

**Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik I**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. C. T. Germer**



**Venöse Gefäßresektionen bei Whipple-Operationen**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Julia Schützler

aus Scheeßel-Westeresch

Würzburg, November 2017

Referent: Prof. Dr. med. Ingo Klein

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Kredel

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2019

Die Promovendin ist Ärztin.

*Für meinen Opa*

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	3
1.1	Historisches und Fragestellung .....	3
1.2	Indikationen für eine Whipple-Operation .....	4
1.3	Whipple-Operation .....	6
1.4	Gefäßresektion und -rekonstruktion .....	8
2	Patienten und Methoden .....	11
2.1	Patienten .....	11
2.2	Methoden .....	11
2.2.1	Datenerhebung .....	11
2.2.2	Gruppeneinteilung .....	17
2.2.3	Dokumentation und Statistik .....	19
3	Ergebnisse .....	20
3.1	Gruppeneinteilung .....	20
3.2	Gruppe „Maligne Befunde“ und Kontrollgruppe .....	21
3.2.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	22
3.2.2	Klinische Präsentation der Patienten .....	22
3.2.3	Vorerkrankungen der Patienten .....	23
3.2.4	Operation .....	24
3.2.5	Pathologie .....	26
3.2.6	Postoperative Daten .....	32
3.2.7	Neoadjuvante und adjuvante Therapien .....	36
3.2.8	Nachuntersuchungen mittels CT .....	36
3.2.9	Rezidiv- und Überlebensdaten .....	38
3.3	Gruppe „Benigne Befunde“ .....	41
3.4	Gruppe „Andere“ .....	42
4	Diskussion .....	43
4.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	43
4.2	Klinische Präsentation der Patienten .....	44
4.3	Vorerkrankungen der Patienten .....	44

4.4	Operation .....	45
4.5	Pathologie .....	47
4.6	Postoperative Daten.....	48
4.7	Adjuvante Therapien .....	50
4.8	Nachuntersuchung mittels CT .....	51
4.9	Rezidiv- und Überlebensraten.....	52
4.10	Schlussfolgerung .....	54
5	Zusammenfassung.....	55
	Abbildungsverzeichnis.....	56
	Abkürzungsverzeichnis .....	57
	Literaturverzeichnis .....	58

# 1 Einleitung

## 1.1 Historisches und Fragestellung

*„Allen Oldfather Whipple is a name that will be forever eponymously associated with pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer.“<sup>2</sup>*

Im Jahre 1945 veränderte die Publikation des amerikanischen Chirurgen Allen O. Whipple die Pankreaschirurgie grundlegend.<sup>2</sup> Er hatte 1940 zum ersten Mal eine einzeitige Pankreatoduodenektomie durchgeführt.<sup>3</sup> Bis zu diesem Zeitpunkt wurden aufgrund der Komplikationen nur zweizeitige Operationen durchgeführt, um Blutungen aufgrund des präoperativen Ikterus zu verhindern. In einer ersten Operation wurde der Galleabfluss sichergestellt und nach einiger Zeit der Stabilisierung die eigentliche Tumorentfernung durchgeführt.<sup>2</sup>

Die Patientin bei Whipples erster einzeitiger Operation hatte keinen Ikterus. Bei seinen nachfolgenden Operationen behandelte er seine Patienten präoperativ mit Vitamin K, welches zu dieser Zeit kommerziell erhältlich geworden war, um Blutungen zu verhindern.<sup>2</sup>

Whipple sah die Vorteile in diesem einzeitigen Vorgehen in der Vermeidung einer zweiten Narkose und intraabdominellen Adhäsionen, die während der zweiten Operation Probleme bereiten könnten.<sup>2, 3</sup>

Seitdem ist die Whipple-Operation eine Standardprozedur in der Pankreaschirurgie, die im Laufe der Zeit modifiziert wurde.

