavien-Dindo  $\geq 3a$ ) were also comparable in frequency (39.3% vs. 45.5%,  $p=0.544$ ). The rate and also the severity of POPF was even significantly lower in patients undergoing NAC (18.2% vs. 24.3%,  $p=0.034$ ) (Table IV).

Table II. Postresectional histopathological tumour stage in patients based on a subdivision by neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery.

pT-Stage	Neoadjuvant chemotherapy, n (%)			Upfront surgery, n (%)			p-Value
	N1	N0		N1	N0		
All	17 (51.1)	16 (48.5)		72 (72.2)	27 (26.3)		0.032
1	1 (14.3)	6 (85.7)		11 (52.7)	10 (47.3)		
2	8 (72.2)	3 (27.3)		21 (63.6)	12 (36.4)		
3	6 (60)	4 (40)		26 (86.6)	4 (13.4)		
4	2 (40)	3 (60)		14 (93.3)	1 (6.7)		
	L1	L0		L1	L0		
All	3 (9.4)	29 (90.6)		52 (55.3)	42 (54.7)		0.0004
	V1	V0		V1	V0		
All	4 (12.1)	29 (87.9)		14 (16.2)	72 (83.8)		0.57
	Pn1	Pn0		Pn1	Pn0		
All	29 (93.5)	2 (6.5)		49 (89.1)	6 (10.9)		0.5
	R1	R0		R1	R0		
All	16 (48.5)	17 (51.5)		44 (44.4)	55 (55.6)		0.76
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	
All	1 (3.4)	16 (55.2)	12 (41.4)	6 (6.5)	53 (57)	34 (36.5)	0.66

T: Local tumor state, N: nodal state, L: lymphatic invasion, V: vascular invasion, Pn: perineural invasion, R: resection state, G: grading.

Table III. Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) at point of diagnosis and 1 day before surgery and regression of CA19-9.

		CA19-9 (U/ml)			p-Value
		All	Postoperative N0	Postoperative N1	
At initial diagnosis	Mean (range)	4650.1 (0.6-116000)	642.5 (0.6-4060)	714.4 (33.6-4000)	0.4
24 h Before surgery	Mean (range)	160.2 (0.2-1655)	70.8 (0.4-333)	44.8 (0.2-98)	0.24
Regression	Mean (range)	415.99 (+2514*-4061)	327.45 (+2514*-4061)	543 (+1505*-3844)	0.7

\*Serum CA19-9 level increased under chemotherapy in these cases.

## Discussion

As PDAC still has a poor prognosis, additive adjuvant chemotherapy can generate a prolonged OS and reduce recurrence. European Study group for Pancreatic Cancer (ESPAC) trials prospectively compared consecutive different adjuvant regimens. The ESPAC-4 trial suggested a combination of gemcitabine and capecitabine for adjuvant treatment of PDAC (12). A recent prospective trial compared FOLFIRINOX to gemcitabine, with a favorable OS of 21.6 months with FOLFIRINOX to 12.8 months with gemcitabine monotherapy

(13). One of the main problems of adjuvant chemotherapy after such invasive surgeries remains the high rate of patients not receiving the indicated therapy due to surgical complications, such as POPF or surgical site infections, prolonged in-hospital stay or limited general condition. Additionally, adjuvant chemotherapy does not immediately influence the post-resectional histopathological tumour stage, such as the rate of R0 resection and nodal positivity. It thereby remains an option for resectable pancreatic cancer.

Various neoadjuvant regimens with and without additional radiotherapy, analogous to regimens implemented for

Table IV. Preoperative assessment and perioperative complications.

Parameter	Neoadjuvant	Upfront surgery	p-Value
BMI, kg/m <sup>2</sup>			
Mean (range)	23.8 (17-29.6)	24.9 (14.6-39.1)	0.204
ASA, n (%)			
1	2 (6.1)	2 (3)	
2	13 (39.4)	35 (52.5)	
3	18 (54.5)	29 (43.3)	
4	0 (0)	1 (1.5)	
In-hospital stay (days)			
Mean (range)	21 (7-99)	28 (10-236)	0.187
ICU stay (days)			
Mean (range)	4 (1-25)	7 (1-75)	0.084
Complications n (%)			
Overall	20 (60.6)	59 (59.6)	0.918
Clavien-Dindo grade, n (%)			
1	7 (21.1)	11 (11.1)	
2	0 (0)	3 (3)	
3a	8 (24.2)	15 (15.2)	
3b	3 (9)	10 (10.1)	
4a	1 (3)	11 (11.1)	
4b	0 (0)	1 (1)	
5	1 (3)	5 (5.1)	
≥3a	13 (39.3)	45 (45.5)	0.544
POPF (all), n (%)			
Total	6 (18.2)	24 (24.3)	0.034
A	2 (6.1)	0 (0)	
B	4 (12.1)	18 (18.2)	
C	0 (0)	6 (6.1)	
PPH, n (%)			
Yes	2 (6)	14 (14.2)	0.321
BDA, n (%)			
Insufficiency	3 (9.1)	7 (7.1)	0.704
DGE, n (%)			
Yes	4 (12.1)	8 (8.1)	0.484
SSI, n (%)			
SSI, n (%)	6 (18.2)	20 (21.2)	0.376
Other, n (%)			
Other	8 (24.2)	27 (27.3)	0.733
Reoperation, n (%)			
Within 30 days	5 (15.2)	21 (21.2)	0.448
Intervention, n (%)			
Within 30 days	8 (24.2)	39 (39.4)	0.115
Re-admission, n (%)			
Within 30 days	4 (12.1)	13 (13.1)	0.881
Mortality, n (%)			
30-Day	1 (3)	4 (4)	0.792

ASA: American Association of Anesthesiologists score; BDA: biliodigestive anastomosis; BMI: body mass index; DGE: delayed gastric emptying; ICU: intensive care unit; POPF: postoperative pancreatic fistula; PPH: postoperative pancreatic hemorrhage. Clavien-Dindo classification: 0: Without complications; 1: complications requiring no further medication but a prolonged in-hospital stay; 2: complications requiring further medication; 3a: Intervention with local anesthesia; 3b: Intervention with general anesthesia such as reoperation; 4a: organ failure; 4b: failure of more than one organ; 5: death; Other complications included cardiovascular and pulmonary complications (pulmonary embolism; myocardial infarction; pneumonia; respiratory insufficiency); postoperative delirium; and complications of the urinary tract (cystitis; urinary retention).

