

Aus der Chirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der prognostische Wert einer routinemäßigen simultanen
Pfortaderresektion bei Pankreasresektionen zur Therapie des
Pankreasadenokarzinoms

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Finja Paulina Augusta Berresheim

aus Berlin

Datum der Promotion: 17. September 2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht als:

Klein, F., Berresheim, F., Felsenstein, M., Malinka, T., Pelzer, U., Denecke, T., Pratschke, J., Bahra, M. (2018). Routine portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *European Journal of Surgical Oncology*, 44(7), 1094-1099.

Inhaltsverzeichnis

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	7
ABSTRACT.....	9
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	12
1.1 PANKREASADENOKARZINOM	12
1.2 THERAPIE DES PANKREASADENOKARZINOMS.....	14
1.3 PANKREASRESEKTIONEN ALS OPERATIONSVERFAHREN	18
1.3.1 Partielle Pankreatikoduodenektomie	19
1.3.2 Pankreasschwanzresektion.....	20
1.3.3 Totale Pankreatektomie	21
1.4 PANKREASRESEKTIONEN MIT SIMULTANER PFORTADERRESEKTION	22
1.5 KOMPLIKATIONEN NACH PANKREASRESEKTIONEN	24
1.5.1 Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo.....	24
1.5.2 Postoperative Pankreasfistel (POPF).....	26
1.5.3 Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose (BDA-Insuffizienz).....	27
1.5.4 Postoperative Hämorrhagie nach Pankreasresektion (PPH).....	28
1.6 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	29
1.7 FRAGESTELLUNG	30
2 PATIENTEN UND METHODEN	32
2.1 PATIENTEN	32
2.2 STUDIENDESIGN.....	32
2.3 EIN – UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	34
2.4 DATENERFASSUNG	34
2.4.1 Präoperative Diagnostik	36
2.4.2 Operationsverfahren.....	37
2.4.3 Histopathologische Untersuchung.....	38
2.4.4 Postoperative Daten	40
2.4.5 Überlebensanalysen.....	41
2.5 STATISTISCHE ANALYSE	41

2.6	LITERATURRECHERCHE	42
3	ERGEBNISSE	43
3.1	POSITIVER PRÄDIKTIVER WERT	43
3.2	ZUSAMMENSETZUNG DER STUDIENPOPULATION	44
3.3	ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG	44
3.4	PRÄOPERATIVE DATEN	45
3.5	OPERATIONSVERFAHREN	46
3.6	OPERATIONSZEIT	47
3.7	HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE	48
3.8	POSTOPERATIVE DATEN	51
3.8.1	<i>Postoperative Komplikationen</i>	51
3.8.2	<i>Postoperative Krankenhausverweildauer</i>	52
3.8.3	<i>Postoperative onkologische Therapie</i>	53
3.9	ÜBERLEBENSANALYSE	53
4	DISKUSSION	56
4.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	56
4.2	VERGLEICH ZU ANDEREN ARBEITEN	67
4.3	MÖGLICHE SCHWÄCHEN DER ARBEIT	71
4.4	SCHLUSSFOLGERUNG UND RELEVANZ	73
5	LITERATURVERZEICHNIS	75
6	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	94
7	ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	95
8	LEBENSLAUF.....	96
9	PUBLIKATIONSLISTE	97
10	DANKSAGUNG.....	98

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Kriterien der Resektabilität gemäß National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
Tabelle 2:	Postoperative Morbidität gemäß Clavien-Dindo Klassifikation
Tabelle 3:	POPF gemäß ISGPS aus 2016
Tabelle 4:	PPH gemäß ISGPF
Tabelle 5:	Normwerte der Tumormarker CEA und CA 19-9
Tabelle 6:	Normwerte der Laborparameter Bilirubin, Lipase und GGT
Tabelle 7:	TNM-Klassifikation für das Pankreasadenokarzinom (AJCC 7th Edition)
Tabelle 8:	Grading (G) gemäß AJCC 7th Edition
Tabelle 9:	Residualtumor (R) gemäß AJCC 7th Edition
Tabelle 10:	Positiver prädiktiver Wert
Tabelle 11:	Alter der PVR- und SPR-Gruppe
Tabelle 12:	Geschlecht der PVR- und SPR-Gruppe
Tabelle 13:	Präoperative Laborparameter der PVR- und SPR-Gruppe
Tabelle 14:	Durchgeführte Operationsart
Tabelle 15:	Additiv durchgeführte Leberresektion und/oder Splenektomie
Tabelle 16:	Operationszeit
Tabelle 17:	pT-Stadium gemäß TNM-Klassifikation (AJCC 7th Edition)
Tabelle 18:	pN-Stadium gemäß TNM-Klassifikation (AJCC 7th Edition)
Tabelle 19:	Fernmetastasen (M) gemäß TNM-Klassifikation (AJCC 7th Edition)
Tabelle 20:	Residualtumor (R) gemäß TNM-Klassifikation (AJCC 7th Edition)
Tabelle 21:	Grading (G) gemäß TNM-Klassifikation (AJCC 7th Edition)
Tabelle 22:	Tumorstadium gemäß AJCC 7th Edition
Tabelle 23:	Postoperative Morbidität und Mortalität
Tabelle 24:	Postoperative Krankenhausverweildauer
Tabelle 25:	Postoperative adjuvante Chemotherapie
Tabelle 26:	Patienten unter Risiko (Number at risk)

Tabelle 27: Auswahl an Studien zur additiven venösen Resektion mit/ohne Tumor-Infiltration des Gefäßes vs. Standardpankreasresektion

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Kreisdiagramm Zusammensetzung der Studienpopulation
n = 210 Patienten

Abbildung 2: Überlebensfunktionen

Abbildung 3: Boxplot zur Darstellung der Operationszeit

Abbildung 4: Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo \geq III

Abbildung 5: Additiv durchgeführte Splenektomie

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDA-Insuffizienz	Biliodigestive Anastomoseninsuffizienz
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G	Grading (Differenzierungsrad)
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
ISGPS	International Study Group in Pancreatic Surgery
M	Metastasen (Vorliegen von Fernmetastasen)
N	Nodus lymphoideus (Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
p	pathologisch (histopathologisch)
POPF	Postoperative pancreatic fistula (postoperative Pank- reasfistel)
PPH	Post pancreatectomy haemorrhage (postoperative Hämorrhagie nach Pankreasresektion)
PPPD	Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy (Pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie)
PVI	PVR for confirmed tumor infiltration (Resektion der Vena por- tae und histologisch nachgewiesene Tumor-Infiltration der Pfortader)
PVR	Portal vein resection (Resektion der Pfortader)
R	Residualtumor
SPR	Standard pancreatic resection (Standard-Pankreasresektion)

T	Tumor (Ausdehnung des Primärtumors)
Tab.	Tabelle
V.	Vena

Abstract

Background: Pancreatic cancer is the third leading cancer death in Germany. The incidence of this disease is increasing. Radical resection for pancreatic adenocarcinoma until today remains the only therapy with curative aim. Even extended pancreatic resections with additional venous resection such as portal vein resection are nowadays performed safely. Diagnosis of a true tumor infiltration of the portal vein however remains challenging which may lead to “false positive” results in the final histopathological examination of resected portal vein specimen. Several studies have discussed controversial effects of an additional portal vein resection in case of no true histopathological tumor infiltration. The aim of this study is to analyze the hypothesis of a potential benefit of a routine portal vein resection with a higher population of 160 patients.

Methods: In a retrospective analysis of 1004 consecutive patients with pancreatic adenocarcinoma who had undergone pancreatic head resection or total pancreatectomy, 90 patients were identified, who received an additional portal vein resection. 40 of them revealed no true tumor infiltration (PVR-group). These patients were matched individually to 120 patients who had undergone standard pancreatic resection (SPR-group). Statistical analysis was performed using SPSS and R Core Team and primary study endpoints were defined as the comparison of surgical outcome and overall survival between the PVR- and SPR-group. As a secondary endpoint, the PVR-group was compared to 50 patients who had undergone additional portal vein resection because of true infiltration in the final histopathological examination.

Results: Survival analysis of the two groups revealed significant shorter median survival in the PVR-group (311 vs. 558 days) compared to the SPR-group ($p < 0.001$, hazard-ratio 1.95, 95 % CI: 1.31-2.98). Also, postoperative complications Clavien-Dindo \geq III were significantly higher in the PVR-group (37.5 vs. 20.8 %). The median operation time was significantly longer in PVR-group as compared to the SPR-group (414 vs. 355 minutes).

Conclusions: Radical resection in combination with adjuvant chemotherapy remains the best overall survival for patients with pancreatic adenocarcinoma. Despite promising studies our results however reveal no evidence for an additional routine portal vein resection in patients with no true venous tumor infiltration.

Hintergrund: Maligne Neoplasien des Pankreas stellen die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland dar. Die Inzidenz ist dabei steigend. Die radikale chirurgische Resektion stellt bis heute die einzige kurative Therapiestrategie für das Pankreasadenokarzinom dar. Auch bei zusätzlicher Infiltration von umliegenden Strukturen wie der Pfortader ist eine ausgeweitete Resektion heute sicher durchführbar. Die Identifikation einer Tumor-Infiltration der Pfortader ist jedoch trotz sensitiver Diagnostik nicht immer eindeutig möglich, sodass die abschließende histologische Untersuchung letztlich „falsch positive“ Befunde aufzeigt. In verschiedenen Studien wurde kontrovers diskutiert, ob eine routinemäßige additive Resektion der Pfortader ohne Tumor-Infiltration möglicherweise eine signifikante Verbesserung des Überlebens der Patienten mit sich bringt. Ziel dieser Studie ist es, die Hypothese eines möglichen Vorteils einer routinemäßigen Pfortaderresektion mit einer größeren Studienpopulation von 160 Patienten zu untersuchen.

Methoden: In einer retrospektiven Analyse von 1004 konsekutiven Patienten mit Pankreasadenokarzinom bei denen eine Pankreaskopfresektion oder totale Pankreatektomie durchgeführt wurde, wurden 90 Patienten identifiziert, bei denen eine zusätzliche Pfortaderresektion durchgeführt wurde. Von den 90 Patienten mit zusätzlicher Pfortaderresektion zeigte sich jedoch bei 40 der Patienten letztlich histopathologisch keine Tumor-Infiltration der Pfortader. Diese wurden individuell mit 120 Patienten mit Standard-Pankreasresektion (SPR-Gruppe) gematcht. Die Auswertung erfolgte über SPSS und R Core Team in Hinblick auf den unmittelbar postoperativen und Langzeitverlauf sowie das Überleben der Studienpopulation. Ein sekundärer Endpunkt stellte der Vergleich der Überlebensdaten der PVR-Gruppe mit 50 Patienten mit simultaner Pfortaderresektion und histologisch gesicherter Pfortaderinfiltration dar.

Ergebnisse: Die Überlebensanalysen der beiden Gruppen zeigten ein statistisch signifikant kürzeres medianes Überleben für Patienten der PVR-Gruppe (311 vs. 558 Tage) im Vergleich zur SPR-Gruppe (p -Wert $<0,001$, Hazard-ratio 1,95, 95 % CI: 1,31-2,98). Die postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo \geq III waren signifikant höher in der PVR-Gruppe (37,5 vs. 20,8 %). Die mediane Operationszeit der PVR-Gruppe war signifikant länger als bei der SPR-Gruppe (414 vs. 355 Minuten).

Diskussion: Die radikale chirurgische Resektion in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie bringt bis heute bei Patienten mit Pankreasadenokarzinom die besten Langzeitüberlebensergebnisse. Trotz vielversprechender Studien kann anhand unserer

Daten eine routinemäßige Resektion der Pfortader bei Patienten ohne Tumor-Infiltration der Pfortader zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht empfohlen werden.

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Pankreasadenokarzinom

Maligne Neoplasien des Pankreas machen anhand der Erhebungsdaten der International Agency for Research on Cancer der World Health Organization (WHO) im Jahr 2018 3,1 % der Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus und sind somit die siebthäufigste Krebsart. (1) Die Inzidenz ist dabei steigend. (2)

Neben diesen Entwicklungstendenzen zeigt sich die Relevanz der Erkrankung auch durch die im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen insgesamt schlechte Gesamtprognose.

Die 5-Jahres-Überlebensdauer bei einem lokal begrenzten Stadium beträgt 32 %, in einem lokal fortgeschrittenen Stadium 12 % und bei Vorliegen von Metastasen reduziert sich das 5-Jahres-Überleben auf 3 %. Für alle Stadien ergibt sich somit eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 8 %. (3)

Mit Neuerkrankungszahlen von 19.067 und 19.144 Todesfällen im Jahr 2018 in Deutschland, gehören maligne Neoplasien des Pankreas somit zu den am schwersten therapierenden Krebserkrankungen. In Deutschland stellen maligne Neoplasien des Pankreas nach Lungen- und Brustkrebs mit 7,7 % die dritthäufigste Krebs-bedingte Todesursache dar. (1)

Maligne Neoplasien des Pankreas können in maligne Tumoren des endokrinen und des exokrinen Anteils differenziert werden. Der überwiegende Teil der malignen Neoplasien entsteht dabei im exokrinen Anteil. (2) Diese können in epitheliale, nicht-epitheliale und sekundäre Tumoren unterteilt werden. Epitheliale maligne Tumoren des exokrinen Pankreas können anhand der histologischen Klassifikation der World Health Organization (WHO) in das duktales Adenokarzinom (PA), das seröse Zystadenokarzinom, das muzinöse Zystadenokarzinom, das intraduktal papillär-muzinöse Karzinom, das Azinuszellkarzinom, das Pankreasblastom und das solid-pseudopapilläre Karzinom unterschieden werden. Das duktales Pankreasadenokarzinom (PA) macht dabei 85 bis 90 % aller Neoplasien des Pankreas aus und ist Gegenstand unserer Studie. (4)

Die folgende Arbeit bezieht sich auf das duktales Adenokarzinom des Pankreas.

Eine effektive und vor allem frühzeitige Therapie des Pankreasadenokarzinoms ist häufig durch eine verspätete Diagnose erschwert. Unspezifische oder auch fehlende Symptome bei Beginn der Krebserkrankung machen eine frühe Diagnose nur selten möglich. (5) 60 bis 70 % der Pankreasadenokarzinome sind dabei im Pankreaskopf lokalisiert,

die Übrigen befinden sich im Körper oder Schwanzbereich des Organs. (4) Die Lokalisation des Pankreasadenokarzinoms hat dabei auch Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten. Bei einem Tumor im Bereich des Pankreaskopfes können durch die Kompression des Ductus choledochus Symptome wie Ikterus, dunkler Urin, entfärbter Stuhl und Juckreiz der Haut auftreten. Tumoren im Pankreaskorpus- und schwanz werden hingegen meist später diagnostiziert, da die genannten Symptome aufgrund der Tumorlokalisierung meist fehlen und folglich in einem schlechteren Langzeitüberleben der Patienten resultieren. (6)(7)

Als weitere Symptome eines Pankreasadenokarzinoms sind Schmerzen des Rückens oder Abdomens, Übelkeit und Erbrechen, neu aufgetretener Diabetes sowie eine B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Fieber und ungewolltem Gewichtsverlust zu nennen. In vielen Fällen ist das Pankreasadenokarzinom bei Auftreten dieser Symptome allerdings bereits lokal fortgeschritten und/oder metastasiert. (8)(9)

Die Verdachtsdiagnose eines Pankreasadenokarzinoms wird durch das Gesamtbild aus klinischem Befund einschließlich Anamnese und körperlicher Untersuchung, Laborparametern inklusive der Tumormarker carcinoembryonales Antigen (CEA) und Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) und vor allem auch bildgebender Verfahren gestellt. Zur bildgebenden Diagnostik des Pankreasadenokarzinoms sind in erster Linie die Sonografie, Endosonographie, Multidetektor-Computertomographie (Multidetektor-CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) in Kombination mit der Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) oder endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) geeignet. (10)(11)(12)

Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung sowie ineffektiven Screening-Methoden gibt es bis heute keine standardisierte Vorsorgeuntersuchung für das Pankreasadenokarzinom. (13)(14)

In Deutschland beträgt das mittlere Erkrankungsalter bei Männern 71 Jahre und bei Frauen 75 Jahre. Männer sind insgesamt häufiger betroffen als Frauen. (2)

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines Pankreasadenokarzinoms zählen vor allem hohes Alter, Rauchen, eine chronische Pankreatitis und hereditäre Pankreatitis, ein erhöhter Body-Mass-Index sowie ein Diabetes mellitus. (2)(15)(16)(17)(18)(19)

Zahlreiche Studien zeigten auch ein erhöhtes Risiko bei genetischer Disposition im Rahmen einer positiven Familienanamnese oder bei familiären erblichen Tumorsyndromen wie familiäre adenomatöse Polyposis und Peutz-Jeghers-Syndrom. (20)(21)(22)

Verschiedene Studien legen bezüglich der Entwicklung eines Pankreasadenokarzinoms ein Progressionsmodell über Läsionen mit leichten Dysplasien hin zu invasiven Pankreasadenokarzinomen nahe. (23) Dabei gelten anhand der aktuellen Studien die intraepitheliale Neoplasie (PanIN) mit den Vorläuferstadien Pan-IN-1A, -1B, -2 und -3, die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) sowie die muzinös-zystische Neoplasie (MCN) als präkanzeröse Läsionen. (24)(25) Vor allem das Hauptgang-IPMN zeigt mit 62 % eine hohe maligne Entartungstendenz und stellt somit bei Patienten mit Hauptpankreasgang > 10 mm, Ikterus oder knotigen Wandveränderungen eine OP-Indikation dar. Andere Vorstufen können meist im Rahmen einer watch-and-waiting Strategie beobachtet werden. (26)

Im Rahmen der Pathogenese spielen außerdem unter anderem Mutationen von KRAS (kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), CDKN2A/p16 (cyclin dependent kinase inhibitor 2A/protein 16), TP53 (tumor protein p53), BRCA2 (breast cancer 2) und SMAD4/DPC4 (mothers against decapentaplegic homolog 4/deleted in pancreatic carcinoma locus 4) eine entscheidende Rolle. (27)(28)

1.2 Therapie des Pankreasadenokarzinoms

Die Behandlung des diagnostizierten Pankreasadenokarzinoms erfolgt heutzutage vor allem interdisziplinär. Dabei kommt der radikalen chirurgischen Resektion eine bedeutende Rolle zu. Diese stellt bis heute die einzige potentiell kurative Therapieoption des Pankreasadenokarzinoms dar. (29)(30)

Dabei muss bei Patienten mit Pankreasadenokarzinom bei Diagnosestellung zwischen resektablen, borderline (grenzwertig) resektablen (BRPC) und nicht resektablen Pankreasadenokarzinomen unterschieden werden. Gemäß der in Tabelle 1 (Tab. 1) aufgeführten Kriterien zur Beurteilung der Resektabilität kann dabei die jeweilige Therapiestrategie bei lokal begrenzten (primär resektabel), borderline resektablen, lokal fortgeschrittenen (primär nicht resektabel) oder bereits metastasierten Pankreasadenokarzinome empfohlen werden. (31)

Bei Erstdiagnose werden dabei laut National Cancer Institute (NIH) 10,0 % der malignen Neoplasien des Pankreas als lokal begrenzt, 29,0 % als lokal fortgeschritten und 52,0 % als fernmetastasiert eingestuft. Bei 8,0 % ist das Stadium nicht bekannt. (32)

Die meisten der Pankreasadenokarzinome sind bei Diagnose somit primär nicht resektabel.

Tab. 1: Kriterien der Resektabilität gemäß National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
(31)

Resektabilität	Arteriell	Venös
Resektabel	Kein Tumorkontakt mit Truncus coeliacus (CA), Arteria (A.) mesenterica superior (SMA) oder A. hepatica communis (CHA)	Kein Tumorkontakt mit V. mesenterica superior (SMV)/Pfortader (PV) oder $\leq 180^\circ$ Kontakt ohne Konturunregelmäßigkeit
Borderline resektabel	<p>Pankreaskopf/ Processus uncinatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Solider Tumorkontakt mit CHA ohne Beteiligung von CA oder der arteriellen Hepaticusgabel zur sicheren und kompletten Resektion -Solider Tumorkontakt mit SMA $\leq 180^\circ$ -Solider Tumorkontakt mit varianter arterieller Anatomie (z.B. akzessorische rechte Leberarterie) <p>Pankreaskorpus und -schwanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Solider Tumorkontakt mit CA $\leq 180^\circ$ -Solider Tumorkontakt mit CA $> 180^\circ$ ohne Tumorinfiltration der Aorta und ohne Beteiligung der A. gastroduodenalis (um eine modifizierte Appleby Prozedur zu erlauben) 	<ul style="list-style-type: none"> -Solider Tumorkontakt mit SMV oder PV $> 180^\circ$ -Tumorkontakt $\leq 180^\circ$ mit Konturunregelmäßigkeit der Vene oder Thrombose mit brauchbarem Gefäßsegmente distal und proximal für eine Resektion und Venenrekonstruktion -Solider Tumorkontakt mit V. cava inferior (IVC)

Nicht resektabel Fernmetastasen (inklusive nicht-regionaler Lymphknotenmetastasen)	Pankreaskopf/ Processus uncinatus: -Solider Tumorkontakt mit SMA >180° -Solider Tumorkontakt mit CA > 180° -Solider Tumorkontakt mit dem ersten Jejunalast der AMS	Pankreaskopf/ Processus uncinatus: -Nicht rekonstruierbare SMV/PV durch Infiltration oder Verschluss (durch Tumor oder Thrombose) -Kontakt mit dem am weitestem proximal gelegenen drainierendem Jejunalast der VMS
	Pankreaskorpus und -schwanz: -Solider Tumorkontakt > 180° mit SMA oder CA -Solider Tumorkontakt mit CA oder Tumor-Infiltration der Aorta	Pankreaskorpus und -schwanz: -Nicht rekonstruierbare SMV/PV durch Infiltration oder Verschluss (durch Tumor oder Thrombose)

*CA = Celiac artery (Truncus coeliacus), CHA = Common hepatic artery (A. hepatica communis), IVC = Inferior vena cava (V. cava inferior), PV = Portal vein (Pfortader), SMA = Superior mesenteric artery (A. mesenterica superior), SMV = Superior mesenteric vein (V. mesenterica superior)

Entsprechend der Lokalisation des Pankreasadenokarzinoms wird bei resektablen Befunden eine primäre chirurgische Resektion in Form einer partiellen Pankreatikoduodenektomie, totalen Pankreatektomie oder Pankreaslinksresektion durchgeführt. (10) Eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie verlängert das Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Resektion. In den letzten Jahren wurde dabei vor allem Gemcitabin als Standard-Chemotherapie genutzt, für welche ein signifikant längeres medianes krankheitsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten ohne adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden konnte. (33)(34) Weitere Daten liegen für die

Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin als adjuvantes Chemotherapeutikum vor. Hierfür konnte ein medianes Überleben von 28,0 Monaten im Vergleich zu 25,5 Monaten bei der Durchführung einer Gemcitabin Monotherapie nachgewiesen werden. (35) Aktuell gilt mFOLFIRINOX als Kombination aus Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 400 mg/m², Irinotecan 150 mg/m² und Fluorouracil 2400 mg/m² alle 2 Wochen über 6 Monate als neues adjuvantes Chemotherapeutikum der ersten Wahl bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1). Hierfür konnte in einer randomisierten Phase 3 Studie nachgewiesen werden, dass sowohl das mediane krankheitsfreie Überleben (21,6 Monate vs. 12,8 Monate) als auch das mediane Gesamtüberleben (54,4 Monate vs. 35,0 Monate) bei Patienten mit einer adjuvanter mFOLFIRINOX Chemotherapie signifikant länger war als bei Patienten unter adjuvanter Gemcitabin Chemotherapie. Zudem zeigte sich der Zeitraum bis zum Auftreten von Metastasen bei einer mFOLFIRINOX Therapie signifikant verlängert (30,4 Monate vs. 17,7 Monate). Aufgrund der signifikant häufigeren schweren Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad 3/4 (Common Terminology Criteria für Adverse Events) bei mFOLFIRINOX im Vergleich zu einer adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin (75,9 % vs. 52,9 %), sollte die Behandlung in Abwägung individueller Gesundheitsfaktoren erfolgen. (36)

Aufgrund der meist späten Diagnose in einem häufig bereits lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung ist eine primäre kurative Resektion mit adjuvanter Chemotherapie allerdings in über 80 % der Fälle nicht mehr möglich. (3)(37)

Bei einigen Patienten mit lokal fortgeschrittenen (LAPC, primär nicht resektabel) und borderline resektablen (BRPC) Pankreasadenokarzinomen kann jedoch durch die Durchführung einer neoadjuvanter Chemoradiotherapie oder Chemotherapie eine Reduzierung des Pankreasadenokarzinoms erreicht werden, sodass eine sekundäre kurative Resektion möglich wird.