adjuvant therapy, have been evaluated. The first approach was made using 5-fluorouracil and mitomycin C in combination with radiation in 1993. Thereby a resection rate of 38% with a 5-year survival rate of 58% was achieved (14). Subsequently, gemcitabine-based regimens were introduced. The first prospective trial in 2018, comparing patients who underwent neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiation with those who underwent upfront surgery for BRPC, showed a significantly longer median survival (21 vs. 12 months) and R0 resection rate (15). A recent meta-analysis showed a favorable OS of 22.2 months in patients undergoing NAC with FOLFIRINOX and an R0 rate of 83.9% including 283 patients with BRPC from 24 studies (16).

Currently, NAC is mainly considered for a PDAC subtype on the margin, BRPC. Resecting BRPC has a high risk of positive resection margins, a factor with prognostic relevance that can significantly be influenced by NAC (17). Our study did not show a significant increase of R0 rate, which may be explained by the exclusion of patients with postoperative T0 and subsequent R0 states. A meta-analysis assessed 11 studies with 9,388 patients overall comparing upfront surgery with 5-fluorouracil-based or gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable PDAC, and showed no significant advantage in OS, but a higher incidence of R0 resection (18).

Even in patients with LAPC, NAC with FOLFIRINOX resulted in a resectability rate of 60% with a favorable OS (19). R0 resection rates after NAC for patients (resectable, BRPC, and LAPC) are described in up to 85% (17).

Predictive parameters for prolonged survival after NAC and consequent resection were recently identified, including regimens with more than six cycles of chemotherapy, CA19-9 regression and significant pathological response (20).

Our study revealed that not only the lymph node class, but also the lymphatic vessel class is significantly affected by NAC, reducing the risk for lymphatic invasion and metastasis. NAC had the greatest effect on nodal positivity in patients with a postoperative T4 stage (N0: 60% vs. 6.7%). Vascular invasion was not significantly affected nor was perineural invasion, leaving these routes open for systemic invasion and metastasis. A positive effect on perineural invasion was described in a meta-analysis without pre-matched T-stages for patients who underwent NAT (8). NAT did not significantly influence the differentiation of tumour cells (grading) in our cohort. A recent subgroup analysis in a meta-analysis showed a slight decrease in those with G3 tumors. However, patients in these studies were not matched by postoperative T-stage. Matching by postoperative T-stage ensures comparability of correlated histopathological parameters. In our group, patients with a postoperative T2 stage undergoing upfront surgery had a higher N0 rate than those who underwent NAC. Intrinsic lower nodal positivity rate in patients with lower T-stage may serve as a possible explanation for this. However, further assessment is mandatory.

Characterising a response to NAT in pancreatic cancer with means of radiographic imaging is challenging. Response evaluation criteria in solid tumours (RECIST) are commonly used, defining a complete response (CR) as the complete cure, partial response (PR) as a decrease of 30% of the longest tumour diameter, stable disease (SD) as no significant growth or regression, and the progressive disease (PD) as an increase of at least 20% of the longest tumour diameter (21). CR and PR are scarcely seen in PDAC as tumour necrosis can hardly be distinguished radiographically from vital tumour tissue. The absolute serum CA19-9 level after NAT and the proportion of regression supplement the radiographical criteria for indication of surgical exploration during or after NAC. In our study, initial serum CA19-9 levels and CA19-9 regression after NAC did not significantly predict nodal positivity or negativity, but was still useful for therapy decision as well as pre- and postresectional monitoring and follow-up.

BMI is considered to be of prognostic relevance for perioperative and long-term morbidity and mortality. As chemotherapy is related to peri-therapeutic nausea and weight loss, we compared the preoperative BMI of both groups and found no significant difference. ASA scores indicating morbidity and general condition were also comparable for both groups.

NAT may also be considered to influence local tissue quality by causing tumour necrosis and scarring. In our study, there was no significant difference in mortality rates after 30 days and common morbidities in pancreatic surgery such as insufficiency of anastomosis, surgical site infections, postoperative pancreatic haemorrhage and delayed gastric emptying. Furthermore, reoperation and intervention rates were equal for both groups. In our cohort, NAC was correlated with a significantly lower POPF rate and severity, causing fewer type C cases of POPF, as described before (10). NAC and subsequent pancreatic resection thus appears to be a safe and reliable treatment option (22).

We consider PDAC to be a systemic disease with a reduced overall prognosis. Our study was able to identify local histopathological parameters with prognostic relevance that remain unaffected by additional chemotherapeutic treatment.

The present study was limited by common biases that are mainly due to the retrospective character of this analysis, although we used a carefully matched control group to counter this condition.

## Conclusion

Our study showed that NAC and subsequent pancreatic surgery is a safe and reliable treatment option leading to a favourable postoperative local histopathological tumour stage in BRPC. Applicability of these findings to other subgroups, such as resectable PDAC, needs further assessment in prospective trials.

## Availability of Data and Materials

All data analyzed are included in this article. The datasets used during the current study are available from the corresponding Author on reasonable request.

## Conflicts of Interest

All authors declare that they have no competing interests. All Authors declare they have no commercial associations that might represent conflicts of interest with the contents of this article and have nothing to disclose.

## Authors' Contributions

Study design was drafted by LT, TM and MB. LT and TM identified patients, collected all data, performed a one-to-three matched pair analysis and statistics. Data interpretation was performed by all Authors. The final article was drafted by LT, TM and FK. All Authors read and approved the final article.

## References

- Buanes TA: Role of surgery in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 23: 3765-3770, 2017. PMID: 28638216. DOI: 10.3748/wjg.v23.i21.3765
- Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A and Riess H: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: The CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310: 1473-1481, 2013. PMID: 24104372. DOI: 10.1001/jama.2013.279201
- Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB, Casper ES, Chiorean EG, Chung V, Cohen SJ, Czito B, Engebretson A, Feng M, Hawkins WG, Herman J, Hoffman JP, Ko A, Komanduri S, Koong A, Lowy AM, Ma WW, Merchant NB, Mulvihill SJ, Muscarella P, Nakakura EK, Obando J, Pitman MB, Reddy S, Sasson AR, Thayer SP, Weekes CD, Wolff RA, Wolpin BM, Burns JL and Freedman-Cass DA: Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN* 12: 1083-1093, 2014. PMID: 25099441.
- Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, Asbun HJ, Bassi C, Büchler M, Charnley RM, Conlon K, Cruz LF, Dervenis C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hartwig W, Lillemoe KD, Montorsi M, Neoptolemos JP, Shrikhande SV, Takaori K, Traverso W, Vashist YK, Vollmer C, Yeo CJ and Izbicki JR: Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 155: 977-988, 2014. PMID: 24856119. DOI: 10.1016/j.surg.2014.02.001
- Lombardi P, Silvestri S, Marino D, Santarelli M, Campa D, Paolis P de, Aglietta M and Leone F: "Shades of Gray" in pancreatic ductal adenocarcinoma: Reappraisals on resectability criteria: Debated indications for surgery in pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 133: 17-24, 2019. PMID: 30661653. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.009
- Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T, Werner J and Büchler MW: Outcomes after extended

- pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surgery* 103: 1683-1694, 2016. PMID: 27686238. DOI: 10.1002/bjs.10221
- 7 Sutton JM and Abbott DE: Neoadjuvant therapy for pancreas cancer: past lessons and future therapies. *World J Gastroenterol* 20: 15564-15579, 2014. PMID: 25400440. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15564
  - 8 Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Sann N, Schirren R, Tieftrunk E, Hartmann D, Friess H and Ceyhan GO: The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma – A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 55: 96-106, 2017. PMID: 28342938. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.03.003
  - 9 Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, Ritch P, Thomas JP, Wiebe L, Kelly T, Erickson B, Wang H, Evans DB and George B: Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? *Oncologist* 19: 266-274, 2014. PMID: 24569947. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0273
  - 10 Marchegiani G, Andrianello S, Nessi C, Sandini M, Maggino L, Malleo G, Paiella S, Polati E, Bassi C and Salvia R: Neoadjuvant therapy *versus* upfront resection for pancreatic cancer: The actual spectrum and clinical burden of postoperative complications. *Ann Surg Oncol* 25: 626-637, 2018. PMID: 29214453. DOI: 10.1245/s10434-017-6281-9
  - 11 Dindo D, Demartines N and Clavien P: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240: 205-213, 2004. PMID: 15273542. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
  - 12 Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluy O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R and Büchler MW: Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 389: 1011-1024, 2017. PMID: 28129987. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6
  - 13 Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breyssacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhler-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux J, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F and Bachet J: FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 379: 2395-2406, 2018. PMID: 30575490. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
  - 14 Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, Solin LJ, Paul AR, Engstrom PF, Litwin S, Kowalyshyn MJ and Eisenberg BL: Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A phase II study. *Cancer* 72: 2124-2133, 1993. PMID: 8374871.
  - 15 Jang J, Han Y, Lee H, Kim S, Kwon W, Lee K, Oh D, Chie EK, Lee JM, Heo JS, Park JO, Lim DH, Kim SH, Park SJ, Lee WJ, Koh YH, Park JS, Yoon DS, Lee IJ and Choi SH: Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine *versus* upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: A prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg* 268: 215-222, 2018. PMID: 29462005. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002705
  - 16 Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, Bahary N, Bekaii-Saab T, Bali MA, Besselink MG, Boone BA, Chau I, Clarke S, Dillhoff M, El-Rayes BF, Frakes JM, Grose D, Hosein PJ, Jamieson NB, Javed AA, Khan K, Kim K, Kim SC, Kim SS, Ko AH, Lacy J, Margonis GA, McCarter MD, McKay CJ, Mellon EA, Moorcraft SY, Okada K, Paniccia A, Parikh PJ, Peters NA, Rabi H, Samra J, Tinchon C, van Tienhoven G, van Veldhuisen E, Wang-Gillam A, Weiss MJ, Wilmink JW, Yamaue H, Homs, Marjolein Y V, van Eijck, Casper HJ, Katz, Matthew HG and Koerkamp BG: Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 111: 782-794, 2019. PMID: 31086963. DOI: 10.1093/jnci/djz073
  - 17 Dhir M, Malhotra GK, Sohal, Davendra P S, Hein NA, Smith LM, O'Reilly EM, Bahary N and Are C: Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol* 15: 183, 2017. PMID: 29017581. DOI: 10.1186/s12957-017-1240-2
  - 18 Ren X, Wei X, Ding Y, Qi F, Zhang Y, Hu X, Qin C and Li X: Comparison of neoadjuvant therapy and upfront surgery in resectable pancreatic cancer: a meta-analysis and systematic review. *OncoTargets Ther* 12: 733-744, 2019. PMID: 30774360. DOI: 10.2147/OTT.S190810
  - 19 Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, Strobel O, Jäger D, Ulrich A and Büchler MW: Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg* 264: 457-463, 2016. PMID: 27355262. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001850
  - 20 Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Smoot RL, Cleary SP, Graham RP, Goenka AH, Hallemeier CL, Haddock MG, Harmsen WS, Mahipal A, McWilliams RR, Halfdanarson TR and Grothey AF: Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2019. PMID: 30946090. DOI:10.1097/SLA.0000000000003284
  - 21 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancy J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D and Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-247, 2009. PMID: 19097774. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
  - 22 Heinrich S, Schäfer M, Weber A, Hany TF, Bhure U, Pestalozzi BC and Clavien P: Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg* 248: 1014-1022, 2008. PMID: 19092346. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318190a6da

Received August 29, 2019  
 Revised September 14, 2019  
 Accepted September 17, 2019

## Is there a Role for the Appleby Procedure in 2020? Results from a Matched-Pair-Analysis

THOMAS MALINKA<sup>1\*</sup>, LEA TIMMERMANN<sup>1\*</sup>, FRITZ KLEIN<sup>1</sup>,  
DOMINIK GEISEL<sup>2</sup>, JOHANN PRATSCHKE<sup>1</sup> and MARCUS BAHRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany;