Bei lokal fortgeschrittenen Pankreasadenokarzinomen kann mit präoperativer Vorbehandlung mit FOLFIRINOX im Rahmen einer Downsizing-Strategie in 25,9 % eine sekundäre Resektion durchgeführt werden. (38) Weitere Studien legen einen Überlebensvorteil bei borderline resektablen Pankreasadenokarzinomen (BRPC) bei Durchführung einer neoadjuvanter FOLFIRINOX Therapie und anschließender Chemoradiotherapie nahe. Murphy et al. beschreibt 65 % R0-Resektionen sowie ein verlängertes medianes progressionsfreies und Langzeitüberleben von 14,7 Monaten und 37,7 Monaten. (39)

Bei metastasierten Pankreasadenokarzinomen (mPC) wird die Durchführung einer palliativen Chemotherapie empfohlen, da diese zu einer Verlängerung des Langzeitüberlebens und Verbesserung der Lebensqualität bei Betroffenen führt. (40) Die Auswahl des entsprechenden Regimes erfolgt dabei primär anhand des individuellen Gesundheitszustandes inklusive Organfunktion, Komorbiditäten, Compliance und Toleranz gegenüber der Toxizität des Chemotherapeutikums der jeweiligen Patienten. (41) Als Erstlinientherapie wird nach aktuellsten Stand bei gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status 0 bis 1; keine relevanten Komorbiditäten) FOLFIRINOX empfohlen. (41)(42) Alternativ kann die Kombinationstherapie nab-Paclitaxel (nanoparticle albumin bound paclitaxel) und Gemcitabin (ECOG Performance-Status 0 bis 1; keine relevanten Komorbiditäten) angewendet werden. (41)(43) Bei reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status 2 oder relevante Komorbiditäten) wird aufgrund der Nebenwirkungen meist auf eine Gemcitabin-Monotherapie zurückgegriffen. Eine Kombination mit Capecitabin oder Erlotinib ist dabei möglich. Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status ≥ 3) oder schweren Komorbiditäten kann eine Best Supportive Care (BSC) empfohlen werden. (41)

Die Grauzone zwischen palliativem Ansatz und neoadjuvanter Vorbehandlung mit dem Ziel einer kurativen Resektion ist aktuell immer noch Kernstück diverser Diskussionen und verlangt nach einer individuellen und vor allem interdisziplinären Therapie.

1.3 Pankreasresektionen als Operationsverfahren

Je nach Lokalisation des Tumors wird dabei zumeist eine partielle Pankreatikoduodenektomie (Operation nach Kausch-Whipple oder pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie (PPPD)), eine totale Pankreatektomie oder eine Pankreasschwanz-/Pankreaslinksresektion mit dem Ziel einer R0-Resektion durchgeführt.

Bei Pankreaskopfkarzinomen kann sowohl eine partielle Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple oder eine PPPD nach Traverso-Longmire durchgeführt werden. (10)

Die partielle Pankreatikoduodenektomie wurde erstmals im Jahr 1909 von Walter Kausch im Auguste-Viktoria-Klinikum in Berlin durchgeführt und 1912 ausführlich beschrieben. (44)(45) Im Jahre 1934 führte der amerikanische Chirurg Allen Oldfather Whipple erstmals die heute gängige Version der Pankreaskopfresektion durch, sodass heute von der partiellen Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple gesprochen

wird. (46) Seit 1978 etablierte sich dann die PPPD, bei der sowohl der gesamte Magen als auch der Pylorus erhalten bleibt. (47)

Die PPPD ist somit aufgrund eines fehlenden Operationsschrittes mit einer kürzeren Operationsdauer assoziiert. Im Hinblick auf die operationsspezifische Mortalität und den onkologischen Langzeitverlauf liegen jedoch keine Hinweise auf signifikante Differenzen vor. (48) In der Literatur konnte zudem abschließend kein wesentlicher Unterschied der PPPD in Bezug auf das Auftreten von postoperativen Magenentleerungsstörungen (delayed gastric emptying, DGE) nachgewiesen werden. (49)

Bereits seit 2000 ist die PPPD an der an der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum das Standardverfahren, die Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple wird heutzutage nur noch bei individuellen Indikationen durchgeführt. (50)

Bei Pankreasadenokarzinomen im Pankreaskorpus oder -schwanz wird eine Pankreaslinksresektion (= Pankreasschwanzresektion) oder falls erforderlich eine totale Pankreatektomie empfohlen. (10)

Eine individuelle Erweiterung der Operation ist bei Infiltration von Nachbarstrukturen und/oder –organen entsprechend der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und insbesondere der individuellen Gesamtkonstellation abzuwägen. (10)(51)

1.3.1 Partielle Pankreatikoduodenektomie

Die partielle Pankreatikoduodenektomie gehört zu den komplexesten und schwierigsten Operationen der Viszeralchirurgie, ist aber heute sicher durchführbar. (52)

Nach Kausch-Whipple umfasst die ursprüngliche partielle Pankreatikoduodenektomie die Resektion des Duodenum, des Pankreaskopfes, des distalen Gallenganges, der Gallenblase, des distalen Magens sowie eine Lymphadenektomie. (44)(45)(46)

1978 wurde diese klassische Pankreasresektion nochmals durch Traverso-Longmire zur heute gängigen PPPD modifiziert, die heute als Standard-Pankreasresektion in der Viszeralchirurgie gilt. (47)(50)

Anstelle der Absetzung des distalen Magendrittels inklusive Duodenum kommt es bei der PPPD zur postpylorischen Resektion inklusive des Duodenum und somit zum Erhalt des Magens inklusive des Pylorus und eines proximalen Anteils des Duodenum. (47)

In der Literatur erfolgt die Beschreibung des Ablaufes der partiellen Pankreatikoduodenektomie als auch der totalen Pankreatektomie meist mithilfe der schematischen Un-

terteilung in drei Phasen: Explorationsphase, Resektionsphase und Rekonstruktionsphase.

Die Explorationsphase umfasst dabei die Eröffnung und Exploration des Situs zur Klärung der Resektabilität. Das Kocher-Manöver dient zur Mobilisation des Pankreaskopfes. Anschließend erfolgt die Präparation und Darstellung des Ligamentum hepatoduodenale, der A. hepatica communis, A. hepatica propria, A. gastroduodenalis, Vena (V.) portae, Ductus choledochus sowie die Beurteilung der V. mesenterica superior auf mögliche Tumor-Infiltration.

Die Resektionsphase umfasst die anschließende Cholezystektomie in üblicher Technik, die Lymphadenektomie sowie Resektion des Pankreaskopfes.

Bei der PPPD erfolgt zudem die Absetzung postpylorisch inklusive des Duodenums, im Falle einer notwendigen klassischen Operation nach Kausch-Whipple erfolgt die Resektion des unteren Magendrittels inklusive des Duodenums.

Die darauffolgende Rekonstruktionsphase dient der gastrointestinalen Kontinuitätswiederherstellung. Diese erfolgt dabei bei der partiellen Pankreatikodoudenektomie mithilfe einer pankreatenteralen Anastomose entweder als Pankreatojejunostomie oder Pankreatogastrostomie, einer bilioenterischen Anastomose als Hepatikojejunostomie (biliodigestive Anastomose) sowie einer Gastrojejunostomie beziehungsweise Duodenojejunostomie.

Nach Kontrolle der Bluttrockenheit, Platzierung der Magensonde sowie Einlegen von Easy-Flow Drainagen erfolgt der schichtweise Verschluss der Bauchdecke und Anlage eines sterilen Verbandes. (50)(53)

1.3.2 Pankreasschwanzresektion

Bei Tumorlokalisation im Pankreasschwanz sowie im Pankreaskorpus kann eine Pankreasschwanzresektion (= Pankreaslinksresektion) durchgeführt werden. (10)

Die Pankreasschwanzresektion umfasst bei Pankreasadenokarzinomen eine Lymphadenektomie, die Resektion des Pankreasschwanzes sowie in einigen Fällen eine Ausdehnung der Operation bei ausgedehnter Tumor-Infiltration. (54)(55) Eine additive Splenektomie erfolgt vor allem bei malignen Tumoren als Operationsindikation. Bei benignen Läsionen kann eine milzerhaltende Pankreasschwanzresektion durchgeführt werden. Der Pankreasgang wird bei der distalen Pankreatektomie meist an der Resektionsgrenze verschlossen, wobei hier die Nahttechnik einen entscheidenden Einfluss auf die Rate der postoperativen Pankreasfisteln (POPF) zeigt. (55)

Die Leitlinien der AWMF zur Behandlung des Pankreasadenokarzinoms raten aktuell von der Durchführung einer Pankreasresektion bei arterieller Infiltration ab. (10) Eine Metaanalyse aus 2011 konnte jedoch einen Überlebensvorteil von Patienten mit Pankreatektomie und arterieller Resektion im Vergleich zu Patienten ohne Resektion bei lokal fortgeschrittenem Pankreasadenokarzinom nachweisen. (56)

Bei begleitender Infiltration des Truncus coeliacus kann bei ausgewählten Patienten eine Pankreasschwanzresektion mit begleitender Gefäßresektion im Rahmen einer modifizierten Operation nach Appleby mit dem Ziel eines R0-Status erwogen werden. (57) Dabei erfolgt bereits präoperativ eine Embolisation des Truncus coeliacus und anschließend die Mitresektion des Truncus coeliacus ohne arterielle Rekonstruktion. Die Versorgung der Leber und des Magens wird dann über die Aa. pancreaticoduodenales und die A. gastroduodenalis aus der A. mesenterica superior gewährleistet. (58)(59)

1.3.3 Totale Pankreatektomie

Bei großer Ausdehnung des Pankreasadenokarzinoms ist eine mögliche individuelle Ausweitung der Resektion in Form einer subtotalen Pankreasresektion oder eine vollständige Entfernung des Pankreas im Rahmen einer totalen Pankreatektomie erforderlich. (10)

Die totale Pankreatektomie ist ebenfalls eine hochkomplexe Operation der Viszeralchirurgie und umfasst die komplette Resektion des Pankreas, die Duodenektomie sowie eine Cholezystektomie. (60) Die Operation wird an der Charité – Universitätsmedizin Berlin heutzutage standardmäßig pyloruserhaltend durchgeführt, bei onkologischer Notwendigkeit erfolgt in einigen Fällen eine partielle Gastrektomie.

In vielen Fällen wird zur Verbesserung der onkologischen Radikalität bei der totalen Pankreatektomie auch eine simultane Splenektomie durchgeführt. Bei anderen Prozessen im Pankreas beispielsweise neuroendokrinen Tumoren oder chronischer Pankreatitis kann milzerhaltend operiert werden.

Die Herstellung der gastrointestinalen Kontinuität wird mithilfe einer biliodigestiven Anastomose und Gastrojejunostomie wiederhergestellt. Durch die komplette Resektion des Pankreas entfällt die pankreatenterale Anastomose.

Die totale Pankreatektomie bringt eine endokrine und exokrine Pankreasinsuffizienz mit mitunter schweren Stoffwechselentgleisungen und Malabsorption mit sich. Eine nachfolgende Insulintherapie und Substitution von Pankreasenzymen ist lebenslang notwendig. Durch die zumeist additiv durchgeführte Splenektomie folgen zusätzlich häufig

eine erhöhte Infektanfälligkeit sowie ein erhöhtes Risiko für Thrombosen vor allem der Pfortader. (60)(61)

1.4 Pankreasresektionen mit simultaner Pfortaderresektion

Eine radikale Resektion mit dem Ziel eines kurativen R0-Status birgt die besten Überlebenszeiten für Patienten mit Pankreasadenokarzinom. (30) In Kombination mit der adjuvanten Erstlinien-Chemotherapie mFOLFIRINOX können bei kurativer Resektion mediane Überlebenszeiten von bis zu 54,4 Monaten erzielt werden. (36)

Verbesserte und erweiterte präoperative Diagnostik, Operationstechnik und perioperatives Management erlauben heutzutage die sichere Durchführung immer komplexerer Operationen auch im Hinblick auf mögliche Gefäßresektionen zur Erzielung einer R0-Resektion in spezialisierten Zentren. (62)(63) Eine zusätzliche venöse Resektion sollte heutzutage bei Verdacht auf lokale Tumor-Infiltration gemäß der aktuellen S3-Leitlinie durchgeführt werden. (10)

Eine mögliche Infiltration der Pfortader wird präoperativ über bildgebende Verfahren sowie im Rahmen der Operation durch intraoperatives Palpieren des Gefäßes beurteilt. (64) Eine Infiltration des Gefäßes ist dabei laut Fuhrmann et al. weniger als Prädiktor für die Aggressivität des Tumors, sondern viel mehr als Folge der Lokalisation des Prozesses anzusehen. (65)

Venöse und arterielle Tumor-Infiltrationen gelten dabei nach aktuellen Guidelines des NCCN als wesentliche Beurteilungskriterien für die Resektabilität von Pankreasadenokarzinomen (siehe Tab. 1). Pankreasadenokarzinome mit solidem Tumorkontakt der Pfortader $> 180^\circ$ sowie $\leq 180^\circ$ und vorliegenden Konturunregelmäßigkeiten des Gefäßes oder Thrombose gelten dabei als borderline (grenzwertig) resektabel. (31) Bei bestehendem Verdacht einer Tumor-Infiltration der Pfortader entweder in der präoperativen Diagnostik oder als intraoperativer Befund kann zum Erreichen eines R0-Status und damit verbessertem Langzeitüberleben eine simultane Pfortaderresektion individuell in Betracht gezogen werden. (30)(66)

Zahlreiche Studien zeigen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die postoperative Mortalität und Morbidität sowie im Langzeitüberleben im Vergleich zwischen Standard-Pankreasresektionen und erweiterten, additiven venösen Resektionen bei Tumor-Infiltration mit R0-Status. (62)(63)(67) Eine Infiltration der venösen Gefäße (Pfortader, V. mesenterica superior oder V. lienalis) stellt somit heutzutage keine Kontraindikation für eine kurativ intendierte Pankreasresektion dar. (10)(68)

Die Erfassung einer möglichen Infiltration der Gefäße im Rahmen der präoperativen und intraoperativen Diagnostik ist jedoch oftmals aufgrund von begleitenden inflammatorischen Veränderungen erschwert und führt im endgültigen histologischen Befund in nur 53 bis 92 % zu „richtig positiven“ Befunden, also einer tatsächlichen Tumor-Infiltration. (63)(64)(69)

Patienten mit Pfortaderresektion und fehlender tatsächlicher Tumor-Infiltration des Gefäßes zeigten sowohl signifikant bessere Langzeitüberlebensraten als auch keine Unterschiede in den Überlebensraten im Vergleich zu Patienten mit Pfortaderresektion und nachgewiesener histopathologischer Infiltration. (63)(70)(71)

Studien zur Untersuchung eines möglichen Vorteils für Patienten mit Pfortaderresektion bei fehlendem Nachweis einer Infiltration des Gefäßes im Vergleich zu Patienten mit durchgeführter Standard-Pankreasresektion sind allerdings rar.

Turrini et al. berichtete im Jahr 2013 ein signifikant besseres medianes Überleben ($p = 0,04$; 95 % CI: 1.52-2.3) für Patienten mit Pfortaderresektionen ohne Tumor-Infiltration im Vergleich zu Patienten, bei denen eine Standard-Pankreasresektion ohne gleichzeitige Resektion der Pfortader (42 Monate vs. 22 Monate) durchgeführt wurde. Auch zeigte sich ein signifikant besseres 3-Jahres-Überleben ($p = 0,03$) bei Patienten mit zusätzlicher venöser Resektion (60 % vs. 31 %). (72)

Ein ähnlicher Effekt einer erweiterten Resektion mit simultaner Pfortaderresektion konnte durch zwei veröffentlichte Studien von Neuhaus et al. aus den Jahren 1999 und 2012 in der Behandlung des hilären Cholangiokarzinoms (Klatskin-Tumor) aufgezeigt werden. (73)(74) Hier konnte ein signifikant besseres 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben (87 %, 70 %, 58 % vs. 79 %, 40 %, 29 %) bei hilärer En-bloc-Resektion ($p = 0,021$), welche eine Trisektorektomie mit Entfernung der extrahepatischen Gallengänge und Teilung der Pfortaderbifurkation umfasst, gezeigt werden. (74)

Aufgrund der vergleichsweise kleinen untersuchten Studienpopulation bei Turrini et al. von 19 Studienteilnehmern sind weitergehende Überlebensanalysen notwendig, um einen möglichen Vorteil einer routinemäßigen Pfortaderresektion näher zu untersuchen. Die im *Annals of Surgery* publizierte Studie „Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma?“ bildet die Grundlage der hier weitergeführten Untersuchung der Thematik im Rahmen einer vergrößerten Studienpopulation von $n = 160$ Patienten. (72)

Es ist das weitreichende Ziel dieser Arbeit einen möglichen Vorteil einer routinemäßigen Pfortaderresektion zu untersuchen und möglicherweise damit weitere prospektiv-randomisierte und multizentrische Studien zur Thematik auf den Weg zu bringen.

1.5 Komplikationen nach Pankreasresektionen

Weitreichende und komplexe Operationen wie Pankreasresektionen mit erweiterten Resektionskriterien, wie zum Beispiel simultanen Gefäßresektionen können heutzutage in spezialisierten Zentren aufgrund der sich ständig verbessernden prä-, peri- und postoperativen Versorgung technisch sicher durchgeführt werden. (52)(63)

Die Mortalität der genannten Operation hat sich in den vergangenen Jahrzehnten auf weniger als 6 % reduziert. Die operationsspezifische Morbidität bleibt dabei allerdings mit 18 bis 60 % weiter hoch. (75)

Zu den wichtigsten Komplikationen nach Pankreatikoduodenektomie gehören die POPF, postoperative Hämorrhagie nach Pankreasresektion (PPH), Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose (BDA-Insuffizienz), intraabdominelle Sepsis und Magenentleerungsstörungen (delayed gastric emptying).

Als bekannte Risikofaktoren für die postoperative Morbidität konnten ein erhöhtes Alter, eine lange Operationszeit sowie ein erhöhter intraoperativer Blutverlust identifiziert werden.

Die Behandlung von postoperativen Komplikationen erfolgt beim klinisch stabilem Patienten, wenn möglich zunächst konservativ, wobei gerade bei Auftreten von intraabdominellen Abszessen, BDA-Insuffizienzen und/oder PPH beziehungsweise bei der Notwendigkeit einer Reoperation eine steigende Mortalität berichtet wird. (76)(77)

1.5.1 Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo

Die objektive Beurteilung postoperativer Komplikationen beruht auf einer einheitlichen Definition. Dies soll ebenfalls innerhalb dieser Studie durch die hier angewandte Clavien-Dindo Klassifikation gewährleistet werden und ermöglicht den objektiven Vergleich zweier chirurgischer Operationsverfahren im Hinblick auf die postoperative Morbidität. Erstmals wurde 1992 im von Pierre-Alain Clavien eine solche Klassifikation zur Einteilung und Graduierung chirurgischer Komplikationen publiziert. (78) Die für diese Studie genutzte Klassifikationen nach Clavien-Dindo aus dem Jahr 2004 umfasst eine modifizierte, aber genauere Graduierung unter Berücksichtigung des Langzeitoutcomes.

(79)(80) Erfasst wurden dabei in unserer Studie postoperative Komplikationen ab einer Graduierung von Grad III (Komplikationen mit chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionsbedarf).