<sup>2</sup>Department of Radiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

**Abstract.** *Background/Aim:* Locally advanced pancreatic cancer (LAPC) of the pancreatic body involving the celiac axis requires specialized treatment, including a subtotal distal pancreatectomy (SDP) with resection of the celiac axis (Appleby procedure). This study aimed to examine the value of the Appleby procedure, in current individualized treatment approaches, and to define its possible therapeutic impact for patients with LAPC. *Patients and Methods:* 20 consecutive patients who underwent SDP with resection of the celiac axis between January 2005 and December 2018 were identified from a prospectively collected database and were matched with 20 patients experiencing SDP without resection of the celiac axis. Both perioperative parameters, as well as the overall postoperative course, were evaluated. *Results:* The rate of perioperative complications in both groups was comparable ( $p=0.744$ ). The rate of severe type C postoperative pancreatic haemorrhages (PPH) was significantly lower in patients with resection of the celiac axis compared to those without ( $p=0.035$ ). *Conclusion:* The Appleby procedure may be considered as a safe and feasible treatment option with favorably fewer postoperative severe bleeding complications. Besides surgical expertise, such procedures, however, require an experienced interventional radiologist and should thus only be performed in high-volume centers.

Systemic treatment options, such as neoadjuvant chemotherapy (NAC), are available for the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and can improve overall survival rates. The only curative treatment strategy, however, still includes a radical surgical resection (1). Current definitions of resectability, defining PDAC subgroups of i) potentially resectable (RPC), ii) borderline resectable (BRPC) and iii) locally advanced types (LAPC), such as the NCCN guidelines for the definition of BRPC (2), mainly rely and focus on vessel involvement. Vessel involvement is nevertheless not always the limiting factor in therapeutic decision making, although it influences resectability. PDAC of the pancreatic body is often associated with the involvement of the celiac axis (CA) as well as a late point of diagnosis. Symptoms are unspecific and mainly consist of back pain, weight loss, and unspecific abdominal pain (3). LAPC of the pancreatic body is associated with a reduced resection rate of 10% and a mean overall survival of 3-4 months (4). One possible treatment option, a subtotal distal pancreatectomy (SDP) with simultaneous CA resection, was initially described in 1976 (5). The first-ever illustrated resection of the celiac axis was performed in 1953 during an extended resection of gastric carcinoma and was named after the first surgeon to describe as the Appleby Procedure (6).

As the blood supply to the common hepatic artery (CHA) is maintained through collateral pathways over the gastroduodenal artery (GDA), and the stomach is supplied by the right gastric artery and gastroepiploic arteries fed by collaterals with the GDA over the superior mesenteric artery (SMA), resection of the CA has become a feasible treatment option for patients with advanced tumour infiltration. Favorable median survival times of 21 and 26 months have been described (7, 8). Nevertheless, liver necrosis and consecutive liver abscesses as well as gastric ulceration, necrosis, and perforation, have been described as the main procedure-related complications (9). Prior angiography with selective embolization of the CA can decrease the incidence

\*Both Authors contributed equally to this manuscript.

*Correspondence to:* Thomas Malinka, Department of Surgery, Charité Campus Mitte and Charité Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Tel: +49 30450552 001, e-mail: Thomas.Malinka@charite.de

*Key Words:* Distal pancreatectomy, Appleby procedure, outcome.

of such complications by preoperatively conditioning the collateral pathways (10). To examine the value of the Appleby procedure, we performed a one-to-one matched-pair analysis with patients who underwent SDP without CA resection.

## Patients and Methods

**Data collection and matching criteria.** Our retrospective single-center analysis was conducted at the Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum in Berlin, Germany. Data of all patients undergoing pancreatic resections between January 2005 and December 2018 were entered into a prospective database. All patients obtained a written informed consent, and an independent ethics committee approved the study design. Patients' characteristics were extracted from our medical records and further analyzed. All patients undergoing SDP with CA resection for PDAC were included. A one-to-one matched-pair analysis was performed by age, sex, and tumor entity with patients who underwent SDP without CA resection.

SDP was defined as a resection proximal to the superior mesenteric vessels. Patients undergoing distal pancreatectomy with a resection line distal to the superior mesenteric vessels as well as patients undergoing resection for other tumor entities were excluded.

**Preoperative assessment, preconditioning, and surgical procedure.** A multimodal therapeutic approach was individually formulated following initial diagnosis for every oncologic patient by a multidisciplinary tumor board, which consisted of medical oncologists, specialized radiation therapists, radiologists, and surgeons. Multiphase computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging (MRI) with contrast agents were routinely used for radiological diagnostics and planning. An MRI showing an encased CA is shown in Figure 1.

**Patients were excluded from exploration in the presence of widespread metastatic disease.** Preoperatively, the clinical diagnostic tests included standard physical examination and routine laboratory testing as well as measuring CA19-9 serum levels. When preoperative CT or MRI showed tumor involvement of the CA and CHA but no impairment of the SMA and GDA, we evaluated patients for an Appleby procedure. Preoperative embolization of the CA and the CHA was executed if further diagnostics revealed appropriate conditions for resection without distant metastasis. All patients in our case group underwent preresectional embolization. After preparation, a selective angiography was performed. CA and SMA were catheterized simultaneously and following a temporary blocking of the CHA with a balloon, digital subtraction angiography of the SMA was performed to demask proper collateralization. If collateralization was judged as appropriate, coil or Amplatzer vascular plug occlusions of the CHA, left gastric artery and splenic artery as well as – if technically feasible – CA were performed. With this, the direct arterial blood supply from the CA to the liver and stomach was interrupted. Through collateral pathways over the pancreatoduodenal arcade to the GDA, the arterial blood supply was enhanced to the proper hepatic artery (PHA) and the gastroepiploic artery, as previously described (10). Radiographic imaging of balloon occlusion, coiling and collateralization are demonstrated in Figures 2-4. Following a short in-hospital stay, patients were sent home and returned for subsequent resection.

**Experienced surgeons performed all procedures according to international standards at that time.** Somatostatin analogs were not prescribed. Dissection of the pancreas was either done using electrocautery or a stapling device. In cases of pancreatic resections performed by electrocautery, a subsequent closure of the main pancreatic duct of the pancreatic remnant was achieved by a stitch ligation using 4-0 polypropylene sutures, followed by single U-shaped 4-0 polypropylene sutures (Prolene, Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Germany). Distal closure of the pancreatic remnant by stapler was performed using linear stapling devices armed with a black 60-mm cartridge (EndoGIA™, Auto-Suture, Covidien). Cartridges were reinforced by a bioabsorbable mesh (SEAMGUARD®, W.L. Gore, Flagstaff, AZ, USA). CA-resection was secured using both ligature and suture in all open surgery cases. In the case of robotic-assisted surgery a vascular stapler was used. All included patients underwent a simultaneous splenectomy and received at least one intra-abdominal drain (Degania Silicone Europe GmbH, Regensburg, Germany) to measure the postoperative lipase levels, while the drain output was placed directly at the pancreatic resection line.

**Postoperative evaluation.** Following surgery, all patients were monitored at a specialized surgical intensive care unit for at least one day. The lipase levels were repeatedly assessed and measured in the serum and in the intraoperatively placed abdominal drains to identify postoperative pancreatic fistula. In the absence of signs of POPF and DGE, oral food intake was started depending on the clinical presentation and tolerance. The Clavien-Dindo (CD) classification was used to grade postoperative complications (11). Major complications were defined as CD≥3a. All resected specimens were histologically examined to identify the underlying tumor entity and completeness of resection by an attending pathologist. Postoperative application of chemotherapy and radiotherapy was considered case-by-case, based on factors, such as i) the completeness of the resection, ii) local histopathological tumor stage, iii) response to prior therapy, and iv) the patient's condition.

**Data collection.** Collected and reviewed data included preoperative ASA, BMI, demographics, time from embolization to resection, application of neoadjuvant chemotherapy as well as postoperative local histopathological tumor stage (TNM) and infiltration of resection margins. Furthermore, postoperative morbidity and mortality were recorded: POPF, PPH, SSI, DGE, in-hospital stay, ICU-stay, the requirement of reoperation or intervention, mortality within 30 days, and readmission within 90 days.

**Statistics.** Statistics present mean (range) or numbers (%). Two-tailed Pearson's chi-square test and Friedman-test were used to compare ordinal or nominal scaled variables, respectively. Significance tests were two-sided, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. All statistical analyses, as well as initial matching of cases and controls, were performed using SPSS, version 25.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## Results

**Patient characteristics.** An overall of 40 patients was included in this study. Twenty patients underwent SDP with additional resection of the CA, and the other 20 patients



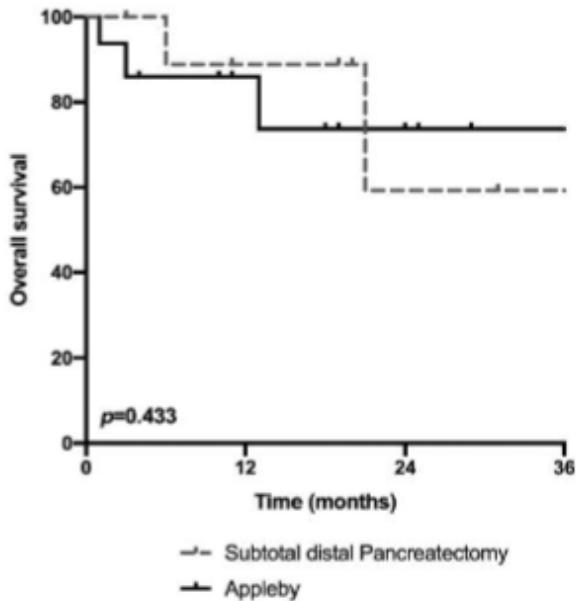


Figure 1. Survival curves. Overall survival (OS) for patients undergoing subtotal distal pancreatectomy with resection of the celiac axis (Appleby) and for patients undergoing subtotal distal pancreatectomy without resection of the celiac axis with no significant difference ( $p=0.433$ ).

experienced SDP without resection of the CA. Out of all the patients, 45% were female, and 55% male. The mean age was 62.9 years (37-79 years). Preoperative ASA scores and BMI were comparable. One patient underwent SDP with simultaneous CA resection with the use of the DaVinci robotic system. Table I indicates patient characteristics.

**Perioperative parameters.** The postoperative histopathological tumor stage was comparable in both groups (Table II). The most common T stage was T3 (69.2%), while nodal positivity was found in 55% of the patients in our case group and in 50% of the patients in the control group ( $p=0.949$ ). The largest tumor diameter was comparable between the two groups as well, with a mean of 30.94 mm (18-59) in the case group and 27.9 mm (12-56) in the control group ( $p=0.443$ ). From the case group, 25% of the patients underwent neoadjuvant treatment with either FOLFIRINOX or Gemcitabine/nabPaclitaxel compared to 20% of the patients from the control group. The same amount (25%) of patients in the case group, went under an additional portal vein resection, whereas in our control group, only 5% underwent an additional portal vein resection. Direct anastomosis or a patch plastic using a falciform ligament, VMI patch or Vasco Guard Patch achieved vascular reconstruction. Additional partial gastric resections were performed in 10% of the patients in our case group and in 20% of the patients in our

Table I. Patient characteristics.

Characteristics N (%)	All patients (N=40)	Appleby procedure (N=20)	Subtotal distal pancreatectomy (N=20)	p-Value
Gender N (%)				1.0
Male	22 (55)	11 (55)	11 (55)	
Female	18 (45)	9 (45)	9 (45)	
Age (years)				0.37
Mean	62.9	60.75	65.05	
Minimum	37	37	46	
Maximum	79	77	79	
ASA Score N (%)				0.384
1	4 (10)	3 (15)	1 (5)	
2	21 (52.5)	8 (40)	13 (65)	
3	10 (25)	4 (20)	6 (30)	
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
BMI N (%)				0.603
Mean	25.7	25.5	25.9	
Minimum	19.8	19.8	19.8	
Maximum	36.9	35.5	36.9	

ASA: American Society of Anesthesiologists; BMI: body mass index.

control group. In our case group, resection was performed after a mean of 11.2 (4-20) days after selective angiography and embolization.