Tab. 2: Postoperative Morbidität gemäß Clavien-Dindo Klassifikation. (79)

Grad	Definition
I	jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, endoskopischen, operativen oder radiologischen Intervention (inkl. Wundinfektionen) Behandlung mit Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyten und Physiotherapie ausgenommen
II	notwendige pharmakologische Behandlung mit nicht unter I aufgeführten Medikamenten inkl. parenterale Ernährung und Bluttransfusionen
III	Komplikationen mit chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionsbedarf
IIIa	ohne Vollnarkose
IIIb	mit Vollnarkose
IV	lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung, exkl. transitorisch ischämische Attacke (TIA)), die eine Behandlung auf der Intermediate Care Station/Intensivmedizin (IC/ICU) notwendig machen
IVa	Dysfunktion eines Organes (inkl. Dialyse)
IVb	Dysfunktion multipler Organe
V	Tod

1.5.2 Postoperative Pankreasfistel (POPF)

Die POPF ist eine wesentliche Komplikation nach Pankreasresektionen und kann einen lebensbedrohlichen Verlauf annehmen. (81)

In der Literatur wird die Rate der POPF nach Pankreatikoduodenektomie aufgrund meist unterschiedlicher Definitionen mit 2 bis 20 % angegeben. (82)

Gemäß der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Definition von 2016 ist eine POPF eine abnormale Verbindung des pankreatischen Gangsystems mit einer anderen epithelialen Oberfläche, welche enzymreiches Sekret des Pankreas enthält. Eine persistierende Sekretion ab dem 3. postoperativen Tag mit einer dreimal höheren Amylase Aktivität als im Serum gilt dabei als Diagnosekriterium, wenn diese von klinischer Relevanz ist. Anderenfalls wird die Leckage als biochemisches Leck (BL) bezeichnet, welches anhand der ursprünglichen Definition von 2005 POPF Grad A entspricht. (82)(83)

Die POPF kann anhand der unten aufgeführten Parameter in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden (Grad B und C). (83)

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer POPF werden in der Literatur in erster Linie ein weiches Pankreasgewebe sowie ein Durchmesser des Ductus pancreaticus von ≤ 3 mm beschrieben. (84)(85)

Tab. 3: POPF gemäß ISGPS aus 2016. (83)

	Biochemisches Leck	Grad B	Grad C
Erhöhte Amylase-Aktivität > 3x als der obere normale Serumwert	ja	ja	ja
Persistierende peripankreatische Drainage > 3 Wochen	nein	ja	ja
Klinisch relevante Ände- rung der Therapie durch POPF*	nein	ja	ja
POPF spezifische perkutane oder	nein	ja	ja

endoskopische Interventionen			
Angiographische Interventionen durch Blutung in Verbindung mit POPF	nein	ja	ja
Reoperation in Verbindung mit POPF	nein	nein	ja
Infektionszeichen in Verbindung mit POPF	nein	ja, ohne Organversagen	ja, mit Organversagen
Organversagen in Verbindung mit POPF**	nein	nein	ja
Tod in Verbindung mit POPF	nein	nein	ja

*verlängerter Krankenhausaufenthalt oder ICU-Aufenthalt, Medikamente für die Therapie der POPF und seiner Komplikationen (u.a. Somastatin Analoga, totale parenterale/enterale Ernährung, Blutprodukte)

**Reintubation, Hämodialyse, und/oder inotrope Medikamente > 24h aufgrund respiratorischer, renaler oder kardialer Insuffizienz

1.5.3 Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose (BDA-Insuffizienz)

Die BDA-Insuffizienz stellt eine weitere relevante Komplikation nach partieller Pankreatikodoudenektomie beziehungsweise totaler Pankreatektomie dar. Die Prävalenz wird nach Hepatikojejunostomie in der Literatur mit 0,4 bis 8 % angegeben und ist abhängig von individuellen Patientenparametern und insbesondere der Art und Technik der jeweiligen der Operation. (86)(87)

Gemäß der International Study Group of Liver Surgery ist eine Galleleckage nach Pankreasresektionen, unabhängig von der Ursache, durch eine Sekretion von Flüssigkeit mit Bilirubin aus der abdominellen Drainage definiert. Eine Leckage liegt per definitionem vor, wenn die Flüssigkeit eine dreimal höhere Bilirubin Konzentration als im Serum aufweist oder die Sekretion auch nach dem 3. postoperativen Tag nachweisbar ist. Weiterhin liegt eine Galleleckage bei der Notwendigkeit radiologischer oder operativer Interventionen, die durch Ansammlung von Galle oder einer galligen Peritonitis bedingt sind, vor. (86)

Eine frühe BDA-Insuffizienz sollte durch eine operative Revision mit Neuanlage und gegebenenfalls Einlage einer inneren Drainage therapiert werden. Ansonsten erfolgt die Versorgung einer späten BDA-Insuffizienz abhängig vom Gesundheitszustand des Patienten mittels gastroenterologisch beziehungsweise radiologisch angelegter Drainage. Eine späte operative Revision sollte nur bei Verschlechterung mit vorliegender Peritonitis oder/und Sepsis in Betracht gezogen werden. Die BDA-Insuffizienz ist meist sicher zu therapieren und mit einer geringen Mortalität verbunden. (87)(88)

1.5.4 Postoperative Hämorrhagie nach Pankreasresektion (PPH)

Die PPH gehört zu den schwersten Komplikationen der Pankreaschirurgie und stellt somit eine wichtige zu erfassende Komplikation im Rahmen dieser Studie dar. (89)

Die Komplikation ist dabei gemäß der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) über drei Parameter definiert: Lokalisation (intra- oder extraluminal), Schwere der Blutung (mild oder schwer) sowie Zeitpunkt des Auftretens (frühe und späte PPH).

Eine Einteilung der PPH kann über den Zeitpunkt des Auftretens, Ort und Schwere der Blutung und klinische Ausprägung in Grad A, B oder C erfolgen. (90)

Tab. 4: PPH gemäß ISGPS. (90)

Grad	Beginn, Lokalisation, Schwere und klinische Auswirkungen der Blutung		Klinischer Allgemeinzustand	Diagnostik	Therapie
A	früh, intra- oder extraluminal, mild		gut	Beobachtung, Blutbild, Sonographie, evtl. CT	nein
B	früh, intra- oder extraluminal, schwer	spät, intra- oder extraluminal, mild*	meist gut/mittel, sehr selten lebensbedrohlich	Beobachtung, Blutbild, Sonographie, CT, Aniographie, Endoskopie**	Bluttransfusion, Transfusionen, Behandlung auf Intermediate Care Station/ Intensivstation (IC/ICU),

					therapeutische Endoskopie**, Embolisation, Relaparatomie bei früher PPH
C		spät, intra- oder extraluminale, schwer	schwer beeinträchtigt, lebensbedrohlich	Angiographie, CT, Endoskopie**	Angiographie, Embolisation, Endoskopie**, Relaparatomie, ICU Behandlung

* späte, intra- oder extraluminale, milde Blutungen sind nicht sofort lebensbedrohlich, können aber ein Warnhinweis für eine späte schwere PPH sein und ist deswegen in Grad B eingeordnet

** eine Endoskopie sollte bei Zeichen (Meläna, Hämatemesis, Blutverlust über die nasogastrale Sonde) einer intraluminalen Blutung durchgeführt werden

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel den postoperativen Verlauf sowie das Langzeitüberleben von Patienten, bei denen eine Pankreasresektion mit simultaner Pfortaderresektion trotz letztlich fehlendem histologischen Nachweis einer Tumor-Infiltration durchgeführt wurde, zu analysieren und einen möglichen Vorteil einer routinemäßigen Pfortaderresektion nachzuweisen. Bei positiven Ergebnissen wäre darüber hinaus die Aufstellung prospektiv randomisierter und multizentrischer Studien denkbar, um den Weg für Verbesserungen bei der Versorgung von Patienten mit Pankreasadenokarzinom zu bahnen.

Die Relevanz der Thematik ergibt sich aus der steigenden Inzidenz von Tumorerkrankungen, sowie der insgesamt schlechten Prognose eines diagnostizierten Pankreasadenokarzinoms mit ebenso vielen Neuerkrankungen wie Todesfällen jährlich. (1)(2)

Aufgrund der ohnehin hohen Komplexität der chirurgischen Resektion von Pankreasadenokarzinomen ist ein zusätzlicher Operationsschritt mit potentieller Verlängerung der Operations- und Narkosezeit sowie Belastung des Gesundheitszustandes aktuell nur bei Patienten mit venöser Tumor-Infiltration und Möglichkeit der Resektion in sano indiziert. (66)

Hierbei ist somit auch ein hoher positiver prädiktiver Wert der intraoperativ angewandten Methode zur Erhebung der Verdachtsdiagnose einer Infiltration der Pfortader von hoher Relevanz. Die Erfassung des positiven prädiktiven Wertes war ebenfalls Teil einer vorangegangenen Hausarbeit und soll hier nochmals aufgegriffen werden.

Überlebensanalysen von Patienten mit stattgefundener Pfortaderresektion mit und ohne Tumor-Infiltrationen in der endgültigen histopathologischen Analyse, sowie die Identifikation eines möglichen Überlebensvorteils von simultanen Pfortaderresektionen auch ohne Infiltration des Gefäßes gegenüber Patienten mit Standard-Pankreasresektion sollen in dieser Promotion an der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Medizin vordergründlich untersucht werden.

Die Grundlage für die genannte retrospektive Studie stellt die Hypothese eines signifikant besseren Langzeitüberlebens bei Pankreasresektionen mit simultaner Pfortaderresektion ohne Tumor-Infiltration der Pfortader dar. Eine bereits im Jahr 2013 publizierte Studie von Turrini et al. konnte ein signifikant längeres Überleben von Patienten mit Pankreasresektion und Pfortaderresektion trotz letztendlich histologisch nicht nachweisbarer Tumor-Infiltration im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Standard-Pankreasresektion nachweisen. (72) Die daraus resultierende Fragestellung eines möglichen Überlebensvorteils einer routinemäßig durchgeführten additiven Resektion der Pfortader ist für betroffene Patienten von großer Relevanz und kann möglicherweise zu einer Verbesserung der chirurgischen Radikalität in der Therapie des Pankreasadenokarzinoms beitragen. Auf Grundlage dessen soll die genannte Hypothese und Fragestellung im Rahmen dieser Promotionsarbeit mithilfe der hier genannten Studienpopulation von n = 160 Patienten untersucht und gegebenenfalls unterstützt werden.

1.7 Fragestellung

Aufgrund der insgesamt schlechten Prognose von Patienten mit Pankreasadenokarzinom sowie der steigenden Inzidenz dieser Erkrankung ist es uns ein Anliegen folgende Fragenstellungen im Rahmen dieser Studie zu untersuchen:

1. Gibt es signifikante Unterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens der Patienten mit Pankreasresektion und additiver Pfortaderresektion trotz letztlich histologisch nicht bestätigter Tumor-Infiltration im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Standard-Pankreasresektion ohne Pfortaderresektion?
2. Gibt es signifikante Unterschiede in der operationsspezifischen Mortalität und Morbidität zwischen den beiden Gruppen?

3. Gibt es signifikante Unterschiede des Langzeitüberlebens der Patienten mit Pfortaderresektion ohne Infiltration des Gefäßes im Vergleich zu Patienten mit Tumorinfiltration der Pfortader?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Insgesamt wurde bei 1004 Patienten zwischen März 1989 und Juli 2015 in der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin eine Pankreaskopfresektion oder totale Pankreatektomie durchgeführt.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein Kollektiv aus insgesamt 90 Patienten, bei denen im Zeitraum vom 1989 bis 2015 bei Vorliegen eines Pankreasadenokarzinoms in der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin eine Pankreaskopfresektion oder totale Pankreatektomie mit simultaner Pfortaderresektion erforderlich war.

Aus der oben genannten Studienpopulation $n = 90$ Patienten konnten 40 Patienten identifiziert werden, bei denen trotz prä- oder intraoperativen Verdachtes einer venösen Infiltration der Pfortader in der endgültigen histopathologischen Analyse letztlich nur eine Entzündung des Gefäßes aufgezeigt wurde. Bei den übrigen 50 Patienten lag auch histopathologisch eine Tumor-Infiltration der Pfortader vor.

Für die von uns durchgeführte Studie erfolgte die Analyse der oben genannten 40 Patienten mit Pankreasresektion und simultaner Pfortaderresektion ohne Tumor-Infiltration des Gefäßes (PVR-Gruppe). Diese Studienpopulation wurde im Verhältnis 1:3 mit 120 Patienten, bei denen zwischen 1994 und 2017 eine Standard-Pankreasresektion (SPR-Gruppe) ohne additive Pfortaderresektion an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erforderlich war, gematcht.

2.2 Studiendesign

Bei der hier durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse prospektiv erfasster Daten. Die Studienpopulation bestehend aus 40 Patienten mit Pankreasresektion und simultaner Pfortaderresektion sowie benigner Gefäßentzündung (PVR-Gruppe) wurde im Verhältnis 1:3 mit 120 Patienten, bei denen eine Standard-Pankreasresektion (SPR-Gruppe) durchgeführt wurde, gematcht. Das Matching erfolgte in Bezug auf Alter, Geschlecht, Lymphknotenstatus (N), Residualtumor (R) sowie Operationsart und Zeitpunkt des Eingriffes. Die Patienten der SPR-Gruppe entsprechen somit in Bezug auf die genannten Parameter der PVR-Gruppe in homologer Weise.

Das hier angewandte individuelle Matching ermöglichte die Herstellung einer Strukturgleichheit durch individuelle Zuordnung von Kontrollpatienten. Dadurch konnte eine Erhöhung der statistischen Power erreicht werden.

Bei der beschriebenen Studienpopulation wurden anhand der vorhandenen Berichte verschiedene präoperative Parameter sowie Daten zur Erfassung des postoperativen Outcomes und Langzeitüberlebens erhoben. Dazu zählten sowohl demographische Daten (Geschlecht und Alter) und präoperative Laborparameter wie Bilirubin, Lipase, Gamma-Glutamyltransferase (GGT) als auch die Serumkonzentrationen der Tumormarker CA 19-9 und CEA. Zudem wurden intraoperative Parameter wie die Operationszeit und -art sowie die Ergebnisse der endgültigen histologischen Untersuchung der Pfortader, den Status der Resektionsränder auf das Vorliegen eines Residualtumors (R), das Grading (G) und die TNM-Klassifikation gemäß des American Joint Committee on Cancer (AJCC) umfassend, erhoben. Das Kernstück dieser Studie bildete die Erfassung und Auswertung postoperativer Angaben wie die Häufigkeit postoperativer Komplikationen (nach Clavien-Dindo), POPF, BDA-Insuffizienzen, PPH, notwendiger Reoperationen sowie der postoperativen Mortalität. Weiterhin wurde die postoperative Krankenhausverweildauer der Patientengruppen und die Häufigkeit der Durchführung einer postoperativen Chemotherapie erhoben. Als Zielparameter wurde das Langzeitüberleben der PVR- und SPR-Gruppe sowie der Patienten mit Pfortaderresektion und positiver Tumor-Infiltration des Gefäßes erfasst.

Als primäres Ziel der Studie gilt der Vergleich der PVR- und SPR-Gruppe im Hinblick auf den postoperativen Verlauf und das Gesamtüberleben.

Ein sekundärer Endpunkt bildete zudem die Gegenüberstellung der PVR-Gruppe und der 50 Patienten mit Pankreasresektion mit simultaner Pfortaderresektion sowie positiven Tumornachweis im venösen Gefäß im Hinblick auf die Überlebensdaten.

Ein Ethikvotum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die vorgelegte Dissertation liegt vor.

Auf Grundlage der im Modul 23 besuchten Veranstaltungen sowie der durch das Promotionsbüro bereit gestellten Informationen zur „Guten wissenschaftlichen Praxis“ wurde die hier vorgelegte Arbeit nach bestem Gewissen nach den entsprechenden Maßstäben durchgeführt. Die Beachtung der „Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ war dabei zentraler Bestandteil.

Ein Laborbuch der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde parallel geführt.

2.3 Ein – und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der Patienten für die hier durchgeführte Studie zur Untersuchung eines möglichen Vorteiles einer additiven Pfortaderresektion ohne Infiltration des Gefäßes erfolgte retrospektiv anhand einer prospektiv geführten Datenbank der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum.

Grundsätzlich wurden nur Patienten mit einem diagnostizierten Pankreasadenokarzinom eingeschlossen. Bei diesen wurde entweder eine Resektion des Pankreaskopfes nach Traverso-Longmire (PPPD) oder nach Kausch-Whipple oder eine totale Pankrea- tektomie durchgeführt.

Patienten mit diagnostiziertem Pankreasschwanzkarzinom und Pankreasschwanzre- sektionen (= Pankreaslinkresektion) wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Es erfolgte die Bildung eines 1:3 Matches.

Patienten mit simultaner Pfortaderresektion ohne Tumor-Infiltration der Pfortader bilde- ten die zu untersuchende Gruppe (PVR-Gruppe). Bei positivem endgültigem histologi- schen Befund bezüglich der Infiltration der Pfortader erfolgte der Ausschluss des jewei- ligen Patienten und Zuordnung in die PVI-Gruppe.

Patienten, welche den oben genannten Kriterien nicht entsprachen, wurden aus der Kontrollgruppe (SPR-Gruppe) ausgeschlossen, um eine mögliche Beeinflussung des postoperativen Outcomes sowie des Langzeitüberlebens durch signifikante Unterschie- de in den oben genannten Kriterien zu reduzieren.

Bei dem zuvor festgelegten 1:3 Match ergaben sich somit 40 Matchpaare mit insgesamt 160 Patienten.

2.4 Datenerfassung

Die primäre Erfassung der Patientendaten erfolgte retrospektiv, wobei die Grundlage für die durchgeführte Datenerfassung eine bereits im Vorfeld angelegte prospektive Daten- bank darstellte, die ergänzt und überprüft wurde.

Im Rahmen der Datenerfassung wurden die Datenschutzbestimmungen eingehalten.

Die zu untersuchende Studienpopulation bestand zunächst aus 129 Patienten, bei de- nen in den Jahren 1989 bis 2015 eine Pankreasresektion mit simultaner Pfortaderre- sektion an der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchge- führt wurde.

Die Daten der oben beschriebenen Patientenkohorte wurden anhand der vorhandenen Namen und Geburtsdaten aus den Akten des Altarchivs der Charité – Universitätsmedi-

zin Berlin, Thelen-Technopark 0601, Wohlrabedamm 23 und dem SAP-System gewonnen. Dabei erfolgte die Erfassung von 70 Patienten, bei denen in den Jahren 1989 bis 2005 eine Pankreasresektion mit simultaner Pfortaderresektion erforderlich war, in erster Linie aus den Krankenhausakten des Altarchivs der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Datenerhebung von 59 Patienten mit Pankreasresektion ab dem Jahr 2006 wurde hingegen vorwiegend aus den digitalisierten Akten aus dem SAP-System vorgenommen. Bei fehlenden Dokumenten aus den Anfangsjahren der Umstellung auf das heutige SAP-System von 2006 bis 2010 erfolgte eine zusätzliche Einsicht der Krankenakte des jeweiligen Patienten im Altarchiv der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Für die Erfassung der für die retrospektive Studie zentralen Zielgrößen waren dabei vor allem der für den Aufenthalt relevante Arztbrief, der Operationsbericht des Eingriffes, die präoperativen Laborparameter sowie der endgültige histologische Befund des Operationspräparates von Relevanz.

Ein Abgleich des zuletzt bekannten Lebenszeichens beziehungsweise des Todesdatums der Patienten erfolgte zudem mit dem Tumordokumentationssystem (GTDS) des Charité Comprehensive Cancer Centers (CCCC) zur Verifizierung des Langzeitüberlebens.

Zudem erfolgte die Erhebung und der Abgleich mit dem Tumordokumentationssystem (GTDS) sowie der prospektiv geführten Datenbank „Pankreaton“ bezüglich einer postoperativ stattgefundenen adjuvanten Chemotherapie.

Die erhobenen Parameter der Zielgrößen wurden in einer vorab angelegten Tabelle des Microsoft Office Programmes Excel im Hinblick auf die später gewünschte statistische Auswertung über SPSS und R Core Team angelegt.

Für die hier aufgeführte Studie wurden folgende Patienten ausgeschlossen:

Bei drei Patienten konnte in der endgültigen histologischen Untersuchung keine Malignität des Pankreasresektates nachgewiesen werden.

Bei weiteren 31 Patienten konnte in den Akten kein histologischer Bericht bezüglich einer möglichen Infiltration der Pfortader durch das diagnostizierte Pankreasadenokarzinom gefunden werden.

Weitere fünf Studienteilnehmer wurden aufgrund einer Pankreasschwanzresektion aus der Studie ausgeschlossen.

Die Gruppe jener Patienten mit Pankreasresektion mit simultaner Pfortaderresektion bestand nach Ausschluss benannter Studienteilnehmer dann aus $n = 90$ Patienten.

Aufgrund eines histologischen Tumornachweises in der Pfortader bei 50 Patienten wurde die PVR-Gruppe mit n = 40 Patienten definiert.

Die Erfassung der Kontrollgruppe mit n = 120 Patienten (SPR-Gruppe) erfolgte ebenfalls retrospektiv aus einer prospektiv geführten Datenbank. Bei den ausgewählten Patienten wurde zwischen 1994 und 2017 einer Standard-Pankreasresektion an der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Die Kontrolle und Erfassung weiterer notwendiger Daten der jeweiligen Kontrollpersonen erfolgte ebenfalls im Altarchiv sowie über SAP nach den oben beschriebenen Vorgehensweisen.

2.4.1 Präoperative Diagnostik

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik wurden entscheidende Laborparameter erhoben.

Dazu zählen die Tumormarker CA 19-9 (kU/l) und CEA ($\mu\text{g/l}$) sowie die erfassten Laborparameter Bilirubin (mg/dl), Lipase (U/l) und GGT (U/l).

CA 19-9 ist ein tumorassoziiertes Antigen, welches erstmalig im Jahre 1979 durch Koprowski et al. beschrieben wurde. (91) Dabei handelt es sich um ein sialyliertes Lewis a-Blutgruppen Antigen, welches von Patienten mit fehlendem Lewis-Antigen (a/b) nicht synthetisiert werden kann. (92)

Zahlreiche Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Stadium der Erkrankung sowie der Resektabilität des Tumors und dem Level der Serum CA19-9 Konzentration zeigen. (93)

Ein Screening von asymptomatischen Patienten hinsichtlich eines Pankreasadenokarzinoms mit dem Tumormarker CA 19-9 ist nicht empfohlen. (13)

CEA ist ein embryonales Zelloberflächenantigen und wird in gastrointestinalen Tumoren wie dem kolorektalen Karzinom und dem Pankreasadenokarzinom überexprimiert. (94)

CA 19-9 und CEA können sowohl im Rahmen der primären Diagnostik als auch insbesondere für die Verlaufs- und Therapiekontrolle genutzt werden. (12)(94)

Die mediane Sensitivität des Tumormarkers CA 19-9 zur Detektion eines Tumors im Pankreas beträgt 79,0 % (70,0 bis 90,0 %), die mediane Spezifität 82,0 % (68,0 bis 91,0 %). Das CEA zeigt eine deutlich geringere mediane Sensitivität und Spezifität, die in der Literatur mit 54,0 % (40,0 bis 92,0 %) und 79,0 % (59,0 bis 90,0 %) angegeben wird. (12)

Tab. 5: Normwerte der Tumormarker CEA und CA 19-9. (95)

Normwerte	CEA	CA 19-9
Frauen	bis 5 µg/l	bis 27 kU/l
Männer	bis 5 µg/l	bis 27 kU/l

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobinabbaus aus Erythrozyten und anderer hämhaltiger Proteine. (96) Die Messung des Gesamtbilirubins umfasst unkonjugiertes Bilirubin, Bilirubinmonoglucuronid und Delta-Bilirubin. (95)

Im Rahmen einer Obstruktion des zentralen Gallenganges bei Pankreasadenokarzinomen im Bereich des Kopfes kann es zu einer extrahepatischen Cholestase kommen mit verbundener Hyperbilirubinämie. (8) Eine bestehende präoperative Hyperbilirubinämie ist dabei mit einem negativen Effekt auf das Langzeitüberleben von Patienten mit Pankreasadenokarzinom assoziiert. (97)

Das Enzym Lipase wird durch die Acinuszellen des Pankreas synthetisiert und katalysiert die Hydrolyse von Triglyceriden zu Diglyceriden und Fettsäuren. (98) Der Parameter ist vor allem für die Diagnostik der akuten Pankreatitis von Bedeutung. (99)

GGT ist ein ubiquitär vorkommendes Glykoprotein, welches als Enzym fungiert.

Die im Plasma nachzuweisende Konzentration stammt zum größten Teil aus der Leber. Der Parameter wird zur Diagnose, Differentialdiagnose und Verlaufsbeurteilung bei Erkrankungen der Leber und Gallenwege erfasst. (100)

Tab. 6: Normwerte der Laborparameter Bilirubin, Lipase und GGT (95)

Normwerte	Bilirubin	Lipase	GGT
Frauen	1,2 mg/dl	13-60 U/l	5-36 U/l
Männer	1,2 mg/dl	13-60 U/l	8-61 U/l

2.4.2 Operationsverfahren

Die bei den Patienten durchgeführten Operationen wurden zur Therapie des Pankreaskopf- oder Pankreaskorpuskarzinom durchgeführt und umfassten die Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple oder eine PPPD sowie die totale Pankreatektomie.

Weiterhin wurden bei einigen Patienten auch zusätzlich eine Splenektomie und/oder Leberresektion durchgeführt. Diese Parameter wurden ebenfalls im Rahmen der Datenerhebung erfasst und im Vergleich der beiden Studienpopulationen analysiert.

Die Entscheidung einer möglichen additiven Resektion der Pfortader erfolgte präoperativ über eine CT- oder/und eine Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung sowie durch intraoperative Palpation des venösen Gefäßes durch den Operateur. Bei positiven Verdacht erfolgte die zusätzliche Resektion mit dem Ziel einer Resektion in sano (R0). Alle in dieser Studienpopulation durchgeführten Operationen folgten einem kurativen Behandlungsziel.

Die Rekonstruktion der Pfortader erfolgte nach en-bloc Entfernung als primäre End-zu-End-Anastomose mit kontinuierlich fortlaufender Naht.

2.4.3 Histopathologische Untersuchung

Die histopathologische Aufarbeitung der intraoperativ gewonnenen Operationspräparate und Schnellschnitte erfolgte durch das Institut für Pathologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Untersuchungsberichte lagen den jeweiligen analysierten Krankenakten im Altarchiv bei oder waren im SAP-System hinterlegt.

Es erfolgte die Erhebung des Tumorstadiums anhand der TNM-Klassifikation des AJCC sowie der Differenzierungsgrad (Grading) des Tumors und histologische Untersuchung der Resektionsränder auf das Vorliegen eines Residualtumors (R). Zudem wurde die Analyse des entnommenen Pfortaderresektates bei simultaner Pfortaderresektion im Hinblick auf eine vorliegende Tumor-Infiltration untersucht.

Bei der Erhebung der TNM-Klassifikation sowie des Gratings und des R-Status wurde, aufgrund von teilweise unvollständigen Angaben, eine Übersetzung des histologischen Berichtes in die TNM-Klassifikation vorgenommen. Dabei wurde nach Absprache mit dem Institut für Pathologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin von Folgendem ausgegangen:

Lymphangiosis carcinomatosa = L1

Hämangiosis carcinomatosa = V1

Resektion in sano, Resektionsränder tumorfrei = R0

Durch eine grundlegende Änderung der TNM-Klassifikation für das Pankreasadenokarzinom (AJCC) im Jahre 1998 bezüglich der Klassifikation des Primärtumors (T) war zudem eine Anpassung des Tumorstadiums in den Jahren der Operation von 1989 bis 1998 notwendig, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. (101)

Die Auswertung erfolgte in Anlehnung an die TNM-Klassifikation des AJCC 7th Edition. (102) Aufgrund der langen Rekrutierungszeiten von 1989 bis 2017 können geringfügige Unterschiede in der Beurteilung des Tumorstadiums entstanden sein.

Die Erfassung des Differenzierungsgrades (Grading, G) und des R-Status erfolgte ebenfalls nach den Empfehlungen der AJCC 7th Edition. (102)

Für die vorliegende Fragestellung war neben diesen Parametern außerdem der abschließende histologische Befund des Pfortaderresektates von großer Relevanz.

Zur Erfassung dieses Parameters wurde auf eine genaue Analyse des eingesendeten Pfortaderresektates geachtet, die nicht immer vollständig war. Somit wurde auch bei der Angabe einer Hämangiosis carcinomatosa sowie eines V1-Stadiums im Rahmen der TNM-Klassifikation für das Pankreasadenokarzinom von einer histologisch gesicherten Pfortaderinfiltration ausgegangen.

Tab. 7: TNM-Klassifikation für das Pankreasadenokarzinom (AJCC 7th Edition). (102)

Primärtumor (T)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Primärtumor auf Pankreas begrenzt, ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Primärtumor auf das Pankreas begrenzt, > 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumorausdehnung über das Pankreas hinaus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

Regionäre

Lymphknotenmetastasen (N)

NX	Keine Beurteilung möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasen (M)

MX	Keine Beurteilung möglich
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tumorstadium

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-3	N1	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 8: Grading (G) gemäß AJCC 7th Edition. (102)

Grading (G)

GX	Keine Beurteilung möglich
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Tab. 9: Residualtumor (R) gemäß AJCC 7th Edition. (102)

Residualtumor (R)

RX	Keine Beurteilung möglich
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

2.4.4 Postoperative Daten

Für die Analyse des postoperativen Verlaufes der PVR- und SPR-Gruppe sowie die Erfassung möglicher Komplikationen in der PVR- und SPR-Gruppe erfolgte die Erfassung entsprechend relevanter Parameter. Dazu gehörte die Rate an postoperativen

Komplikationen (nach Clavien-Dindo, Tab.: 6), das Vorliegen einer POPF nach ISGPS (Tab.: 7), einer PPH klassifiziert nach ISGPF (Tab.: 8), Reoperationen sowie die operationsspezifische Mortalität. Diese wurde in unserer Studie als postoperative Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation definiert.

Zudem wurde sowohl die postoperative Krankenhausverweildauer als auch die Durchführung einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie erfasst.

2.4.5 Überlebensanalysen

Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurden der jeweilige Todeszeitpunkt des Patienten beziehungsweise der zuletzt dokumentierte Kontakt zum Patienten als letztes Lebenszeichen erhoben.

Der Abgleich dieser Daten erfolgte mithilfe des Tumordokumentationssystems (GTDS) des Charité Comprehensive Cancer Centers (CCCC).

2.5 Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik der vorliegenden Arbeit wurde mit IBM SPSS Statistics 24 (SPSS Software, IBM Company, Chicago, IL, USA) sowie R Core Team (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.) realisiert. Anhand der erfassten Daten wurde die Studienpopulation bezüglich Geschlecht, Alter, Art der Operation, TNM-Stadium und Tumorstadium beschrieben. Dazu wurden für nominale (Geschlecht, Art der Operation, postoperative Morbidität und Mortalität, postoperative Chemotherapie) und ordinale Variablen (Tumorstadien) absolute Häufigkeiten und Prozentwerte berechnet. Die Darstellung erfolgte über Häufigkeitstabellen sowie bei signifikanten Unterschieden mit Balkendiagrammen.

Für metrische Variablen (Alter, postoperative Krankenhausverweildauer, Operationsdauer, präoperative Laborparameter) erfolgte die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung beziehungsweise von Median und Quartilen (25. und 75. Perzentile, Interquartilsabstand: IQR). Die Überlebensanalyse wurde nach Kaplan-Meier mit SPSS durchgeführt. Dazu erfolgte die Angabe der Patienten unter Risiko (number at risk).

Die Normalverteilung wurde mithilfe der Schiefe und Histogrammen getestet.

Die schließende Statistik bezüglich der Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Pfortaderresektion erfolgte für dichotome Variablen aufgrund des Match-Designs von

1:3 mithilfe gemischter logistischer Regressionsmodelle, beziehungsweise für ordinale Variablen mithilfe gemischter ordinaler Regressionsmodelle (R-package lme4). (103)

Für metrische Parameter (Laborparameter (CA 19-9, Bilirubin, GGT), Operationsdauer und Krankenhausverweildauer) erfolgte die Berechnung mithilfe von SPSS über lineare gemischte Modelle. Dabei wurden die Parameter CEA, CA 19-9, Bilirubin, Lipase und GGT sowie der Krankenhausverweildauer vor der Regression log-transformiert, um die Schiefe der Verteilung zu reduzieren. Für die Laborparameter Lipase und CEA wurden für die Erfassung der p-Werte die GEE (generalized estimating equations) oder auch verallgemeinerte Schätzungsgleichung verwendet.

Das Gesamtüberleben wurde im Rahmen der schließenden Statistik über R (package survival) und Nutzung der Cox-Regression mit frailty termin verglichen. (104)

Hierfür wurde sowohl der p-Wert als auch die Hazard-ratio erfasst. Für Unterschiede im Gesamtüberleben der PVR-Gruppe und der Patienten mit Pfortaderresektion bei Infiltration des venösen Gefäßes (PVI-Gruppe) wurde zur Ermittlung des p-Wertes der Logrank-Test über SPSS verwendet.

Als statistisch signifikant wurde $p < 0.05$ festgelegt.

2.6 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche für die Arbeit erfolgte in erster Linie über die Datenbank PubMed und wurde elektronisch durchgeführt.

Die Auswahl dieser wurde vor allem über das Erscheinungsjahr, den Impact Faktor sowie die Anzahl an bereits durchgeführten Zitierungen vorgenommen und resultierte in den im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen.

Die Organisation der für die Thematik relevanten Originalarbeiten erfolgte über Zotero (www.zotero.org), um die Übersichtlichkeit der zahlreichen Literatur zu gewährleisten.

Das Zitieren erfolgte nach dem Vancouver-Stil gemäß des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) anhand der Guidelines der National Library of Medicine. (105)

Weitere hilfreiche Informationen wurden über die Informationsseiten des Robert Koch-Institutes, American Joint Committee on Cancer (AJCC), American Cancer Society (ACS), American Society of Clinical Oncology (ASCO) und aus der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF zur Therapie des exokrinen Pankreasadenokarzinoms gewonnen.

3 Ergebnisse

Zwischen März 1989 und Juli 2015 wurde bei insgesamt 1004 Patienten eine Pankreaskopfresektion oder totale Pankreatektomie bei diagnostiziertem Pankreasadenokarzinom an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Dabei konnten 121 Patienten (12,0 %) identifiziert werden, bei denen aufgrund präoperativer oder intraoperativer Befunde eine simultane Pfortaderresektion erforderlich war. Bei 90 der Patienten (9,0 %) lagen dabei Befunde der endgültigen histologischen Untersuchung vor. Dabei konnte bei 50 Patienten der untersuchten Studienpopulation im endgültigen histologischen Befund eine maligne Tumor-Infiltration der Pfortader gesichert werden. Dies entspricht 55,6 % (PVI-Gruppe). Bei 44,4 % der Patienten (n = 40 Patienten) wurde lediglich eine Inflammation des Gefäßes nachgewiesen (PVR-Gruppe).

3.1 Positiver prädiktiver Wert

Anhand der vorliegenden Daten konnte mithilfe einer Kreuztabelle der positive prädiktive Wert der präoperativen Bildgebung als auch der intraoperativen Methodik zur Identifizierung einer Tumor-Infiltration der Pfortader berechnet werden. Der positive prädiktive Wert beträgt dabei, wie aus der Tabelle ersichtlich, 55,6 %. Daraus ergibt sich, dass bei einer präoperativ in der Bildgebung und/oder intraoperativ palpatorisch suspekten Pfortader, 44,4 % der Patienten histopathologisch ein tumorfreies venöses Gefäß aufwiesen. Eine Berechnung der Sensitivität, Spezifität und des falsch prädiktiven Wertes waren aufgrund des Studiendesigns nicht möglich.

Tab. 10: Positiver prädiktiver Wert.

		Histologische Pfortader- infiltration		
		negativ	positiv	Gesamt
Positive Verdachts- diagnose	Anzahl	40	50	90
	% innerhalb von Verdachtsdiagnose	44,4 %	55,6 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	40	50	90
	% innerhalb von Verdachtsdiagnose	44,4 %	55,6 %	100,0 %

3.2 Zusammensetzung der Studienpopulation

Die identifizierten Patienten aus der Studienpopulation von n = 90 Patienten mit einem „falsch positiven“ Befund in der präoperativen/intraoperativen Diagnostik bildeten die Untersuchungsgruppe (PVR-Gruppe, n = 40 Patienten) und wurden zur Erhöhung der Power im Verhältnis 1:3 mit Patienten ohne Pfortaderresektion aus den Jahren 1994 bis 2017 als Kontrollgruppe gematcht (SPR-Gruppe, n = 120 Patienten).

Die Auswertung der primären Studienpopulation von n = 160 Patienten stand im Fokus dieser Studie. Als sekundärer Endpunkt wurde der Vergleich des Gesamtüberlebens der PVR-Gruppe zur PVI-Gruppe (n = 50 Patienten) betrachtet

Die Gesamtpopulation n = 210 Patienten setzte sich wie folgt zusammen.

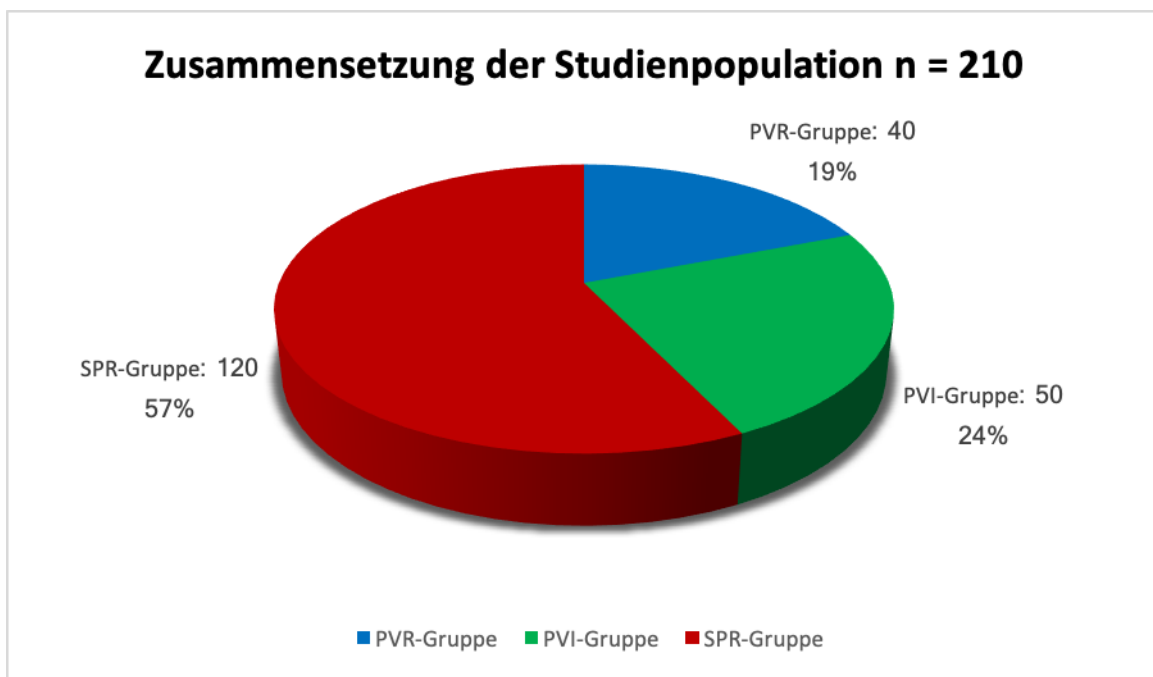


Abb. 1: Kreisdiagramm Zusammensetzung der Studienpopulation n = 210 Patienten.

3.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Studienpopulation setzte sich aus den, wie in 2.1 beschriebenen, Patientendaten zusammen und enthielt in der PVR-Gruppe n = 40 Patienten sowie in der SPR-Gruppe n = 120 Patienten.

Nachfolgend die demographischen Daten der Patienten aus den benannten Gruppen.

In der PVR-Gruppe betrug das mittlere Alter 65 Jahre (34 bis 80, SD 11) sowie in der SPR-Gruppe 64 Jahre (31 bis 84, SD 10).

47,5 % der Patienten waren in beiden Gruppen männlich und 52,5 % weiblich. Aufgrund des individuellen Matchings sind hier keine Differenzen im Geschlecht und Alter der PVR- und SPR-Gruppe zu verzeichnen.

Tab. 11: Alter der PVR-Gruppe und SPR-Gruppe.

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe
Mittelwert	65	64
Standardabweichung	11	10
Range	34-80	31-84
n	40	120

Tab. 12: Geschlecht der PVR-Gruppe und SPR-Gruppe.

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe
weiblich	19 (47,5 %)	57 (47,5 %)
männlich	21 (52,5 %)	63 (52,5 %)
n	40	120

3.4 Präoperative Daten

Die präoperativ erfassten Laborparameter Bilirubin, GGT und Lipase sowie die Tumormarker CEA und CA 19-9 sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Der mediane Wert des Tumormarkers CA 19-9 betrug in der PVR-Gruppe 256 kU/l (45-937), innerhalb der SPR-Gruppe 198 kU/l (40-1051). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,607$).

In der PVR-Gruppe betrug der präoperative CEA-Wert im Median 1,8 $\mu\text{g/l}$ (1,0-3,2) und der Wert der SPR-Gruppe 2,4 $\mu\text{g/l}$ (1,2-3,6). Der ermittelte p-Wert von 0,374 war nicht signifikant.

Die medianen präoperativen Laborwerte der PVR-Gruppe von Bilirubin, GGT und Lipase betragen 1,4 mg/dl (0,4-8,1), 100 mg/dl (41-337), 37 mg/dl (18-108). Innerhalb der SPR-Gruppe konnten folgende mediane Werte für Bilirubin, GGT und Lipase erhoben werden: 1,2 mg/dl (0,5-4,1), 179 mg/dl (55-375) und 80 mg/dl (26-182).

Die Unterschiede zeigten sich mit den p-Werten von 0,738; 0,489 und 0,059 als nicht signifikant.

Tab. 13: Präoperative Laborparameter der PVR-Gruppe und SPR-Gruppe.

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
Median CA 19-9 (kU/l) (IQR) n	256 (45-937) 33	198 (40-1051) 85	0,607
Median CEA (µg/l) (IQR) n	1,8 (1,0-3,2) 19	2,4 (1,2-3,6) 52	0,374
Median Bilirubin (mg/dl) (IQR) n	1,4 (0,4-8,1) 40	1,2 (0,5-4,1) 111	0,738
Median GGT (mg/dl) (IQR) n	100 (41-337) 39	179 (55-375) 100	0,489
Median Lipase (mg/dl) (IQR) n	37 (18-108) 39	80 (26-182) 107	0,059

3.5 Operationsverfahren

In unserer Studie erhielten 25 Patienten der PVR-Gruppe eine PPPD oder eine Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple. Dies entspricht einen Prozentsatz von 62,5. Bei 37,5 % der Patienten wurde eine totale Pankreatektomie durchgeführt. Dies entspricht 15 Patienten.

Auch innerhalb der SPR-Gruppe wurde bei 75 (62,5 %) der Patienten mit PA eine PPPD oder Pankreaskopfresektion nach Whipple durchgeführt. 37,5 % erhielten auch hier eine totale Pankreatektomie (45 Patienten).

Aufgrund des hier durchgeführten Matchings liegen zwischen der PVR- und SPR-Gruppe keine signifikanten Unterschiede vor.

Tab. 14: Durchgeführte Operationsart.

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe
Pankreaskopfresektion	25 (62,5 %)	75 (62,5 %)
Totale Pankreatektomie	15 (37,5 %)	45 (37,5 %)
n	40	120

Bei einem Teil der Patienten der jeweiligen Untersuchungsgruppen wurden zudem additive Resektionen wie eine Splenektomie oder Leberresektion durchgeführt.

In den meisten Fällen ist eine totale Pankreatektomie im Rahmen der onkologischen Behandlung des Pankreasadenokarzinoms mit einer zusätzlichen Splenektomie verbunden. Nach individueller Indikationsstellung erfolgt in einigen Fällen jedoch auch eine milzerhaltende totale Pankreatektomie. (60)(106)

Innerhalb unserer Studie erhielten 13 Patienten (32,5 %) der PVR-Gruppe eine Splenektomie, in der Kontrollgruppe (SPR-Gruppe) waren es 27 Patienten (22,5 %). Der errechnete p-Wert von 0,028 ist statistisch signifikant.

Additive Leberresektionen wurden bei 4,2 % (5 Patienten) der PVR-Gruppe durchgeführt und bei 2,5 % (1 Patient) der SPR-Gruppe. Dieser Unterschied zeigte sich als nicht signifikant (p-Wert = 0,635).

Tab. 15: Additiv durchgeführte Leberresektion und/oder Splenektomie.