**SDP including CA resection with the use of a robotic system.** One patient in our case group, a 58-year-old male without any prior abdominal operations, underwent resection using the DaVinci robotic system six days after embolization. No further vessel resections were necessary. He underwent NAC with FOLFIRINOX before embolization and resection. The tumour diameter was 55 mm, and the histopathological TNM stage was ypT3 ypN1 G2 R0 L0 V0. The in-hospital stay was nine days, including one day in the intensive care unit. No postoperative complications occurred during the in-hospital stay, and no readmission was necessary.

**Complications.** Overall, complications were comparable in both groups. In our case group a rate of 60% overall complications, and in our control group a rate of 65% overall complications appeared ( $p=0.744$ ). Significant complications, classified as CD $\geq$ 3a, appeared in 50% of the patients in our case group and in 55% of the patients in our control group. Complications, such as POPF, SSI, DGE, and others, including cardiovascular, pulmonary, and urinary tract complications, appeared in a comparable number in both groups (Table III). However, as the overall appearance of PPH was similar in both groups ( $p=0.1$ ), the severity was significantly higher in the control compared to the case group, with no type C bleeding in our case group and four type C



Table II. Perioperative parameters.

Postoperative T-Stage N (%)				0.443
T1	5 (12.8)	1 (10.5)	3 (15)	
T2	5 (12.8)	3 (15.8)	2 (10)	
T3	27 (69.2)	12 (63.2)	15 (75)	
T4	2 (5.1)	2 (10.5)	0 (0)	
Postoperative N-Stage N (%)				0.949
N0	19 (47.5)	9 (45)	10 (50)	
N1	19 (47.5)	10 (50)	9 (45)	
N2	2 (5)	1 (5)	1 (5)	
Postoperative L-Stage N (%)				0.736
L0	27 (67.5)	14 (70)	13 (65)	
L1	13 (32.5)	6 (30)	7 (35)	
Postoperative V-Stage N (%)				0.311
V0	27 (67.5)	12 (60)	15 (75)	
V1	13 (32.5)	8 (40)	5 (25)	
Tumour Diameter (mm)				0.443
Mean	29.34	30.94	27.9	
Minimum	12	18	12	
Maximum	59	59	56	
Grading N (%)				0.691
G1	3 (7.7)	1 (5.3)	2 (10)	
G2	25 (64.1)	13 (68.4)	12 (60)	
G3	11 (28.2)	5 (26.3)	6 (30)	
Postoperative resection stage N (%)				0.342
R0	19 (47.5)	8 (40)	11 (55)	
R1	21 (52.5)	12 (60)	9 (45)	
Neoadjuvant treatment N (%)	9 (22.5)	5 (25)	4 (20)	0.705
Additional vessel resection N (%)				
Portal vein resection	6 (15)	5 (25)	1 (5)	0.212

bleedings in our control group ( $p=0.035$ ). In our case group, two patients developed gastric complications, including a gastric perforation and gastric ischemia with the need for reoperation. There was no 30-day mortality in our case group, but there was an in-hospital mortality within 30 days in two cases of our control group ( $p=0.147$ ). The in-hospital stay was comparable in both groups, with a mean of 29.45 days (7-162) in our case group and 31.65 days (11-93) in our control group ( $p=0.409$ ) (Table III). Survival curves for both groups did not reveal any significant differences between the groups ( $p=0.433$ ; Figure 1).

## Discussion

LAPC of the pancreatic body has a sparse prognosis and is described with a resectability rate of 10% and a mean survival of 3-4 months (4). The ability of additional CA resections in the case of CA involvement has led to a favorable median survival of 24.1 months following resection (12).

Pain release after resecting the infiltrated retroperitoneal neural plexus may lead to an additional improvement of life quality (8). SDP with additional CA resection appears to be a safe treatment option with a comparable overall complication

Table III. Complications.

Characteristics N (%)	All patients (N=40)	Appleby procedure (N=20)	Subtotal distal pancreatectomy (N=20)	p-Value
Overall complications N (%)	25 (62.5)	12 (60)	13 (65)	0.744
Clavien/Dindo classification N (%)				0.319
0	14 (35)	8 (40)	6 (30)	
1	3 (7.5)	1 (5)	2 (10)	
2	2 (5)	1 (5)	1 (5)	
3a	8 (20)	6 (30)	2 (10)	
3b	5 (12.5)	2 (10)	3 (15)	
4a	4 (10)	0 (0)	4 (20)	
4b	1 (2.5)	1 (5)	0 (0)	
5	3 (7.5)	1 (5)	2 (10)	
POPF N (%)				0.619
Biochemical leak	3 (7.5)	1 (5)	2 (10)	
B	16 (40)	7 (35)	9 (45)	
C	1 (2.5)	1 (5)	0 (0)	
PPH N (%)				0.1
A	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
B	3 (7.5)	2 (10)	1 (5)	
C	4 (10)	0 (0)	4 (20)	0.035
SSI N (%)	2 (5)	1 (5)	1 (5)	1.0
DGE N (%)	1 (2.5)	1 (5)	0 (0)	0.311
Other complications N (%)	11 (27.5)	5 (25)	6 (30)	0.723
Gastric ischemia	1 (2.5)	1 (5)	0 (0)	
Gastric perforation	1 (2.5)	1 (5)	0 (0)	
Reoperation rate N (%)	8 (20)	3 (15)	5 (25)	0.429
30-day mortality N (%)	2 (5)	0 (0)	2 (10)	0.147
90-day readmission rate N (%)	6 (15)	3 (15)	3 (15)	1.0
Inhospital stay (days)				0.409
Minimum	7	7	11	
Maximum	162	162	93	
Mean	30.55	29.45	31.65	
ICU stay (days)				0.281
Minimum	1	1	1	
Maximum	130	130	81	
Mean	13.05	10.3	15.8	

POPF: Postoperative pancreatic fistula; PPH: postoperative pancreatic haemorrhage; SSI: surgical site infection; DGE: delayed gastric emptying; ICU: intensive care unit.

rate and rate of major complications ( $CD\geq 3a$ ) between our case and control cohort. Mortality and morbidity of patients undergoing SDP with CA resection have been described with 0% and 47.1%, 2.1% and 40.6%, and 0% and 62%, respectively in three studies, comparable with 0% and 60% found in our study (8, 13, 9). PPH is one of the most common and threatening complications in pancreatic surgery and one of the most important reasons for reoperation and mortality. The most common bleeding source in cases of SDP is the

splenic artery (14, 15). In our case group, following embolization and CA resection, no PPH type C were observed, whereas four type C bleedings occurred in our control group. The Appleby procedure appears to decrease the risk of severe PPH significantly. A combination of embolization and consecutive CA resection may serve as an explanation. After resection of the neural plexus, a higher incidence of postoperative and persistent diarrhea has been described (16). In our cohort, no increased incidence of diarrhea appeared; postoperative diarrhea was mainly caused by transient or persistent exocrine insufficiency and was successfully treated with the substitution of pancreatic enzymes.

Current definitions of PDAC subtypes are based on vessel involvement or encasement, and mainly rely on anatomical rather than on clinically relevant parameters (17). The Appleby procedure may serve as an example for the need of redefining the PDAC subtypes and the resectability criteria as it is a safe treatment option with favorable survival rates. In our cohort, patients both undergoing or not undergoing CA resection had comparable survival rates. If indicated, CA resection should, thus, be performed regardless of anatomically defined classifications. Typical complications related to CA resection are gastric or hepatic ischemia. Gastric ischemia has been described to occur in 12.87% of all patients, whereas prior embolization can lead to a favorable incidence of 10.74% compared to 14.38% in cases without prior embolization (12). Our case cohort had a comparable frequency of 5% gastric ischemia and 5% gastric perforation in all patients undergoing prior selective embolization. Resectability can, in each patient, only be finally evaluated during exploration. This is even enhanced by the fact that regression following NAC can be hardly distinguished radiographically from vital tumor tissues. Therefore, embolization can, from time to time, be done unnecessarily (18).

PDAC, however, should be considered as a systemic disease, with the main life-threatening issues being recurrence and metastasis (8). In our cohort, we found a rate of R0 resections of 40% in our case group and 55% in our control group. A meta-analysis has previously found a R0 rate of 72.79% (30.8-100%) (12). Performing the Appleby procedures following neoadjuvant chemotherapy has resulted in an R0 resection rate of 91% (18). Infiltrated resection margins can be correlated with the deterioration of prognosis, whereas NAC is correlated with a higher amount of R0 resections (19). Resectability of LAPC of the pancreatic body with infiltration of the CA is often limited by simultaneous SMA infiltration, because both vessels cannot be resected at the same time (20).

Another point in the current field of LAPC treatment is the use of laparoscopy and robotic systems. In our case, the use of a robotic system was a feasible treatment option. Its value in the individualized treatment of LAPC, however, needs further assessment.

The strengths of our study include: i) the case-matched study design, and ii) the homogeneity within both groups. The present study is limited by common biases that are mainly due to the retrospective character of this analysis. Precision and completeness of data acquisition are tough to control, especially over such an extended study period. To encounter this condition, we used a carefully matched control group. In conclusion, CA resection in patients with LAPC of the pancreatic body appears to be a safe treatment option increasing a favorable outcome with few severe bleeding complications. It, nevertheless, requires an experienced interdisciplinary treatment team and should thus only be performed at a high volume centre. At times of individualized treatment approaches tailored to the patient's needs, NAC appears to further improve R0 resection rates and survival time. Also, the use of minimally invasive treatment options, such as the use of a robotic system in the treatment of LAPC, needs further assessment in prospective trials.

### Conflicts of Interest

All Authors declare no commercial associations that might represent conflicts of interest with this article and have nothing to disclose.

### Authors' Contributions

Substantial contributions to the conception or design of the study were done by TM, LT, FK, DG, JP, MB. Acquisition, analysis, or interpretation of data for the study was done by TM, LT, FK, JP, MB. Drafting the work or revising it critically for intellectual content was done by TM, LT, FK, DG, JP, MB. Final approval of the version to be published was done by TM, LT, FK, DG, JP, MB.

### References

- 1 Buanes TA: Role of surgery in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 23(21): 3765-3770, 2017. PMID: 28638216. DOI: 10.3748/wjg.v23.i21.3765
- 2 Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, Asbun HJ, Bassi C, Büchler M, Charnley RM, Conlon K, Cruz LF, Dervenis C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hartwig W, Lillemoe KD, Montorsi M, Neoptolemos JP, Shrikhande SV, Takaori K, Traverso W, Vashist YK, Vollmer C, Yeo CJ and Izbicki JR: Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 155(6): 977-988, 2014. PMID: 24856119. DOI: 10.1016/j.surg.2014.02.001
- 3 Wang X, Dong Y, Jin J, Liu Q, Zhan Q, Chen H, Shen B, Deng X, Pang C and Li H: Efficacy of modified Appleby surgery: a benefit for elderly patients? *J Surg Res* 194(1): 83-90, 2015. PMID: 25311939. DOI: 10.1016/j.jss.2014.09.014
- 4 Nordback IH, Hruban RH, Boitnott JK, Pitt HA and Cameron JL: Carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Am J Surg* 164(1): 26-31, 1992. PMID: 1378243. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80641-5