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
Leberresektion	5 (4,2 %)	1 (2,5 %)	0,635
Splenektomie	13 (32,5 %)	27 (22,5 %)	0,028
n	40	120	

3.6 Operationszeit

Die mediane Operationszeit der PVR-Gruppe betrug 414 Minuten (IQR: 355-483). Das sind 59 Minuten mehr als die mediane Operationszeit der SPR-Gruppe mit 355 Minuten (IQR: 310-408). Der errechnete p-Wert von $< 0,001$ zeigt hierbei einen signifikanten Unterschied in der medianen Operationszeit zwischen PVR- und SPR-Gruppe.

Tab. 16: Operationszeit

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
Median (Minuten)	414	355	< 0,001
IQR (Minuten)	355-483	310-408	
n	40	119	

3.7 Histopathologische Ergebnisse

Die folgende Tabelle zeigt die Einteilung des Primärtumors anhand des endgültigen histopathologischen Befundes (pT) im Vergleich der jeweiligen Gruppe. Demnach konnten in der PVR-Gruppe 5,0 % der Primärtumore dem pT1-Stadium (2 Patienten), 5,0 % dem pT2-Stadium (2 Patienten) und 90,0 % dem pT3-Stadium (36 Patienten) zugeordnet werden.

Bei 2,5 % (3 Patienten) der Patienten der SPR-Gruppe wurde das Pankreasadenokarzinom als pT1 eingestuft. Ein pT2-Stadium wurde bei 9,2 % (11 Patienten) diagnostiziert. 82,5 % (99 Patienten) der Patienten erhielten eine Einstufung des Primärtumors als pT3-Stadium und 5,8 % (7 Patienten) als pT4-Stadium.

Anhand des berechneten p-Wertes von 0,398 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Stadiums des Primärtumors zwischen den untersuchten Gruppen festgestellt werden.

Tab. 17: pT-Stadium gemäß TNM-Klassifikation (AJCC 7th Edition).

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
pT1	2 (5,0 %)	3 (2,5 %)	0,398
pT2	2 (5,0 %)	11 (9,2 %)	
pT3	36 (90 %)	99 (82,5 %)	
pT4	0 (0,0 %)	7 (5,8 %)	
n	40	120	

Ebenfalls entscheidend ist der histopathologisch erfasste regionäre Lymphknotenstatus (pN) der Patienten.

Bei 16 Patienten der PVR-Gruppe konnte innerhalb der abschließenden

histologischen Untersuchung ein pN0-Status festgestellt werden. Dies entspricht 40,0 %. Bei 60,0 % (24 Patienten) der PVR-Gruppe wurde ein pN1-Stadium nachgewiesen. Innerhalb der SPR-Gruppe wurde bei 42 Patienten (35,0 %) ein pN0-Status beschrieben, bei 78 Patienten (65,0 %) ein pN1-Stadium.

Der errechnete p-Wert von 0,162 zeigte hier keinen signifikanten Unterschied.

Tab. 18: pN-Stadium gemäß TNM-Klassifikation (AJCC 7th Edition).

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
pN0	16 (40,0 %)	42 (35,0 %)	0,162
pN1	24 (60,0 %)	78 (65,0 %)	
n	40	120	

Da Fernmetastasen sowohl im präoperativen Staging (cM) als auch im histopathologischen Befund (pM) detektiert werden, wurden diese Befunde hier als Fernmetastasen (M) zusammengefasst.

Dabei ergaben sich innerhalb der PVR-Gruppe 35 Patienten (87,5 %) ohne Fernmetastasen (M0). 5 Patienten (12,5 %) erhielten den Status M1.

In der SPR-Gruppe wurde bei 103 Patienten (85,8 %) ein M0-Status erhoben und bei 17 Patienten (14,5 %) ein M1-Status.

Die Differenz zeigte sich als nicht signifikant (p-Wert = 0,791).

Tab. 19: Fernmetastasen (M) gemäß TNM-Klassifikation (AJCC 7th Edition).

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
M0	35 (87,5 %)	103 (85,8 %)	0,791
M1	5 (12,5 %)	17 (14,2 %)	
n	40	120	

Im Hinblick auf unsere Studie sollten im Rahmen der Untersuchung des Langzeitüberlebens und postoperativen Outcomes keine Differenzen bezüglich R-Status vorliegen.

Innerhalb der PVR-Gruppe wiesen 60,0 % (24 Patienten) einen R0-Status, 37,5 % (15 Patienten) einen R1-Status und 2,5 % (1 Patient) einen R2-Status auf. In der SPR-Gruppe erhielten 74 Patienten (61,7 %) einen R0-Status, 42 Patienten (35,0 %) einen R1-Status sowie 4 Patienten (3,3 %) einen R2-Status.

Der p-Wert von 0,836 zeigte aufgrund des individuellen Matchings keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Vorliegens eines Residualtumors nach Pankreasresektion zwischen den zu untersuchenden Gruppen.

Tab. 20: R-Status gemäß TNM-Klassifikation (AJCC 7th Edition).

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
R0	24 (60,0 %)	74 (61,7 %)	0,836
R1	15 (37,5 %)	42 (35,0 %)	
R2	1 (2,5 %)	4 (3,3 %)	
n	40	120	

Auch das im histologischen Befund angegebene Grading zum Differenzierungsgrad des Tumors wurde erfasst. In der PVR-Gruppe wurde der Tumor bei 27 Patienten (67,5 %) als G2-Status und bei 13 Patienten (32,5 %) als G3-Status klassifiziert. In der SPR-Gruppe erhielten 9 Patienten (7,5 %) ein G1-Status, 68 Patienten (56,7 %) ein G2-Status und 43 Patienten (35,8 %) ein G3-Status als Differenzierungsgrad des PA.

Der p-Wert beträgt 0,658 und ist damit statistisch nicht signifikant.

Tab. 21: Grading (G) gemäß TNM-Klassifikation (AJCC 7th Edition)

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
G1	0 (0,0 %)	9 (7,5 %)	0,658
G2	27 (67,5 %)	68 (56,7 %)	
G3	13 (32,5 %)	43 (35,8 %)	
n	40	120	

Die Stadien-Verteilung nach AJCC der Studien- und Kontrollgruppe sollte im Hinblick auf das zu untersuchende postoperative Outcome und das Langzeitüberleben der beiden Operationen, keinen signifikanten Unterschied zeigen, um die Auswertungsdaten nicht zu beeinflussen.

In der PVR-Gruppe konnten 2,5 % (1 Patient) dem Stadium 1B, 32,5 % (13 Patienten) dem Stadium 2A, 50,0 % (20 Patienten) dem Stadium 2B, 2,5 % (1 Patient) dem Stadium 3 und 12,5 % (5 Patienten) dem Stadium 4 zugeordnet werden.

Bei der SPR-Gruppe erhielten 1,7 % (2 Patienten) das Stadium 1A, 5 % (6 Patienten) das Stadium 1B, 19,2 % (23 Patienten) das Stadium 2A, 55,8 % (67 Patienten) das

Stadium 2B, 5,8 % (7 Patienten) das Stadium 3 und 12,5 % (15 Patienten) das Stadium 4. Der p-Wert von 0,566 ist statistisch nicht signifikant.

Tab. 22: Tumorstadien gemäß AJCC 7th Edition.

Stadium	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
Stadium IA	0 (0,0 %)	2 (1,7 %)	0,566
Stadium IB	1 (2,5 %)	6 (5 %)	
Stadium IIA	13 (32,5 %)	23 (19,2 %)	
Stadium IIB	20 (50,0 %)	67 (55,8 %)	
Stadium III	1 (2,5 %)	7 (5,8 %)	
Stadium IV	5 (12,5 %)	15 (12,5 %)	
n	40	120	

3.8 Postoperative Daten

3.8.1 Postoperative Komplikationen

Zu postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo \geq Grad III kam es in der PVR-Gruppe bei 15 Patienten. Dies entspricht einem Prozentsatz von 37,5.

In der Gruppe der Patienten mit Standard-Pankreasresektion ohne simultane Pfortaderresektion (SPR-Gruppe) traten bei 25 Patienten (20,8 %) Komplikationen auf.

Der errechnete p-Wert mit 0,039 ist signifikant und ein entscheidender Marker für den jeweiligen postoperativen Verlauf der zu vergleichenden Operationen.

Eine POPF (Grad B oder C) zeigte sich gemäß der ISGPS-Definition aus 2016 innerhalb der PVR-Gruppe bei 4 der Patienten (10,0 %).

Drei Patienten (2,5 %) der SPR-Gruppe entwickelten ebenfalls eine POPF.

Der ermittelte p-Wert ergab 0,063 und ist somit statistisch nicht signifikant.

Eine PPH entwickelte sich innerhalb der PVR-Gruppe bei 6 Patienten (15,0 %) und entsprach gemäß der ISGPF-Definition bei allen Patienten Grad C.

In der SPR-Gruppe entwickelte sich bei 9 Patienten eine PPH. Dies entspricht 7,5 %.

Bei einem der Patienten entsprach die PPH gemäß ISGPF-Definition Grad A, bei fünf Patienten Grad B und bei drei der Patienten erfolgte die Einteilung in Grad C.

Der p-Wert von 0,167 ist statistisch nicht signifikant.

Ebenfalls erfasst wurde die Häufigkeit der postoperativen stattgehabten BDA-Insuffizienzen. Innerhalb der PVR-Gruppe entwickelten 3 Patienten (7,5 %) eine BDA-Insuffizienz, innerhalb der SPR-Gruppe 7 Patienten (5,8 %).

Der Unterschied zeigte sich anhand des p-Wertes von 0,692 als nicht signifikant.

Revisionsoperationen wurden bei der 30,0 % (12 Patienten) der Patienten der PVR-Gruppe notwendig, innerhalb der SPR-Gruppe nur bei 15,8 % (19 Patienten) der Fälle. Auch wenn hier ein deutlicher Unterschied vorliegt, ist der p-Wert mit 0,053 statistisch als nicht signifikant zu werten.

Die postoperative Mortalität (innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage) betrug bei Patienten der PVR-Gruppe mit 5,0 % (2 Patienten) und bei Patienten der SPR-Gruppe 0,8 % (1 Patient). Der Unterschied war nicht signifikant (p-Wert = 0,139).

Tab. 23: Postoperative Morbidität und Mortalität.

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
Postoperative Komplikationen Clavien-Dindo \geq III	15 (37,5 %)	25 (20,8 %)	0,039
Klinisch relevantes POPF (Grad B oder C)	4 (10,0 %)	3 (2,5 %)	0,063
PPH	6 (15,0 %)	9 (7,5 %)	0,167
BDA-Insuffizienz	3 (7,5 %)	7 (5,8 %)	0,692
Revisionsoperation	12 (30,0 %)	19 (15,8 %)	0,053
Postoperative Mortalität	2 (5,0 %)	1 (0,8 %)	0,139
n	40	120	

3.8.2 Postoperative Krankenhausverweildauer

Die postoperative Krankenhausverweildauer betrug bei Patienten mit simultaner Pfortaderresektion (PVR-Gruppe) im Median 19 Tage (IQR: 15-28). Bei Patienten, bei denen eine Standard-Pankreasresektion durchgeführt wurde (SPR-Gruppe), betrug die medi-

ane Krankenhausverweildauer 17 Tage (IQR: 14-22). Hier lässt sich kein signifikanter Unterschied ermitteln (p-Wert = 0,304).

Tab. 24: Postoperative Krankenhausverweildauer

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
Mediane Krankenhausverweildauer (in Tagen)	19	17	0,304
IQR	15-28	14-22	
n	40	120	

3.8.3 Postoperative onkologische Therapie

Eine postoperative adjuvante Chemotherapie wurde bei Patienten der PVR-Gruppe in 82,1 % der Fälle (32 Patienten) durchgeführt. Innerhalb der SPR-Gruppe erhielten 85,7 % der Patienten (96 Patienten) eine postoperative Chemotherapie.

Anhand des ermittelten p-Wertes von 0,454 kann kein Unterschied in der Anwendung einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie zwischen den Gruppen erfasst werden.

Tab. 25: Postoperative adjuvante Chemotherapie

	PVR-Gruppe	SPR-Gruppe	p-Wert
Postoperative adjuvante Chemotherapie	32 (82,1 %)	96 (85,7 %)	0,454
n	39	112	

3.9 Überlebensanalyse

Die Überlebensanalyse wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Die Grafik zeigt die drei unterschiedlichen Überlebensfunktionen der PVR- (blau) und SPR-Gruppe (rot) sowie der Patienten mit Pfortaderresektion und nachgewiesener Pfortaderinfiltration (PVI-Gruppe, grün).

Auf der x-Achse ist dabei das Überleben in Jahren aufgetragen, auf der entsprechenden y-Achse das kumulative Überleben.

Die Grafik veranschaulicht die jeweiligen Unterschiede der Gruppen im Hinblick auf das kumulative Überleben über die postoperativen Jahre 0 bis 20 hinweg.

Zur besseren Übersicht ist eine ausführliche Grafik mit den „Patienten unter Risiko“ beigefügt.

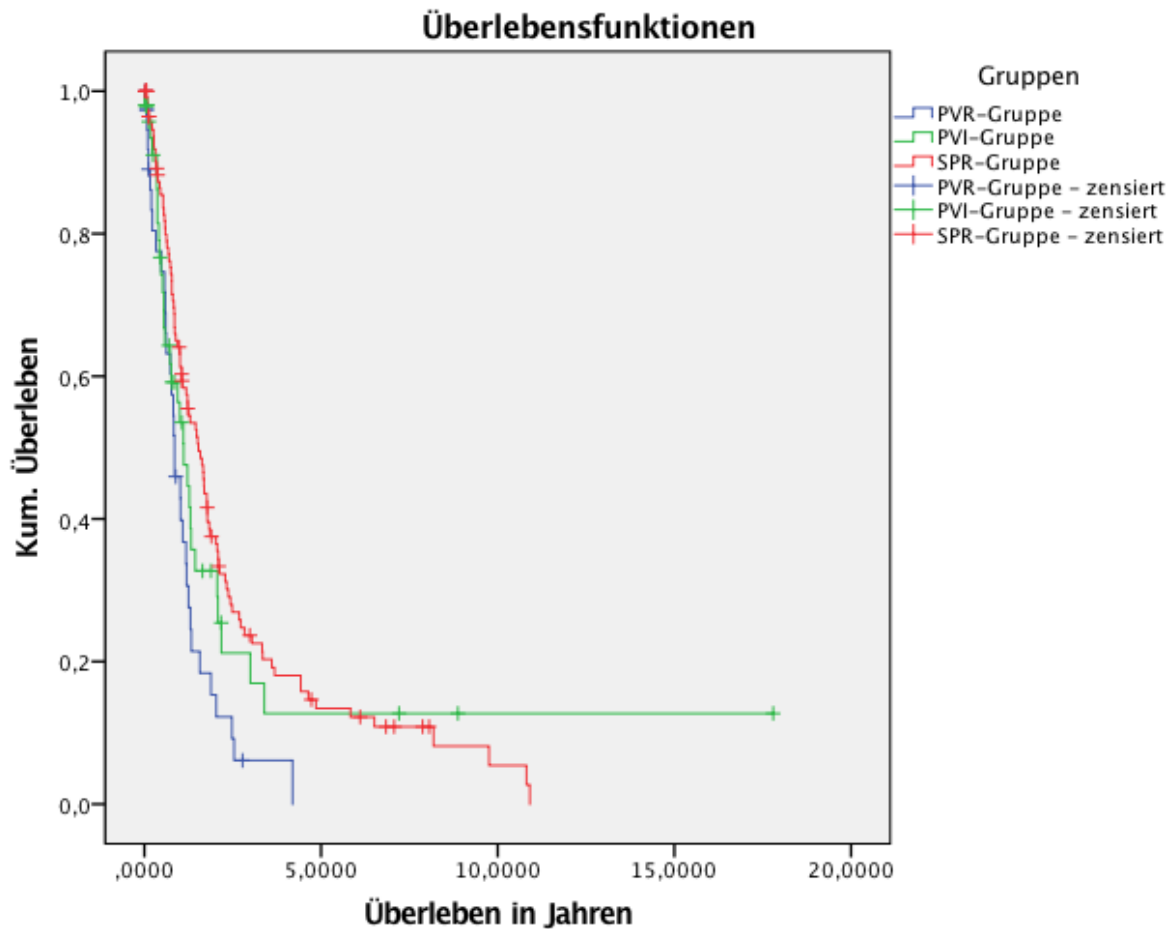


Abb. 2: Überlebensfunktionen.

Bildquelle: Klein, F., Berresheim, F., Felsenstein, M., Malinka, T., Pelzer, U., Denecke, T., Pratschke, J., Bahra, M. (2018). Routine portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *European Journal of Surgical Oncology*, 44(7), 1094-1099.

Tab. 26: Patienten unter Risiko (Number at risk)

Patienten unter Risiko

Jahre	0	1	2,5	5	7,5	10	20	p-Wert
PVR-Gruppe	40	15	3	0	0	0	0	
PVI-Gruppe	50	20	5	3	2	1	0	0,113
SPR-Gruppe	120	68	25	11	6	2	0	0,0011

Die schließende statistische Analyse mittels SPSS und R Core Team zur Ermittlung möglicher Differenzen im Langzeitüberleben zwischen PVR- und SPR-Gruppe sowie PVR-Gruppe und Patienten mit Pfortaderresektion und Tumor-Infiltration (PVI-Gruppe) zeigte teils signifikante Unterschiede auf.

Das ermittelte mediane Überleben der PVR-Gruppe von 311 Tagen (10,2 Monate) ist demnach anhand des p-Wertes von 0,0011 sowie eine Hazard Ratio von 1,98, 95 % Konfidenzintervall: 1,31-2,98, signifikant kürzer im Vergleich zur SPR-Gruppe mit einem medianen Überleben von 558 Tagen (18,4 Monate).

Es konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen PVR-Gruppe (311 Tage) und Patienten mit Pfortaderresektion mit Tumor-Infiltration (407 Tage; 13,4 Monate) nachgewiesen werden (p-Wert = 0,113).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Zwischen März 1989 und Juli 2015 wurde bei 1004 Patienten aufgrund eines diagnostizierten Pankreasadenokarzinoms eine Pankreaskopfresektion oder totale Pankreatektomie durchgeführt. Die Entscheidung einer simultanen Pfortaderresektion wurde dabei entweder bereits präoperativ anhand radiologischer Bildgebung beziehungsweise vor allem intraoperativ anhand des Tastbefundes der Pfortader getroffen. Bei entsprechendem vorliegendem Verdacht wurde unter Berücksichtigung des individuellen Gesamtbehandlungskonzeptes zum Erreichen einer R0-Resektion mit kurativen Behandlungsziel eine zusätzliche Resektion der Pfortader vorgenommen. (30)(107) Im Falle eines intraoperativ suspekten Palpationsbefundes des Gefäßes durch den operierenden Chirurgen oder aber auch bei präoperativ durchgeführter Bildgebung kann allerdings auch eine Verfälschung durch eine vorliegende Inflammation des Gefäßes vorliegen und zu einem positiven Verdacht einer Tumor-Infiltration führen. (108) In diesem Kontext zeigt sich in der abschließenden histologischen Untersuchung je nach angewandter Methode nur bei 51,0 bis zu 93,0 % der Patienten eine tatsächliche Tumor-Infiltration des Gefäßresektates. (63)(64)(69)(109)

Eine bereits im Rahmen des Moduls 23 – Wissenschaftliches Arbeiten durchgeführte Studie zeigte anhand der Analyse der Studienpopulation von n = 90 Patienten mit Pankreasresektion und simultaner Pfortaderresektion, dass das Zusammenspiel aus präoperativer Diagnostik und intraoperativer Tastmethode zur Identifikation einer portalvenösen Tumor-Infiltration einen positiven prädiktiven Wert von lediglich 55,6 % hat. Bei 44,4 % der Patienten wurde eine weiterführende Resektion, ohne das im endgültigen histologischen Befund letztlich eine tatsächliche Tumor-Infiltration nachgewiesen werden konnte, durchgeführt. Fast die Hälfte der Patienten wurden somit einem zusätzlichen Operationsschritt zur Resektion des venösen Gefäßes unterzogen, ohne dass eine histologisch nachweisbare Pfortaderinfiltration durch das Pankreasadenokarzinom vorlag.

Sowohl die präoperative radiologische Untersuchung der Patienten als auch die intraoperative Methodik zur Identifizierung einer Pfortaderinfiltration kann in Hinblick auf die Differenzierung zu einer Inflammation damit nicht als ausreichend valide eingestuft werden.

Inwieweit eine Resektion der Pfortader trotz fehlendem Tumornachweis im venösen Gefäß den weiteren unmittelbar postoperativen und Langzeitverlauf des Patienten beeinflusst, sollte in der vorliegenden Arbeit weiterführend untersucht werden.

Das Konzept der radikalen Pankreatektomie mit radikaler Lymphknotendisektion und routinemäßig durchgeführter Resektion der Pfortader und/oder der V. mesenterica superior wurde erstmalig im Jahre 1973 als „regional pancreatectomy“ in den USA von Fortner et al. beschrieben. (110)

Aktuell ist die Durchführung einer zusätzlichen Resektion der Pfortader in spezialisierten Zentren sicher und ohne erhöhte Mortalität und Morbidität im Vergleich zu Patienten mit Standard-Pankreasresektion und in Bezug auf das Gesamtüberleben durchführbar. (62)(63)(67)

Eine erneute Evaluation eines möglichen Vorteils einer routinemäßigen additiven Pfortaderresektion sollte aufgrund dessen im Rahmen dieser Arbeit mit einer vergrößerten Studienpopulation von $n = 160$ Patienten erfolgen.

Turrini et al. publizierte bereits 2013 eine Studie in welcher Patienten mit falsch positiven Pfortaderresektionen untersucht wurden. Erstmals konnte hier für diese Patienten ein möglicher Überlebensvorteil (42 Monate vs. 22 Monate, $p = 0,02$) nach falsch-positiver Pfortaderresektion im Vergleich zu Patienten mit Standard-Pankreasresektion festgestellt werden. Dabei zeigte sich sowohl ein signifikant erhöhtes medianes Überleben mit 42 Monate vs. 22 Monate ($p = 0,02$) als auch 3-Jahres-Überleben mit 60,0 % zu 31,0 % ($p = 0,03$). (72)

Ein möglicherweise verbesserter unmittelbarer postoperativer und Langzeitverlauf für Patienten mit diagnostiziertem Pankreasadenokarzinom bei additiver Resektion der Pfortader trotz fehlender Tumor-Infiltration wurde somit in der Literatur bereits mehrfach diskutiert.

Grundlage der Fragestellung bildet die durch verschiedenste Studien gezeigte Gegebenheit, dass sich verbleibender Resttumor (R1) als auch Tumorrezidive meist im Bereich der mesentericoportalen Achse befinden. (111)(112)

Ein möglicher Vorteil durch die zusätzlich vorgenommene Resektion der Pfortader könnte somit durch eine erhöhte Rate an R0-Resektionen und damit reduzierten Raten an R1/R2-Resektionen erklärt werden. (113) Das Vorliegen eines mikroskopischen Residualtumors (R1) wurde in verschiedensten Studien als unabhängiger Prädiktor für ein reduziertes Langzeitüberleben beschrieben und in der abschließenden histologischen

Untersuchung je nach angewandten Kriterien / Schnittrand-Definitionen mit bis zu 76,0 % angegeben. (30)(112)(114)(115)

Auch wäre durch die erweiterte Resektion eine mögliche Reduktion der Tumorprogression durch Entfernung der in der Pfortader stattfindenden Inflammation denkbar. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Inflammation in Zusammenhang mit der Progression der Tumorerkrankung steht. (116)(117) Nachweislich ist besonders die Tumorumgebung mit größtenteils inflammatorischen Zellen entscheidend an der Proliferation, Migration und dem Überleben des neoplastischen Prozesses beteiligt. (116) Bei chirurgischer Entfernung inflammatorisch betroffener Gefäße wäre damit ein positiver Effekt auf das Langzeitüberleben denkbar.

Die Reevaluation einer lokoregionalen tumorfreien Resektion ist ebenfalls als erster Schritt im Hinblick auf zahlreiche neue Studien zu prognostisch relevanten Mutationen bei Patienten mit Pankreasadenokarzinom notwendig. (113)

Kim et al. konnten nachweisen, dass sich in nach heutigen histologischen Standards tumorfreien Resektionsrändern (R0), bei 37 von 70 Patienten (53,0 %) eine prognostisch relevante k-Ras-Mutation befand. Dieser Befund war mit einem signifikant reduzierten medianen Langzeitüberleben (15 vs. 55 Monate, $p = 0.0008$) der Patienten verbunden. (118) Andere Studien unterstützen diese These. (119)

Hinsichtlich dieser Ergebnisse wäre ebenfalls eine Reduktion von lokoregionalen Tumorrezidiven sowie Verbesserung des Langzeitüberlebens durch weiterführende Resektionen von betroffenen Arealen mit k-Ras Mutationen denkbar. Dieser Ansatz wäre ebenfalls im Hinblick auf eine additive Resektion der Pfortader übertragbar.

In unserer Studie wurden 40 Patienten mit zusätzlich durchgeführter Pfortaderresektion und im anschließenden histologischen Bericht fehlender Infiltration der Pfortader (PVR-Gruppe), im Rahmen eines individuellen Matchings im Verhältnis 1:3, mit 120 Patienten mit Standard-Pankreasresektion (SPR-Gruppe) gematcht. Diese bildeten die Kontrollgruppe.

Die zu untersuchenden Studienpopulation $n = 40$ Patienten (PVR-Gruppe) ist mit der zugeteilten Matchgruppe $n = 120$ Patienten (SPR-Gruppe) im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Lymphknotenstatus (N), Residualtumor (R) sowie Operationsart und Zeitpunkt der Operation vergleichbar. Hier liegen somit keine signifikanten Unterschiede vor.

Die durchgeführten Analysen zeigten zudem keinen signifikanten Unterschied bezüglich präoperativer Laborparameter (Bilirubin, GGT und Lipase) sowie präoperativ erhobener

Tumormarker (CEA, CA 19-9). Auch konnten keine statistisch signifikanten Differenzen bezüglich des Stadiums des Primärtumors (T-Stadium) und im Vorliegen von Fernmetastasen (M-Stadium) gemäß TNM-Klassifikation sowie in der Länge des Krankenhausaufenthaltes erfasst werden.

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte hingegen bei der medianen Operationszeit von 414 Minuten (IQR: 355-483) bei den Patienten der PVR-Gruppe im Vergleich zu 355 Minuten (310-408) in der SPR-Gruppe aufgezeigt werden ($p < 0,001$).

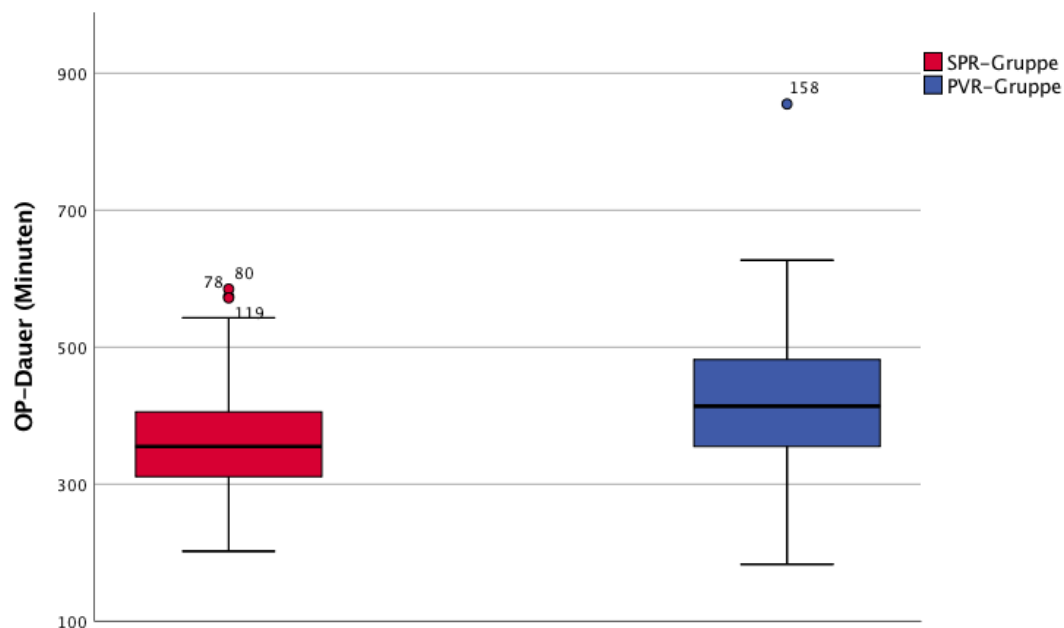


Abb. 3: Boxplot zur Darstellung der Operationszeit.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die Länge der Operationszeit mit erhöhten Raten an perioperativen Komplikationen und Infektionen (Wundinfektionen, Sepsis, Infektionen der Harnwege und/oder Pneumonie) sowie einer verlängerten Krankenhausaufweildauer einhergeht. (120)(121)

Hartwig et. al konnte in ihrer Studie „Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome“ zeigen, dass eine Operationszeit über mehr als 300 Minuten bei Eingriffen am Pankreas ein unabhängiger Risikofaktor für postoperative intraabdominelle Komplikationen darstellt. (51) Die signifikant längere Operationszeit bei der Durchführung einer simultanen Pfortaderresektion (PVR-Gruppe) kann somit ebenfalls auf die Entwicklung intraabdomineller Komplikationen hinweisen.

Die in unserer Studie erfassten postoperativen Komplikationen (Clavien-Dindo \geq III), welche sich im Vergleich zu Patienten mit Standard-Pankreasresektion (SPR-Gruppe) signifikant erhöht zeigten ($p = 0,039$), können daher möglicherweise unter anderem im Zusammenhang mit der verlängerten Operationszeit interpretiert werden.

Im Hinblick auf die erfassten Parameter zur Beschreibung der Morbidität und Mortalität der Studienpopulation konnten keine signifikanten Differenzen in der postoperativen Mortalität der Patienten sowie dem postoperativen Auftreten von POPF, PPH und BDA-Insuffizienzen aufgezeigt werden. Auch zeigte sich bei der Anzahl der durchzuführenden Reoperationen kein signifikanter Unterschied.

Wie oben bereits erwähnt konnte jedoch mit einem p-Wert von 0,039 eine signifikant erhöhte generelle postoperative Komplikationsrate innerhalb der PVR-Gruppe im Vergleich zur SPR-Gruppe (37,5 % vs. 20,8 %) erfasst werden.

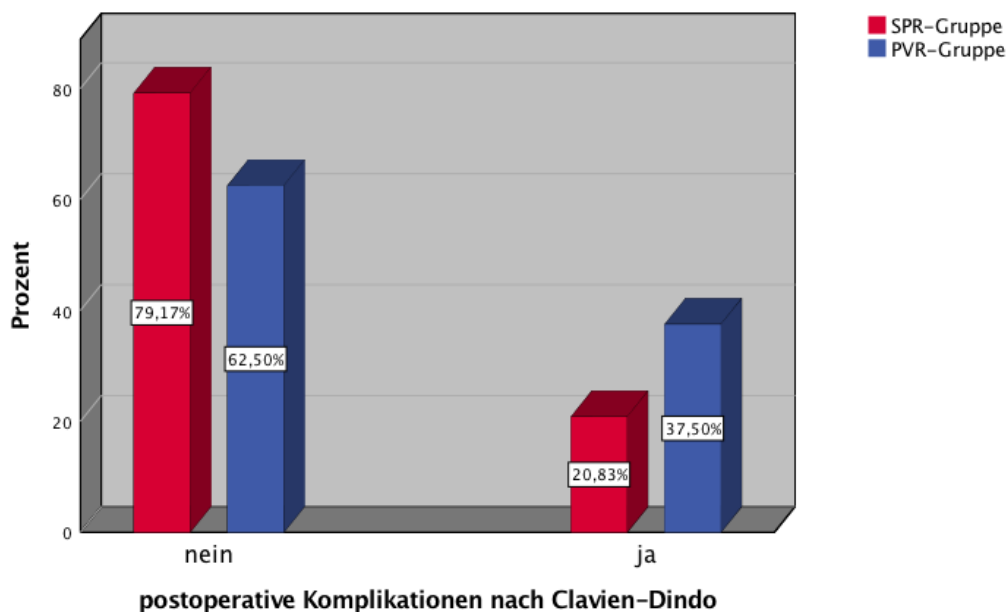


Abb. 4: Postoperative Komplikationen nach Clavien Dindo \geq III.

Das Fehlen postoperativer Komplikationen nach Pankreatikoduodenektomie konnte dabei als protektiver Faktor in Bezug auf das Überleben in den ersten 6 Monaten nach Operation identifiziert werden. (122) Postoperative Komplikationen führen zudem zu einer längeren postoperativen Krankenhausverweildauer mit Substanzverlust der Patienten und erhöhter Mortalität. (123) Dadurch ist oftmals ein erst späterer Beginn der

adjuvanten Chemotherapie möglich, da zunächst die Ausheilung etwaiger Komplikationen und das Erreichen eines gewissen ECOG Performance-Status zur Durchführung weiterer Therapien notwendig ist. Zahlreiche Studien führten somit auf, dass postoperative Komplikationen im Zusammenhang mit einer verspäteten Durchführung einer postoperativ adjuvanten Chemotherapie stehen sowie deren Unmöglichkeit diese zu beenden oder zu beginnen. (124) In der CONKO-001 Studie konnte gezeigt werden, dass eine fehlende Durchführung der angeratenen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin nach Resektion aufgrund der deutlich früheren Progression der Erkrankung mit einem signifikant reduzierten medianen krankheitsfreien Überleben (6,7 Monate vs. 13,4 Monate, $p < 0,001$) einhergeht. Auch das Gesamtüberleben ist signifikant kürzer (20,2 Monate vs. 22,8 Monate, $p = 0,01$). (34) Aktuelle Studien zeigen zudem ein deutlich verbessertes Überleben bei Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit mFOLFIRINOX im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie, sodass sich der Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten ohne adjuvanter Chemotherapie weiter forcieren dürfte. (36)

Gemäß der AWMF S3-Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit exokrinem Pankreasadenokarzinomen sollte eine adjuvante Chemotherapie innerhalb der ersten 6 Wochen nach der Pankreasresektion begonnen werden. (10) Eine aktuelle Studie aus 2014 legt den Beginn einer adjuvanten Chemotherapie in den ersten 12 Wochen nach primärer Resektion nahe. Hierbei konnte keine Differenz im Langzeitverlauf von Patienten mit verspätetem Start der adjuvanten Chemotherapie nach 12 Wochen erfasst werden. Als entscheidender prognostischer Faktor konnte auch hier die vollständige Durchführung aller Zyklen nachgewiesen werden. (125)

Unsere retrospektive Datenerfassung zeigte, dass in der PVR-Gruppe bei 32 Patienten (82,1 %, $n = 39$ Patienten) eine postoperative adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Innerhalb der SPR-Gruppe waren es 96 Patienten (85,7 %, $n = 112$ Patienten). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,454$). Inwiefern die onkologische postoperative Therapie abgebrochen oder verspätet begonnen wurde, konnte im Rahmen dieser Studie nicht evaluiert werden.

Trotz der sich kontinuierlich weiterentwickelten chirurgischen Möglichkeiten und verbesserten Operationstechniken ist die Pfortaderresektion eine immer noch hoch komplexe und anspruchsvolle Operation mit zahlreichen möglichen Komplikationen. Dazu zählen unter anderem intraoperative Risiken wie Blutungen während der Mobilisation sowie postoperative Komplikationen wie PPH, POPF, intraabdominale Abszesse,

Wundinfektionen und Magenentleerungsstörungen (delayed gastric emptying). (67) Die perioperative Morbidität wird mit bis zu 40,0 % beschrieben. (126)

Als zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung postoperativer Komplikationen im Rahmen einer additiven Pfortaderresektion kann zudem die Durchführung einer totalen Pankreatektomie gewertet werden. (127) Die totale Pankreatektomie (TP) wurde erstmalig 1943 beschrieben und ist bei ausgeprägten Befunden im Pankreas sowie multilokulären Tumoren mit dem Ziel einer kurativen Resektion indiziert. (10)(128)(60) Im Rahmen der Behandlung eines Pankreasadenokarzinoms ist die totale Pankreatektomie oftmals mit der simultanen Splenektomie kombiniert. (60)(106)

Eine alleinige totale Pankreatektomie kann heutzutage sicher und ohne signifikante Differenzen im Hinblick auf die postoperative Mortalität und Morbidität im Vergleich zur partiellen Pankreatektomie durchgeführt werden. (61)(129)

Wird die totale Pankreatektomie aber mit einer Splenektomie und in Kombination mit einer additiven Resektion der Pfortader durchgeführt, kann dies jedoch zu weitreichenden Störungen des venösen Abflusses des Gastrointestinaltraktes führen.

Aufgrund der Unterbrechung der V. splenica von der portomesenterischen Achse wird die V. gastrica sinistra zum venösen Abflussweg für Milz und Magen. Bei mangelndem Abfluss kann es zu akuter oder chronischer venöser Ischämie kommen. Dies kann im Falle einer akuten Ischämie eine subtotale oder totale Resektion des Magens erforderlich machen oder bei chronischer Ischämie eine spätere Resektion des Magens oder Magenentleerungsstörungen mit sich bringen. Folglich kann die benannte Problematik zu entscheidenden Auswirkungen auf die perioperative Morbidität und Lebensqualität der Patienten führen. (127)(130)

Eine Kombination dieser beider Verfahren sollte deshalb nur in ausgewählten Fällen erfolgen oder alternativ eine milzerhaltende totale Pankreatektomie durchgeführt werden. (113)

Zudem ist eine Splenektomie mit einem anschließend erhöhten Risiko für schwere Infektionen vor allem bei Patienten mit Tumorerkrankungen assoziiert. (131) Dies ist gerade bei der unmittelbar postoperativen Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie durch zusätzliche Schwächung der körpereigenen Abwehr von enormer Bedeutung.

In unserer Studie wurde sowohl in der PVR- als auch in der SPR-Gruppe bei 37,5 % der Patienten eine totale Pankreatektomie anstatt einer Pankreaskopfresektion durchgeführt.

Bei 13 Patienten (86,6 %) der PVR-Gruppe, bei denen eine totale Pankreatektomie durchgeführt wurde, war zudem eine additive Splenektomie erforderlich. In der SPR-Gruppe wurde bei 27 Patienten (60,0 %) mit totaler Pankreatektomie eine additive Splenektomie durchgeführt.

Dies entspricht 32,5 % der Patienten der PVR-Gruppe beziehungsweise 22,5 % der Patienten der SPR-Gruppe. Diese Differenz zeigte sich statistisch signifikant (p -Wert = 0,028). In den übrigen Fällen wurde die totale Pankreatektomie milzerhaltend durchgeführt.

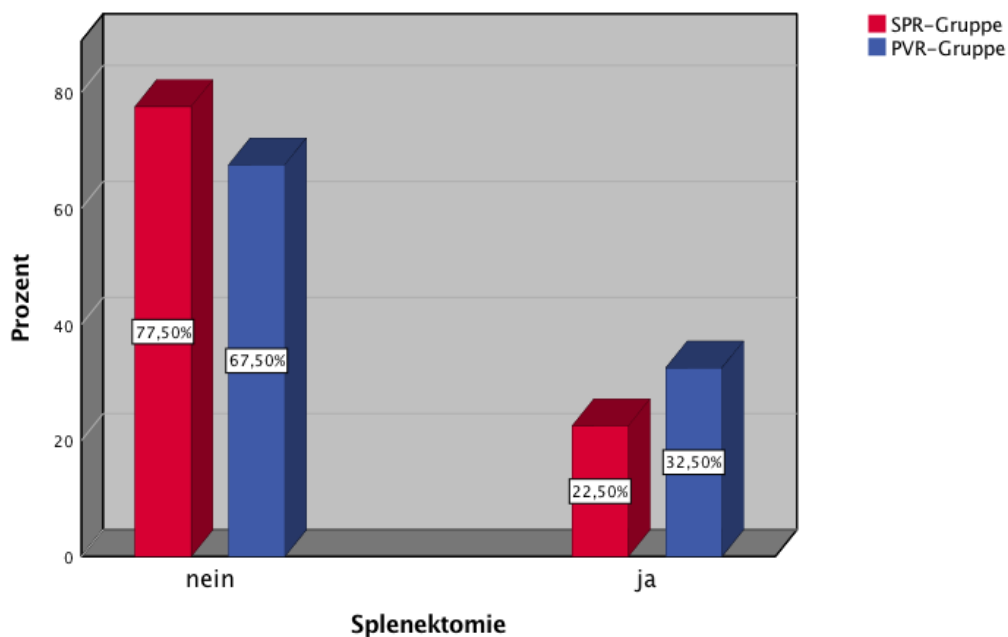


Abb. 5: Additiv durchgeführte Splenektomie.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wäre eine Beeinflussung der Ergebnisse bezüglich des postoperativen Outcomes und des Langzeitüberlebens der PVR-Gruppe als negativer Prädiktor denkbar.

Die ebenfalls erfassten simultan durchgeführten Leberresektionen ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Studiengruppen (p -Wert = 0,635). Von einem negativen Effekt auf das Outcome der beiden zu untersuchenden Gruppen ist somit nicht auszugehen. Die anschließenden Überlebensanalysen unserer retrospektiven Studie zeigten insgesamt keinen Vorteil für Patienten mit additiver Pfortaderresektion. Das mediane Gesamtüberleben war in der PVR-Gruppe mit 311 Tagen signifikant

kürzer als in der SPR-Gruppe mit 558 Tagen (p-Wert = 0,0011, Hazard Ratio: 1,98, 95 % Konfidenzintervall: 1,31-2,98).

Interessanterweise konnte in unserer Studie jedoch ein kürzeres Überleben der PVR-Gruppe mit 311 Tagen im Vergleich zu Patienten mit Pfortaderresektion und Tumor-Infiltration (PVI-Gruppe) mit einem medianen Überleben von 407 Tagen aufgezeigt werden. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht (p-Wert = 0,113).

Dieses Ergebnis kann sich möglicherweise aufgrund des stattgefundenen Selektionsbias sowie unserer relativ kleinen untersuchten Studienpopulation ergeben haben. (113)

Studien, welche den Effekt einer additiven routinemäßigen Pfortaderresektion bei Patienten mit einem „falsch positiven“ Verdacht einer Tumor-Infiltration im Vergleich zu Patienten mit Tumor-Infiltration des Gefäßes untersucht haben, zeigen hierzu kontroverse Ergebnisse auf.

Han et al. zeigte innerhalb seiner Analysen ein verbessertes Langzeitüberleben bei Patienten mit Pfortaderresektion bei bestehender Inflammation des Gefäßes im Vergleich zu Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Pfortaderinfiltration. (70) Yekebas et al. und Tseng et al. hingegen fanden hierbei keinen Effekt auf das Gesamtüberleben der jeweiligen Studienpopulation. (63)(132)

Unser Ergebnis kann in diesem Rahmen möglicherweise als Hinweis auf die Rolle inflammatorischer Prozesse im Verlauf einer Tumorerkrankung verstanden werden. (113) Dieser Effekt wurde schon mehrfach in der Literatur beschrieben. (116) Der Prozess der Inflammation erleichtert dabei den Eintritt der Tumorzellen in das vaskuläre System sowie die epitheliale-mesenchymale Transition (EMT) und unterstützt somit die Progression des neoplastischen Prozesses. (133)

Auf der Grundlage der Ergebnisse unserer hier durchgeführten Studie ist eine additive Pfortaderresektion im Rahmen der Standardtherapie zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu empfehlen.

Zahlreiche Verbesserungen im Bereich der präoperativen Bildgebung im Rahmen des Stagings bieten uns heutzutage die Möglichkeit genauer Analysen im Hinblick auf die Lokalisation des Tumors und seiner Beziehung zu umliegenden Gefäßen und anderen Strukturen. (134) Eine besondere Bedeutung nimmt dabei seit einigen Jahren das Multislice-Spiral-CT ein, welches aufgrund der erhöhten Anzahl von Bildern die Erfassung der gesamten Tumorausdehnung in allen Raumebenen ermöglicht sowie die bessere

Abgrenzung gegenüber parenchymalen und vaskulären Strukturen und damit die Entscheidung möglicher primärer Behandlungsansätze unterstützt. (135)(136) Auch wurde in der Literatur eine Genauigkeit von bis zu 93,0 % zur Identifizierung einer Tumorinfiltration der Pfortader im Rahmen präoperativ durchgeführter 3D Ultrasonographie beschrieben. (64)(109) Eine Erhöhung der Spezifität und Sensitivität der präoperativen Diagnostik kann somit ein möglicher Ansatzpunkt darstellen, um geringere Raten an falsch positiven Pfortaderresektionen zu erzielen.