- 5 Nimura Y HT, Miura K, Nakajima N and Hibi M: Experience of Appleby's operation for advanced carcinoma of the pancreatic body and tail. *Shujutsu* 30: 885-889, 1976.
- 6 Appleby LH: The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer* 6(4): 704-707, 1953. PMID: 13059764. DOI: 10.1002/1097-0142(195307)6:4<704::aid-ncr2820060410>3.0.co;2-p
- 7 Hirano S, Kondo S, Hara T, Ambo Y, Tanaka E, Shichinohe T, Suzuki O and Hazama K: Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 246(1): 46-51, 2007. PMID: 17592290. DOI: 10.1097/01.sla.0000258608.52615.5a
- 8 Shen Q, Jiang QF, Tian YW, Yu M, Jia JK and Xue HZ: Appleby operation for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Cancer Res Ther* 14(Suppl): 1019-1023, 2018. PMID: 30539839. DOI: 10.4103/0973-1482.199383
- 9 Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S and Morikawa T: Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg* 388(2): 101-106, 2003. PMID: 12684805. DOI: 10.1007/s00423-003-0375-5
- 10 Denecke T, Andreou A, Podrabsky P, Grieser C, Warnick P, Bahra M, Klein F, Hamm B, Neuhaus P and Glanemann M: Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34(5): 1058-1064, 2011. PMID: 20936285. DOI: 10.1007/s00270-010-9997-5
- 11 Dindo D, Demartines N and Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2): 205-213, 2004. PMID: 15273542. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
- 12 Gong H, Ma R, Gong J, Cai C, Song Z and Xu B: Distal Pancreatectomy With En Bloc Celiac Axis Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 95(10): e3061, 2016. PMID: 26962836. DOI: 10.1097/MD.0000000000003061
- 13 Sperti C, Berselli M and Pedrazzoli S: Distal pancreatectomy for body-tail pancreatic cancer: is there a role for celiac axis resection? *Pancreatol* 0(4): 491-498, 2010. PMID: 20720451. DOI: 10.1159/000276984
- 14 Izumo W, Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, Shiihara M and Yamamoto M: Evaluation of preoperative risk factors for postpancreatectomy hemorrhage. *Langenbecks Arch Surg*, 2019. PMID: 31650216. DOI: 10.1007/s00423-019-01830-w
- 15 Feng F, Cao X, Liu X, Qin J, Xing Z, Duan J, Liu C and Liu J: Two forms of one complication: Late erosive and nonerosive postpancreatectomy hemorrhage following laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)* 98(30): e16394. PMID: 31348239. DOI: 10.1097/MD.00000000000016394
- 16 Hirano S, Kondo S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K and Matsumoto J: Postoperative bowel function and nutritional status following distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. *Dig Surg* 27(3): 212-216, 2010. PMID: 20571268. DOI: 10.1159/000265573
- 17 Tempero MA, Malafa MP, Chiorean EG, Czito B, Scaife C, Narang AK, Fountzilias C, Wolpin BM, Al-Hawary M, Asbun H, Behrman SW, Benson AB, Binder E, Cardin DB, Cha C, Chung V, Dillhoff M, Dotan E, Ferrone CR, Fisher G, Hardacre J, Hawkins WG, Ko AH, LoConte N, Lowy AM, Moravsek C, Nakakura EK, O'Reilly EM, Obando J, Reddy S, Thayer S, Wolff RA, Burns JL and Zuccarino-Catania G: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 17(3): 202-210, 2019. PMID: 30865919. DOI: 10.6004/jccn.2019.0014
- 18 Baumgartner JM, Krasinskas A, Daouadi M, Zureikat A, Marsh W, Lee K, Bartlett D, Moser AJ and Zeh HJ: Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma following neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 16(6): 1152-1159, 2012. PMID: 22399269. DOI: 10.1007/s11605-012-1839-0
- 19 Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS, Hein NA, Smith LM, O'Reilly EM, Bahary N and Are C: Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol* 15(1): 183, 2017. PMID: 29017581. DOI: 10.1186/s12957-017-1240-2
- 20 Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M and Ozawa I: Stomach-preserving distal pancreatectomy with combined resection of the celiac artery: radical procedure for locally advanced cancer of the pancreatic body. *J Gastrointest Surg* 11(6): 743-749, 2007. PMID: 17417712. DOI: 10.1007/s11605-007-0143-x

Received November 30, 2019  
 Revised December 10, 2019  
 Accepted December 13, 2019

Postoperative acute necrotizing pancreatitis of the pancreatic remnant (POANP): a new definition of severe pancreatitis following pancreaticoduodenectomy

Globke B, Timmermann L, Klein F, Fehrenbach U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T.

HPB (Oxford). 2020 Mar;22(3):445-451. doi: 10.1016/j.hpb.2019.07.016. Epub 2019 Aug 17.

PMID: 31431414

<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.07.016>

S.60-66

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## Danksagung

Ich möchte nun die Gelegenheit nutzen, um mich bei den Personen zu bedanken, ohne welche die Fertigstellung meiner Promotionsschrift in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Zuerst bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Marcus Bahra für die Überlassung des Themas, die stets konstruktive wissenschaftliche sowie die klinische Zusammenarbeit und stetige Ermutigung. Außerdem danke ich meinem Betreuer PD Dr. Thomas Malinka für die unermüdliche, fachliche und menschliche Unterstützung. Ich weiß sehr zu schätzen, dass ich zu Beginn meiner beruflichen und wissenschaftlichen Karriere eine derartige fachlich fundierte und motivierte Unterstützung in Klinik und Forschung erhalte. Ich danke ferner Prof. Dr. Johann Pratschke, Direktor der Chirurgischen Klinik der Charité, für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen, ärztlichen und persönlichen Entfaltung durch die Arbeit an seiner Klinik. Auch danke ich allen Kolleginnen und Kollegen aus dem ärztlichen und pflegerischen Team sowie den Funktionsbereichen für die bisherige Zusammenarbeit. Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Fritz Klein bedanken, welcher mir in der gemeinsamen Zeit an der Charité stets mit Rat und Tat zur Seite stand und in jeder Situation die richtigen Worte fand.

Ich danke meiner Mutter Karin Timmermann, die mich alleine großzog und mich zu dem Menschen gemacht hat, der ich heute bin. Sie hat mich in allen Lebenslagen mit einem offenen Ohr unterstützt und mich durch alle schwierigen Zeiten begleitet. Ferner danke ich meinen Verwandten und Freunden, die ich viel zu selten sehe, die aber immer für mich da sind. Die letzten dankenden Zeilen sind an meine verstorbenen Großeltern Emmy und Hubert Scheunemann gerichtet, die meine Leidenschaft für die Wissenschaft früh entdeckt und unermüdlich gefördert haben.