Insgesamt ist die Erkrankung des Pankreasadenokarzinoms als systemische Erkrankung zu sehen, die trotz verbesserter chirurgischer Möglichkeiten mit einer weiter reduzierten Prognose einhergeht. Aufgrund dessen haben in den letzten Jahren neoadjuvante Therapien eine immer wichtigere Rolle in der Behandlung des Pankreasadenokarzinoms eingenommen und wurden als wesentlicher Behandlungspfeiler etabliert.

Dabei zeigte sich bei Patienten mit lokal ausgedehnten Tumorbefunden (LAPC) ein günstiges Überleben, welches in erster Linie durch die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion bedingt ist. Eine Metaanalyse konnte nachweisen, dass sich dieses anschließend nicht von dem Langzeitüberleben von Patienten mit primär resektablen Tumoren unterscheidet. (137)

Ein positiver Effekt konnte auch auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit borderline resektablen Befunden nach chirurgischer Resektion nachgewiesen werden und zeigt die Wichtigkeit einer ganzheitlichen, interdisziplinären Therapie bei systemischen Erkrankungen auf. Die neoadjuvante Therapie ermöglicht dabei bei Ansprechen des Pankreasadenokarzinoms eine erhöhte Rate an R0-Resektionen. Gerade im Hinblick auf das Erzielen einer möglichen Resektion in sano ist die neoadjuvante Therapie demnach als ein entscheidender Therapiepfeiler zu werten. (138)

Zudem ist durch die Möglichkeit einer neoadjuvanten Therapie eine Selektion der Patienten für weitere Therapieschritte möglich. Patienten mit borderline resektablen Pankreasadenokarzinomen, welche auf eine neoadjuvante Therapie kein Ansprechen zeigen, kann somit möglicherweise die schwerwiegende Operation mit dem Risiko vieler Komplikationen erspart bleiben. (139)

Patienten bei denen im Hinblick auf eine kurative chirurgische Behandlung grenzwertige Befunde oder in der präoperativen Bildgebung eine unklare Pfortaderinfiltration vorliegt, stellen bei den heutigen Therapieoptionen also ideale Kandidaten für eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender kurativer Resektion dar. (113) Die Entscheidung nach einer nachfolgenden chirurgischen Resektion sollte dann auch im Zu-

sammenspiel mit weiteren Selektionskriterien erfolgen, um eine erhöhte Rate an Resektionen in sano (R0) zu erreichen und das Gesamtüberleben nach der Resektion zu verbessern. (140)(141)

Anhand der aktuellen Definition des NCCN für die Resektabilität von Pankreasadenokarzinome gelten Tumore mit solidem Tumorkontakt der A. mesenterica superior $\leq 180^\circ$ als borderline resektabel beziehungsweise als nicht resektabel bei solidem Tumorkontakt mit der A. mesenterica superior $> 180^\circ$. (31) Bedingt durch die nicht hundertprozentige Genauigkeit bildgebender Diagnostik im Rahmen des präoperativen Stagings ist die genaue Feststellung der Resektabilität jedoch im Hinblick auf die Tumor-Infiltration entscheidender Gefäße nicht immer eindeutig möglich. Intraoperativ werden somit immer wieder Entscheidungen zur Resektionen der Pfortader oder weiterer infiltrierter Strukturen zum Erreichen einer radikalen kurativen Resektion bei Pankreasadenokarzinom nötig.

Tumorgewebe im Rahmen von R1-Resektionen bleibt dann meist im Bereich der mesentericoportalen Achse bestehen und bildet somit den limitierenden Faktor beim Erzielen einer Resektion in sano. (112) Die benannte Region ist bei Standard-Pankreasresektionen jedoch meist erst nach der Resektion des Pankreas einsehbar und führt folglich zu einem R1-/R2-Status, der mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Hierbei könnte das Konzept der „A. mesenterica superior first approach“ (SMA-first approach) ebenfalls eine Alternative zur Verbesserung des unmittelbar postoperativen und Langzeitverlaufes bei Patienten mit Pankreasadenokarzinom darstellen. (113)(142) Dabei geht es in erster Linie um die primäre Exploration der Region um die A. mesenterica superior vor der eigentlichen Tumorsektion zur frühzeitigen Evaluation der Resektabilität. (142)

Der „A. mesenterica superior first approach“ bei Pankreatikoduodenektomie ist im Vergleich zu einer Standard-Pankreasresektion mit einem verbesserten perioperativen Verlauf in Bezug auf das Auftreten von intraoperativen Blutverlusten, Transfusionen, POPF sowie Magenentleerungsstörungen (delayed gastric emptying) assoziiert. Auch konnte eine reduzierte Rate an Lokalrezidiven und Metastasen gefunden werden. (143)

Weitere multizentrische Studien mit großer Kohorte, zur erneuten Unterstützung der Ergebnisse sowie eine Analyse genauer Auswahlkriterien für den bestmöglichen unmittelbar postoperativen und Langzeitverlauf etwaiger operativer Methoden, scheint hier ebenfalls lohnenswert.

Trotz des wesentlichen Ziels, die Raten an erfolgreichen kurativen Resektionen zu erhöhen, um die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs zu reduzieren, scheint die Verbesserung der Vorsorge und frühe Tumorerkennung der Hauptpfeiler einer effektiven Therapie des Pankreasadenokarzinoms zu sein. (144) Auch, wenn in zahlreichen Studien belegt wurde, dass eine kurative Resektion entscheidend für das Langzeitüberleben ist, ist bei 80,0 bis 85,0 % der Patienten eine chirurgische Resektion durch bereits vorliegende Metastasen oder lokal ausgedehnte Tumorbefunde nicht mehr möglich. (30)(145) Nicht nur die Verbesserung der neoadjuvanten und chirurgischen Möglichkeiten sondern eine allumfassende Verbesserung der Therapie und Vorsorge für Patienten mit Pankreasadenokarzinomen sollte somit das zukunftsstragende Ziel werden.

4.2 Vergleich zu anderen Arbeiten

Studien zu der hier aufgeführten Fragestellung sind noch immer selten und konzentrieren sich in den meisten Fällen auf die Resektion der Pfortader bei Patienten mit Pankreasadenokarzinom und vorliegender Infiltration des Gefäßes. Eine genaue Analyse der Effekte einer Resektion des venösen Gefäßes bei Patienten mit fehlender Tumorerkennung sind nur in einzelnen Fällen zu finden. Hierbei sind die Ergebnisse der Literatur kontrovers.

Schon 2004 untersuchte Tseng et al. in einem publizierten Paper das mediane Überleben zwischen Patienten mit Standard-Pankreasresektion im Vergleich zu einer Studienpopulation mit additiver venöser Resektion bei diagnostiziertem Pankreasadenokarzinom. Hier zeigte sich bei einer Studienpopulation von 291 Patienten kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Langzeitüberleben bei Patienten mit Standard-Pankreasresektion (n = 181 Patienten) im Vergleich zu Patienten mit additiver venöser Resektion (n = 110 Patienten) mit 26,5 Monaten vs. 23,4 Monaten (p = 0,177). Bei 62 der Patienten mit venöser Resektion wurde ein histologischer Befund beschrieben. Dabei wiesen 38 der Patienten eine Infiltration des venösen Gefäßes auf, bei 24 konnte hingegen nur eine Inflammation nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich laut der Studie keine Differenz im medianen Überleben zwischen Patienten mit und ohne Infiltration des Gefäßes nach Resektion (19,83 Monate vs. 19,67 Monate, p = 0,66). (132)

Yekebas et al. zeigte in einer durchgeführten Studie mit 482 Patienten mit diagnostiziertem Pankreasadenokarzinom auf, dass eine Infiltration der Pfortader in multivariaten Analysen keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat (p = 0,569). In der Studie wurde bei 100 Patienten (21,0 %) eine zusätzliche vaskuläre Resektion der Pfortader/V.

mesenterica superior durchgeführt. 77 Patienten wiesen in der endgültigen histologischen Befundung dann eine tatsächliche Tumor-Infiltration auf, 23 Patienten hingegen eine Inflammation des Gefäßes. Das mediane Überleben von Patienten mit Infiltration der Pfortader (n = 77 Patienten) betrug laut Yekebas et al. 15 Monate und von Patienten mit venöser Resektion und Inflammation 23 Monate ($p = 0,449$). Patienten ohne Tumor-Infiltration der Pfortader mit oder ohne venöse Resektion zeigten ein medianes Überleben von 16 Monaten. Die Differenz zu Patienten mit venöser Tumor-Infiltration zeigte sich als nicht signifikant ($p = 0,856$). (63)

Im Jahr 2012 wurde von Han et al. eine Studie zur Resektion der Pfortader/V. mesenterica superior publiziert. In dieser konnte gezeigt werden, dass Patienten mit zusätzlicher venöser Resektion und gleichzeitiger Infiltration im Vergleich zu Patienten ohne histologisch nachgewiesene Infiltration ein signifikant geringeres medianes Überleben aufzeigten (9 Monate vs. 14 Monate, $p < 0,05$). (70)

In einer im Jahr 2012 von Banz et al. veröffentlichten Studie zeigte sich dahingegen kein Unterschied im medianen Langzeitüberleben zwischen Patienten mit Standardresektion im Vergleich zu der Studienpopulation mit additiver Pfortaderresektion (14,8 Monate vs. 14,5 Monate, $p = 0,411$). Jedoch zeigte sich eine signifikant erhöhte Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach der primären Operation bei Patienten mit additiver Pfortaderresektion (13,7 % vs. 5,1 %, $p = 0,021$). Weitergehend zeigte sich keine signifikante Differenz im Überleben von Patienten mit Resektion der Pfortader ohne Infiltration im Vergleich zu Patienten mit histologischer Tumor-Infiltration ($p = 0,390$). (146)

Turrini et al. publizierte 2013 die oben bereits beschriebene Studie, welche die Grundlage unserer Studienhypothese bildete. (72)

Tab. 27: Auswahl an Studien zur additiven venösen Resektion mit/ohne Tumor-Infiltration des Gefäßes vs. Standardpankreasresektion.

Autor	Jahr	n	Additive venöse Resektion		Standard-resektion	p-Wert
Tseng et al.	2004	291	n = 110 23,4 Monate		n = 181 26,5 Monate	0,177
			Infiltration	n = 38 19,83 Monate		0,66
			Keine Infiltration	n = 24 19,67 Monate		
Yekebas et al.	2008	482	Infiltration	n = 77 15 Monate	n = 382 16 Monate	0,856
			Keine Infiltration	n = 23 23 Monate		
Han et al.	2012	60	Infiltration	n = 15 9 Monate	n = 41	< 0,05
			Keine Infiltration	n = 4 14 Monate		
Banz et al.	2012	326	n = 51 14,5 Monate		n = 275 14,8 Monate	0,411
Turrini et al.	2013	53	Infiltration	n = 15	n = 19 22 Monate	0,02
			Keine Infiltration	n = 19 42 Monate		

Die hier aufgeführten Studien zeigen kontroverse Ergebnisse.

Im Hinblick auf die im Rahmen unserer Studie durchgeführte Analyse des positiven prädiktiven Wertes der präoperativen und intraoperativen Methoden zur Sicherung einer möglichen Infiltration der Pfortader konnten in den aufgeführten Studien analoge Ergebnisse gefunden werden. Unser Ergebnis von 55,6 % kann durch die Studien von Tseng et al. mit 61,3 %, Yekebas et al. mit 77,0 %, Han et al. mit 79,0 % sowie Turrini et al. mit einem positiven prädiktiven Wert von 44,1 % durch ähnliche Tendenzen gestützt werden. (63)(70)(72)(132)

Auch hier zeigen sich letztlich unbefriedigende Ergebnisse bezüglich der präoperativen und intraoperativen Möglichkeiten zur Identifikation einer Infiltration möglicher Gefäße. In unserer Studie konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen PVR-Gruppe (311 Tage; 10,2 Monate) und Patienten mit Pfortaderresektion mit Tumorinfiltration (407 Tage; 13,4 Monate) nachgewiesen werden (p -Wert = 0,113). Diese Tendenzen zeigten sich ebenfalls in den oben aufgeführten Studien von Tseng et al. und Yekebas et al. (63)(132) In der von Han et al. durchgeführten Studie konnte jedoch ein signifikant besseres Überleben gezeigt werden, welches sich auch trotz fehlender Signifikanzen bei den anderen Studien zeigte. (70) Unsere Ergebnisse sind in diesem Kontext somit möglicherweise auf die bereits oben beschriebene Rolle eines inflammatorischen Prozesses bei der Tumorprogression oder aufgrund der vergleichsweise kleinen Studienpopulation zurückzuführen.

Zudem konnte unsere Studie ein signifikant kürzeres medianes Überleben der PVR-Gruppe mit 311 Tagen im Vergleich zur SPR-Gruppe mit einem medianen Überleben von 558 Tagen nachweisen ($p = 0,0011$). Eine ähnliche Tendenz zeigt die Studie von Tseng et al. auf. (132) Gegensätzliche Ergebnisse zeigen jedoch die Arbeiten von Turrini et al. und Yekebas et al. auf. (63)(72)

Die andere hier aufgeführte Studie zeigt lediglich kein signifikant verbessertes Überleben bei Patienten mit Standard-Pankreasresektion im Vergleich zu Patienten mit zusätzlicher venöser Resektion auf. (146)

Eine mögliche Abweichung der Ergebnisse kann sich auch durch die in den meisten Studien gemeinsame Analyse von Resektionen der Pfortader/V. mesenterica superior ergeben haben. Inwiefern hier eine Differenzierung der venösen Resektionen im Hinblick auf die postoperative Morbidität und Mortalität sowie das mediane Langzeitüberleben einen Unterschied der Ergebnisse mit sich bringen würde, kann nicht überblickt werden.

Abschließend zeigt auch hier die Analyse ähnlicher Studien zum möglichen Vorteil einer additiven Resektion große Lücken auf. Eine venöse Resektion im Rahmen einer erweiterten Tumorresektion zur Erzielung eines R0-Status zeigt sich auch anhand dieser Studien als gerechtfertigt. Die Bewertung routinemäßig durchgeführter additiver venöser Resektionen im Rahmen von Pankreasresektionen kann jedoch nicht abschließend erfolgen und erfordert weitere prospektive Studien.

4.3 Mögliche Schwächen der Arbeit

Die Schwächen der hier vorliegenden Arbeit ergeben sich in erster Linie aus dem retrospektiven Charakter der Studie.

Hierbei ist ein Selektionsbias der Daten nicht auszuschließen. Die Auswahl der zu untersuchenden Patienten erfolgte aus einer prospektiv geführten Datenbank nach verschiedenen oben genannten Auswahlkriterien. Trotz sorgfältigem individuellen Matchings ist die Auswahl der Kontrollgruppe (SPR-Gruppe) ein Grundstein einer möglichen Verzerrung. Die Auswahl beeinflusst stark die Ergebnisse und kann somit, aufgrund der nicht zufälligen Auswahl, das Ergebnis möglicherweise verfälscht haben.

Ein weiterer Kritikpunkt der vorliegenden Studie kann die geringe Fallzahl darstellen.

Die PVR-Gruppe besteht in unserer Studie nur aus 40 Patienten. Eine Erhöhung der Fallzahl in Rahmen einer multizentrisch-retrospektiven Auswertung oder prospektiv-randomisierten Studie zur Reduktion möglicher Störfaktoren und Reevaluation der Ergebnisse wäre wünschenswert, erscheint aber anhand unserer Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt.

Zudem erfolgte die Erfassung der Daten der PVR-Gruppe von Patienten mit Pfortaderresektionen, welche zwischen den Jahren 1989 bis 2015 in der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurden. Die Daten der Matchgruppe stammen von Patienten, deren Behandlungszeitraum zwischen 1994 bis 2017 lag. Innerhalb dieser Jahrzehnte kam es zu zahlreichen medizinischen Neuerungen im Hinblick auf die Therapie des Pankreasadenokarzinoms. Neben der Verbesserung chirurgischer Möglichkeiten und Eingriffe durch Studien und technische Neuerungen rückten im Laufe der Jahre auch verbesserte onkologische, wie neoadjuvante und/oder adjuvante Chemotherapien immer mehr in den Fokus als Standards in der Behandlung des Pankreasadenokarzinoms.

Patienten, welche vor Jahren als Kandidaten für eine erweiterte Resektion mit Pfortaderresektion galten, sind heutzutage immer häufiger ideale Patienten für die Durchfüh-

nung neoadjuvanter Chemotherapien zur Reduktion der Tumorlast und zur Einschätzung des Therapieansprechens.

Auch die Analyse weiterer biologischer Mutationen, welche zur Entstehung und Therapie des Tumors beitragen, erhalten immer mehr Bedeutung in der heutigen Medizin und bilden den Anfang einer personalisierten Medizin. Inwiefern diese bei der Auswahl der optimalen Therapie eines Patienten mit Pankreasadenokarzinom, auch im Hinblick auf die optimale Auswahl für chirurgische Möglichkeiten, unterstützend wirken können, wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Weitere Studien zur Identifikation möglicher negativer und positiver Prädiktoren für den unmittelbaren postoperativen und Langzeitverlauf von Patienten nach Pfortaderresektionen zur Identifikation von Subgruppen, welche von erweiterten Resektionen zur Erzielung eines R0-Status profitieren, wären somit wünschenswert.

Als weitere mögliche Fehlerquelle der vorliegenden Arbeit ist zudem die Erfassung der Patientendaten zu nennen.

Insbesondere die histologischen Befunde waren mitunter nicht eindeutig und unvollständig, sodass eine Erhebung des gesamten Tumorstadiums nach TNM-Klassifikation nicht in allen Fällen möglich war.

Aufgrund dessen erfolgte eine Übersetzung des histologischen Berichtes in die heute gültige TNM-Klassifikation. Dies geschah in Absprache mit dem Institut für Pathologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, um die Richtigkeit der zu erfassenden Daten zu gewährleisten.

Zusätzlich wurde eine Änderung der TNM-Klassifikation für das Pankreasadenokarzinom im Jahr 1998 durch das AJCC vorgenommen. Eine Anpassung der entsprechenden Stadien in den Jahren 1989 bis 1998 war somit notwendig und stellt im Rahmen der möglichen Schwächen der Arbeit eine potentielle Fehlerquelle dar.

Eine spezifische Angabe zu einer möglichen Infiltration der Pfortader war ebenfalls in einigen Fällen nicht zu erheben. Da die Pfortader jedoch nach Angaben der betreuenden Chirurgen oftmals die einzige resezierte Vene bei Pankreasresektionen darstellt, ist die Annahme einer histologisch gesicherten Pfortaderresektion bei Angabe einer Hämgiosis carcinomatosa oder eines V1-Stadiums im Rahmen der TNM-Klassifikation vertretbar und auf diese Fragestellung anwendbar. Eine mögliche Verzerrung der Daten ist jedoch aufgrund dessen möglich.

Trotz der hier angegebenen Schwächen der Studie zeigen sich die hier aufgeführten zu vergleichenden Gruppen bezüglich der prognostischen Risikofaktoren identisch, sodass ein Vergleich im Rahmen dieses retrospektiven Studiendesigns berechtigt ist.

Zur abschließenden Bewertung der Fragestellung nach einer routinemäßig durchführbaren additiven Pfortaderresektion bei Patienten mit diagnostiziertem Pankreasadenokarzinom sind weitere multizentrische, prospektive Studien mit größeren Populationen notwendig und wünschenswert.

4.4 Schlussfolgerung und Relevanz

Das Pankreasadenokarzinom ist die dritthäufigste Krebstodesursache in Deutschland und weist eine steigende Inzidenz auf. (1) In den meisten Fällen geht die Diagnose eines Pankreasadenokarzinoms mit einer infausten Prognose einher. (3)

Die chirurgische Intervention im Rahmen einer kurativen radikalen Resektion des befallenen Gewebes stellt auch heute noch die einzige kurative Therapieoption dar. (29)(30) Ein R0-Status kann teilweise jedoch nur in 24,0 % erzielt werden. Die meisten Resektionen sind R1- oder R2-Resektionen, was als negativer prognostischer Parameter für den weiteren Behandlungsverlauf gilt. (112)(114)(115) Die Ausweitung der Operation bei Infiltration der Pfortader zur Erzielung eines R0-Status ist somit die logische Konsequenz zur Reduktion des lokalen Tumorbefalls beziehungsweise Erreichung einer radikal-chirurgischen Therapie.

Eine standardmäßige Resektion der Pfortader unabhängig von einer vermuteten Tumor-Infiltration kann auf der Grundlage unserer Ergebnisse jedoch nicht empfohlen werden.

Inwiefern die Resektion der Pfortader als Teil der Behandlung bei der Therapie eines Pankreasadenokarzinoms eine Rolle in der Primär- oder auch Sekundärtherapie spielen sollte, kann anhand dieser und der zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Arbeiten nicht abschließend bewertet werden. Im Rahmen der Durchführung weiterer multizentrischer prospektiv-randomisierter Studien wäre auch die Untersuchung weiterer Subpopulationen und Risikogruppen wünschenswert, um Patienten für eine mögliche Pfortaderresektion im Rahmen individueller und vor allem interdisziplinärer Behandlungskonzepte zu identifizieren, um personalisiert bestmögliche postoperative Kurz- und Langzeitverläufe zu garantieren. Auch die Analyse alternativer Methoden zur Verbesserung der neoadjuvanten und chirurgischen Möglichkeiten im Rahmen der kurativen The-

rapie des Pankreasadenokarzinoms stehen noch aus, um dem Ziel der bestmöglichen Versorgung erkrankter Patienten nachzukommen.

5 Literaturverzeichnis

1. The Global Cancer Observatory (GCO). Cancer today - Population fact sheets - Germany [Internet]. Global Cancer Observatory (GCO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). 2019 [zitiert 15. Mai 2019]. Verfügbar unter: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf>
2. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), Herausgeber. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [Internet]. 11. Aufl. [zitiert 17. März 2018]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30.
4. Aaltonen LA, Hamilton SR. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. (World Health Organization classification of tumours; Bd. 48).
5. Gullo L, Tomassetti P, Migliori M, Casadei R, Marrano D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis? *Pancreas.* März 2001;22(2):210–3.
6. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JDI, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB.* 2008;10(5):371–6.
7. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, Kinoshita T. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas.* März 2004;28(2):160–5.
8. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, Ruiz L, Jariod M, Costafreda S, Coll S, Alguacil J, Corominas JM, Solà R, Salas A, Real FX. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* Juni 2005;7(5):189–97.

9. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* Juni 2004;2(6):510–7.
10. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom [Internet]. 2013 [zitiert 25. März 2018]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-010OLI_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013-verlaengert.pdf
11. Nazli O, Bozdag AD, Tansug T, Kir R, Kaymak E. The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology.* Dezember 2000;47(36):1750–2.
12. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* April 2007;33(3):266–70.
13. Kim J-E, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol.* Februar 2004;19(2):182–6.
14. Homma T, Tsuchiya R. The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 and elastase-1 or ultrasonography. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol.* 1991;9:119–24.
15. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, Castagnini A, Di Francesco V, Frulloni L, Bovo P, Vaona B, Angelini G, Vantini I, Cavallini G, Pederzoli P. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci.* Juli 1999;44(7):1303–11.
16. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA.* 24. Mai 1995;273(20):1605–9.

17. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 22. August 2001;286(8):921–9.
18. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 20. Mai 1993;328(20):1433–7.
19. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhaye M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP, European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. März 2004;2(3):252–61.
20. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJA, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 1. April 2004;64(7):2634–8.
21. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker SV, Kelley NC, Hamilton SR. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. Oktober 1993;34(10):1394–6.
22. Korsse SE, Harinck F, van Lier MGF, Biermann K, Offerhaus GJA, Krak N, Looman CWN, van Veelen W, Kuipers EJ, Wagner A, Dekker E, Mathus-Vliegen EMH, Fockens P, van Leerdam ME, Bruno MJ. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet*. Januar 2013;50(1):59–64.
23. Distler M, Aust D, Weitz J, Pilarsky C, Grützmann R. Precursor lesions for sporadic pancreatic cancer: PanIN, IPMN, and MCN. *BioMed Res Int*. 2014;2014.
24. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Maitra A, Offerhaus GJA, Shimizu M, Yonezawa S.

An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. August 2004;28(8):977–87.

25. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S, International Association of Pancreatology. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2006;6(1–2):17–32.
26. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, Salvia R, Shimizu Y, Tada M, Wolfgang CL. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. Oktober 2017;17(5):738–53.
27. Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, Hahn SA, Panzer S, Zahurak M, Goodman SN, Sohn TA, Hruban RH, Yeo CJ, Kern SE. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res*. 1. Mai 1997;57(9):1731–4.
28. Oshima M, Okano K, Muraki S, Haba R, Maeba T, Suzuki Y, Yachida S. Immunohistochemically detected expression of 3 major genes (CDKN2A/p16, TP53, and SMAD4/DPC4) strongly predicts survival in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. August 2013;258(2):336–46.
29. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, Funakoshi A, Wakasugi H, Asano T, Hishinuma S, Ogata Y, Sunamura M, Yamaguchi K, Tanaka M, Takao S, Aikou T, Hirata K, Maguchi H, Aiura K, Aoki T, Kakita A, Sasaki M, Ozaki M, Matsusue S, Higashide S, Noda H, Ikeda S, Maetani S, Yoshida S, Japan Pancreatic Cancer Study Group. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today*. 2008;38(11):1021–8.
30. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. Mai 2004;91(5):586–94.

31. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, Benson AB, Binder E, Cardin DB, Cha C, Chiorean EG, Chung V, Czito B, Dillhoff M, Dotan E, Ferrone CR, Hardacre J, Hawkins WG, Herman J, Ko AH, Komanduri S, Koong A, LoConte N, Lowy AM, Moravek C, Nakakura EK, O'Reilly EM, Obando J, Reddy S, Scaife C, Thayer S, Weekes CD, Wolff RA, Wolpin BM, Burns J, Darlow S. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2017;15(8):1028–61.
32. National Cancer Institute. Cancer of the Pancreas (Invasive) - Stage Distribution (%) 2008-2014, Case Counts and Percentages [Internet]. NIH - National Cancer Institute Surveillance, Epidemiologie, and End Results Program. [zitiert 26. Februar 2019]. Verfügbar unter: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/browse_csr.php?sectionSEL=22&pageSEL=sect_22_table.08
33. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein W-O, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 17. Januar 2007;297(3):267–77.
34. 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*. 9. Oktober 2013;310(14):1473–81.
35. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi 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, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer. 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 Lond Engl.* 11 2017;389(10073):1011–24.
36. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, Choné L, Francois E, Artru 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-L, Juzyna B, Gourgou S, O’Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet J-B, Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 20 2018;379(25):2395–406.
 37. Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* März 2010;7(3):163–72.
 38. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, El-Rayes BF, Wang-Gillam A, Lacy J, Hosein PJ, Moorcraft SY, Conroy T, Hohla F, Allen P, Taieb J, Hong TS, Shridhar R, Chau I, van Eijck CH, Koerkamp BG. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* Juni 2016;17(6):801–10.
 39. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, Jiang W, Yeap BY, Drapek LC, Blaszkowsky LS, Kwak EL, Allen JN, Clark JW, Faris JE, Zhu AX, Goyal L, Lillemoe KD, DeLaney TF, Fernández-Del Castillo C, Ferrone CR, Hong TS. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1. Juli 2018;4(7):963–9.
 40. Glimelius B, Hoffman K, Sjødén PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, Linné T, Svensson C. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* August 1996;7(6):593–600.
 41. Sohal DPS, Mangu PB, Laheru D. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract.* 2017;13(4):261–4.

42. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul J-L, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet J-B, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M, Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 12. Mai 2011;364(19):1817–25.
43. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 31. Oktober 2013;369(18):1691–703.
44. Kausch W. Die Resektion des mittleren Duodenum. Eine typische Operation. *Vorl Mitt Zentralbl Chir*. 1909;39:1350.
45. Kausch W. Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Zur Klin Chir*. 1912;78:439–86.
46. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg*. Oktober 1935;102(4):763–79.
47. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*. Juni 1978;146(6):959–62.
48. Diener MK, Knaebel H-P, Heukaufers C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg*. Februar 2007;245(2):187–200.
49. van Berge Henegouwen MI, van Gulik TM, DeWit LT, Allema JH, Rauws EA, Obertop H, Gouma DJ. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg*. Oktober 1997;185(4):373–9.
50. Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P. Pylorus-sparende Pankreaskopfresektion. *Chir*. 1. Dezember 2008;79(12):1107–14.

51. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Hassenpflug M, Strobel O, Büchler MW, Werner J. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg.* Juli 2009;250(1):81–7.
52. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg.* Mai 1993;217(5):430–5; discussion 435-438.
53. Weitz J, Koch M, Kleeff J, Müller MW, Schmidt J, Friess H, Büchler MW. Operation nach Kausch-Whipple. *Chir.* 1. November 2004;75(11):1113–9.
54. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* Dezember 2003;7(8):946–52.
55. Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, Zehetner J, Müller MW, Friess H, Büchler MW. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg.* April 2007;245(4):573–82.
56. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, Weitz J. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* Dezember 2011;254(6):882–93.
57. Gagandeep S, Artinyan A, Jabbour N, Mateo R, Matsuoka L, Sher L, Genyk Y, Selby R. Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: the modified Appleby operation. *Am J Surg.* September 2006;192(3):330–5.
58. 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.* Oktober 2011;34(5):1058–64.
59. Andreou A, Glanemann M, Guckelberger O, Denecke T, Grieser C, Podrabsky P, Neuhaus P. Pankreaslinksresektion mit Splenektomie und Resektion des Truncus coeliacus bei einem Pankreaskorpuskarzinom mit Infiltration des Truncus coeliacus. *Med Klin.* 1. April 2010;105(4):227–31.

60. Heidt DG, Burant C, Simeone DM. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* Februar 2007;11(2):209–16.
61. Müller MW, Friess H, Kleeff J, Dahmen R, Wagner M, Hinz U, Breisch-Girbig D, Ceyhan GO, Büchler MW. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg.* Dezember 2007;246(6):966–75.
62. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, Cleary KR, Lowy AM, Fenoglio CJ, Pisters PW, Evans DB. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg.* Mai 1998;85(5):611–7.
63. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, Schurr PG, Liebl L, Thielges S, Gawad KA, Schneider C, Izbicki JR. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg.* Februar 2008;247(2):300–9.
64. Buchs NC, Chilcott M, Poletti P-A, Buhler LH, Morel P. Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol.* 21. Februar 2010;16(7):818–31.
65. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, El-Naggar AK, Fenoglio CJ, Lee JE, Evans DB. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg.* Februar 1996;223(2):154–62.
66. Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, Fujii T. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg.* Juni 2006;30(6):976–84.
67. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* Oktober 2006;10(8):1106–15.

68. Carrère N, Sauvanet A, Goere D, Kianmanesh R, Vullierme M-P, Couvelard A, Ruszniewski P, Belghiti J. Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. *World J Surg.* August 2006;30(8):1526–35.
69. Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, Kodera Y, Yamada S, Sugimoto H, Nomoto S, Nakamura S, Morita S, Takeda S. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg.* Januar 2012;255(1):103–8.
70. Han S-S, Park S-J, Kim SH, Cho SY, Kim Y-K, Kim TH, Lee S, Woo SM, Lee WJ, Hong EK. Clinical significance of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatoduodenectomy for pancreatic head cancer. *Pancreas.* Januar 2012;41(1):102–6.
71. Fukuda S, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Nakano H, Audet M, Jaeck D. Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg Chic Ill 1960.* Februar 2007;142(2):172–9.
72. Turrini O, Ewald J, Barbier L, Mokart D, Blache JL, Delperro JR. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg.* April 2013;257(4):726–30.
73. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Wex C, Lobeck H, Hintze R. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* Dezember 1999;230(6):808–19.
74. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, Seehofer D. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* Mai 2012;19(5):1602–8.
75. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP. Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg.* 2002;19(2):138–46.
76. Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D. Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. *Arch Surg.* August 1992;127(8):945–50.

77. Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg.* 2001;18(6):453–8.
78. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* Mai 1992;111(5):518–26.
79. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* August 2004;240(2):205–13.
80. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj 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.* August 2009;250(2):187–96.
81. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, Obertop H. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg.* Dezember 2000;232(6):786–95.
82. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M, International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* Juli 2005;138(1):8–13.
83. 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, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M, International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). 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.

84. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. Dezember 2004;8(8):951–9.
85. Muscari F, Suc B, Kirzin S, Hay J-M, Fourtanier G, Fingerhut A, Sastre B, Chipponi J, Fagniez P-L, Radovanovic A, French Associations for Surgical Research. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. *Surgery*. Mai 2006;139(5):591–8.
86. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey J-N, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, DeMatteo RP, Büchler MW, Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. Mai 2011;149(5):680–8.
87. de Castro SMM, Kuhlmann KFD, Busch ORC, van Delden OM, Laméris JS, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence and management of biliary leakage after hepaticojejunostomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. November 2005;9(8):1163–73.
88. Mischinger H-J, Werkgartner G, Kornprat P, Marsoner K, Wagner D, Cerwenka H, Bacher H. Komplikationen in der Pankreaschirurgie. *Wien Klin Mag*. 1. Juni 2018;21(3):98–107.
89. Rumstadt B, Schwab M, Korth P, Samman M, Trede M. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. Februar 1998;227(2):236–41.
90. 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*. Juli 2007;142(1):20–5.
91. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet*. November 1979;5(6):957–71.

92. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 15. Oktober 1987;47(20):5501–3.
93. Safi F, Schlosser W, Kolb G, Beger HG. Diagnostic value of CA 19-9 in patients with pancreatic cancer and nonspecific gastrointestinal symptoms. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* April 1997;1(2):106–12.
94. Moore TL, Kupchik HZ, Marcon N, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Am J Dig Dis.* Januar 1971;16(1):1–7.
95. Labor Berlin. Leistungsverzeichnis - Klinische Chemie [Internet]. Labor Berlin - Kompetenz von Charité und Vivantes. 2017 [zitiert 1. Mai 2018]. Verfügbar unter: www.laborberlin.com
96. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Oktober 1968;61(2):748–55.
97. Strasberg SM, Gao F, Sanford D, Linehan DC, Hawkins WG, Fields R, Carpenter DH, Brunt EM, Phillips C. Jaundice: an important, poorly recognized risk factor for diminished survival in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas. *HPB.* Februar 2014;16(2):150–6.
98. Lowe ME. Structure and function of pancreatic lipase and colipase. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:141–58.
99. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol.* April 2006;59(4):340–4.
100. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci.* August 2001;38(4):263–355.
101. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System:

- report from the National Cancer Database. *Cancer*. 15. August 2007;110(4):738–44.
102. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7. ed. American Joint Committee on Cancer, Herausgeber. New York: Springer; 2010.
 103. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Softw*. 2015;67(1).
 104. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. 1. Aufl. New York: Springer-Verlag; 2000. (Statistics of Biology and Health).
 105. National Institutes of Health (NIH). *Samples of Formatted References for Authors of Journal Articles* [Internet]. NIH - U.S. National Library of Medicine. [zitiert 8. März 2019]. Verfügbar unter: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
 106. Kulu Y, Schmied BM, Werner J, Muselli P, Büchler MW, Schmidt J. Total pancreatectomy for pancreatic cancer: indications and operative technique. *HPB*. September 2009;11(6):469–75.
 107. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg*. September 1996;224(3):342–9.
 108. Böttger TC, Boddin J, Düber C, Heintz A, Küchle R, Junginger T. Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma-what is necessary? *Oncology*. April 1998;55(2):122–9.
 109. Kobayashi A, Yamaguchi T, Ishihara T, Ohshima T, Ohno I, Seza K, Shirai Y, Sudo K, Nakagawa A, Tadenuma H, Nakamura K, Saisho H. Assessment of portal vein invasion in pancreatic cancer by fusion 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. März 2005;24(3):363–9.
 110. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery*. Februar 1973;73(2):307–20.

111. Gnerlich JL, Luka SR, Deshpande AD, Dubray BJ, Weir JS, Carpenter DH, Brunt EM, Strasberg SM, Hawkins WG, Linehan DC. Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg Chic Ill* 1960. August 2012;147(8):753–60.
112. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. Juni 2008;15(6):1651–60.
113. Klein F, Berresheim F, Felsenstein M, Malinka T, Pelzer U, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. Routine portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2018;44(7):1094–9.
114. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. Juni 2009;35(6):600–4.
115. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, Büchler MW, Werner J. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg*. August 2011;254(2):311–9.
116. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 19. Dezember 2002;420(6917):860–7.
117. Bunt SK, Sinha P, Clements VK, Leips J, Ostrand-Rosenberg S. Inflammation induces myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1. Januar 2006;176(1):284–90.
118. Kim J, Reber HA, Dry SM, Elashoff D, Chen SL, Umetani N, Kitago M, Hines OJ, Kazanjian KK, Hiramatsu S, Bilchik AJ, Yong S, Shoup M, Hoon DSB. Unfavourable prognosis associated with K-ras gene mutation in pancreatic cancer surgical margins. *Gut*. November 2006;55(11):1598–605.
119. Turrini O, Gilabert M, Ewald J, Moutardier V, Delperio J-R, Iovanna J-L. Resectable pancreatic head adenocarcinoma: Is R0 resection an illusion? Genetic eval-

- uation of venous resection margin affirmed unrecognized disease. *J Visc Surg*. Oktober 2017;154(5):329–33.
120. Daley BJ, Cecil W, Clarke PC, Cofer JB, Guillamondegui OD. How slow is too slow? Correlation of operative time to complications: an analysis from the Tennessee Surgical Quality Collaborative. *J Am Coll Surg*. April 2015;220(4):550–8.
 121. Procter LD, Davenport DL, Bernard AC, Zwischenberger JB. General surgical operative duration is associated with increased risk-adjusted infectious complication rates and length of hospital stay. *J Am Coll Surg*. Januar 2010;210(1):60-65.e1-2.
 122. Weber CE, Bock EA, Hurtuk MG, Abood GJ, Pickleman J, Shoup M, Aranha GV. Clinical and pathologic features influencing survival in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. Februar 2014;18(2):340–7.
 123. Čečka F, Jon B, Čermáková E, Šubrt Z, Ferko A. Impact of postoperative complications on clinical and economic consequences in pancreatic surgery. *Ann Surg Treat Res*. Januar 2016;90(1):21–8.
 124. Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, Ko CY, Bentrem DJ. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. August 2014;260(2):372–7.
 125. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, Rawcliffe CL, Bassi C, Stocken DD, Cunningham D, O'Reilly D, Goldstein D, Robinson BA, Karapetis C, Scarfe A, Lacaine F, Sand J, Izbicki JR, Mayerle J, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Lind PA, Middleton MR, Anthony A, Sumpter K, Carter R, Büchler MW. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Februar 2014;32(6):504–12.
 126. Ball CG, Dixon E, Vollmer CM, Howard TJ. The view from 10,000 procedures: technical tips and wisdom from master pancreatic surgeons to avoid hemorrhage during pancreaticoduodenectomy. *BMC Surg*. 25. November 2015;15:122.

127. Hackert T, Weitz J, Büchler MW. Reinsertion of the gastric coronary vein to avoid venous gastric congestion in pancreatic surgery. *HPB*. April 2015;17(4):368–70.
128. Rockey EW. Total pancreatectomy for carcinoma: case report. *Ann Surg*. Oktober 1943;118(4):603–11.
129. Nathan H, Wolfgang CL, Edil BH, Choti MA, Herman JM, Schulick RD, Cameron JL, Pawlik TM. Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective. *J Surg Oncol*. 1. Februar 2009;99(2):87–92.
130. Hackert T, Schneider L, Büchler MW. Current State of Vascular Resections in Pancreatic Cancer Surgery. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015.
131. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med*. März 2006;119(3):276.e1-7.
132. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PWT, Vauthey J-N, Abdalla EK, Gomez HF, Sun CC, Crane CH, Wolff RA, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg*. 1. Dezember 2004;8(8):935–50.
133. Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, Maitra A, Bailey JM, McAllister F, Reichert M, Beatty GL, Rustgi AK, Vonderheide RH, Leach SD, Stanger BZ. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell*. 20. Januar 2012;148(1–2):349–61.
134. Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Ginès MA, Real MI, Gilabert R, Quintó L, Trilla A, Feu F, Montanyà X, Fernández-Cruz L, Navarro S. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol*. März 2004;99(3):492–501.

135. Lall CG, Howard TJ, Skandarajah A, DeWitt JM, Aisen AM, Sandrasegaran K. New concepts in staging and treatment of locally advanced pancreatic head cancer. *AJR Am J Roentgenol*. November 2007;189(5):1044–50.
136. Catalano C, Laghi A, Fraioli F, Pediconi F, Napoli A, Danti M, Reitano I, Passariello R. Pancreatic carcinoma: the role of high-resolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of resectability. *Eur Radiol*. Januar 2003;13(1):149–56.
137. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 20. April 2010;7(4):e1000267.
138. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, Sabbatino F, Santos DD, Allen JN, Blaszkowsky LS, Clark JW, Faris JE, Goyal L, Kwak EL, Murphy JE, Ting DT, Wo JY, Zhu AX, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández-del Castillo C. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. Januar 2015;261(1):12–7.
139. 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*. März 2011;18(3):619–27.
140. Chun YS, Milestone BN, Watson JC, Cohen SJ, Burtness B, Engstrom PF, Haluszka O, Tokar JL, Hall MJ, Denlinger CS, Astsaturov I, Hoffman JP. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. November 2010;17(11):2832–8.
141. Katz MHG, Pisters PWT, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, Vauthey JN, Abdalla EK, Crane CH, Wolff RA, Varadhachary GR, Hwang RF. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. Mai 2008;206(5):833–48.
142. Sanjay P, Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA. „Artery-first“ approaches to pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. August 2012;99(8):1027–35.

143. Negoi I, Hostiuc S, Runcanu A, Negoi RI, Beuran M. Superior mesenteric artery first approach versus standard pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT*. April 2017;16(2):127–38.
144. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Ann Surg*. Januar 2013;257(1):17–26.
145. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet Lond Engl*. 27. März 2004;363(9414):1049–57.
146. Banz VM, Croagh D, Coldham C, Tanière P, Buckels J, Isaac J, Mayer D, Muiesan P, Bramhall S, Mirza DF. Factors influencing outcome in patients undergoing portal vein resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. Januar 2012;38(1):72–9.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Finja Paulina Augusta Berresheim, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Der prognostische Wert einer routinemäßigen simultanen Pfortaderresektion bei Pankreasresektionen zur Therapie des Pankreasadenokarzinoms“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum Unterschrift

7 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Finja Paulina Augusta Berresheim hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Klein, F., Berresheim, F., Felsenstein, M., Malinka, T., Pelzer, U., Dencke, T., Pratschke, J., Bahra, M. (2018). Routine portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *European Journal of Surgical Oncology*, 44(7), 1094-1099.

Beitrag im Einzelnen: Erhebung und Aufbereitung der Daten, komplette Durchführung der statistischen Auswertung mit entsprechender Darstellung, in gemeinsamer Zusammenarbeit Entwicklung des Designs der Studie sowie gemeinsame Analyse und Interpretation der gewonnenen Daten, Unterstützung bei der finalen Version des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

8 Lebenslauf

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

9 Publikationsliste

Klein, F., Berresheim, F., Felsenstein, M., Malinka, T., Pelzer, U., Denecke, T., Pratschke, J., Bahra, M. (2018). Routine portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma shows no benefit in overall survival. *European Journal of Surgical Oncology*, 44(7), 1094-1099.

10 Danksagung

Mein Dank gilt in besonderer Weise Herrn Dr. med. Fritz Klein für die Überlassung des Themas sowie geduldige, umfassende und vor allem konstruktive und freundliche Betreuung meiner Doktorarbeit an der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum. Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Marcus Bahra als Bereichsleiter der Pankreato-Biliären Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte/Campus Virchow-Klinikum für die Überlassung des Themas sowie Unterstützung meiner Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Dr. Grittner aus dem Institut für Biometrie der Charité - Universitätsmedizin für die ausführliche und ausdauernde Unterstützung bei jeglichen statistischen Fragen und Problemen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Freund bedanken, die mich stets in jeglicher Weise gefördert und in meinen Zielen bestärkt und begleitet haben.