Durch den technischen Fortschritt und die immer größer werdende chirurgische Erfahrung wurden die Möglichkeiten einer Resektion stetig erweitert, sodass heutzutage in bis zu 45 % der Fälle tumorös infiltrierte Blutgefäße mitreseziert werden.<sup>4</sup> Dabei ist bis dato unklar, ob dieses Verfahren die Morbiditäts- und Mortalitätsraten perioperativ oder langfristig beeinflusst und ob eine Resektion infiltrierter Blutgefäße langfristig das onkologische Outcome verbessert. Diese Fragestellung soll in der vorliegenden Arbeit, für die im Universitätsklinikum Würzburg durchgeführten Operationen der letzten 10 Jahre, untersucht werden.

## 1.2 Indikationen für eine Whipple-Operation

Die häufigste Indikation für eine Whipple-Operation ist das periampulläre Adenokarzinom (in 65 bis 68 % der Fälle), welches in verschiedenen Lokalisationen zu finden ist: Pankreasgang (40 - 43 %), Ampulla Vateri (11 %), distaler Gallengang (10 %) und Duodenum (4 %).<sup>5, 6</sup>

Weitere Indikationen für eine Pankreaskopfresektion sind unter anderem eine chronische Pankreatitis, neuroendokrine Tumore, Adenome und gastrointestinale Tumore.<sup>5, 6</sup> Die periampullären Adenokarzinome sind in der Folge kurz dargestellt:

### Adenokarzinom des Pankreas (einschließlich Ampulla Vateri)

Pankreasmalignome (von denen 95 % Adenokarzinome sind) stehen bei Männern und auch Frauen in Deutschland an vierter Stelle der krebisbedingten Todesursachen und sind der dritthäufigste Tumor des Gastrointestinaltrakts.<sup>7</sup> Weniger als fünf Prozent dieser Malignome treten in der Ampulla Vateri auf.<sup>8</sup>

Die Inzidenzrate (jeweils pro 100.000 Einwohner) für Pankreasmalignome lag in Deutschland 2010 laut Robert-Koch-Institut bei 13,8 Erkrankungen für Männer und bei 10,0 Erkrankungen bei Frauen.<sup>9</sup>

Die einzig kurative Therapieoption eines Pankreasmalignoms besteht in einer Operation mit vollständiger Resektion (R0) des Tumors. Zum Diagnosezeitpunkt sind jedoch lediglich 15-20 % der Tumoren resektabel (UICC-Stadien I und II).<sup>10, 11</sup> Im Falle eines Tumors im Pankreaskopf und -hals (60-70 % der Fälle) ist eine Whipple-Operation indiziert. Bei Befall des Pankreasschwanzes ist eine Tumorentfernung mittels Pankreaslinksresektion indiziert.<sup>10</sup>

Durch eine adjuvante Chemotherapie (z. B. mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil), kann das durchschnittliche Überleben der Patienten signifikant verlängert werden.<sup>7, 10, 12</sup> Deshalb wird diese für alle R0-resezierten Patienten in der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom empfohlen, sofern keine Kontraindikationen bestehen (z. B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Infektion etc.).<sup>7</sup> Auch R1-resezierte sollten laut dieser Leitlinie eine additive Chemotherapie erhalten.<sup>7</sup>

Im Falle eines nicht-resektablen Tumors aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Tumorstadiums (40 % der Patienten; UICC-Stadium III) wird eine Chemotherapie empfohlen. Dabei sind neoadjuvante Therapiekonzepte, auch unter Einbeziehung der Radiotherapie, Gegenstand aktueller Studien.<sup>7, 10, 13, 14</sup> Patienten mit einem metastasierten Tumorstadium (45 % der Patienten; UICC-Stadium IV) erhalten eine palliative Chemotherapie.<sup>7, 10, 11</sup> Das mediane Überleben für operierte Patienten wird mit 18 bis 23,6 Monaten angegeben.<sup>5, 12, 15, 16</sup> Für das Überleben der Patienten mit einem Adenokarzinom der Ampulla vateri finden sich Angaben mit deutlich längeren Zeitintervallen, etwa 42 bis 44 Monate.<sup>5, 6</sup> Das mediane Überleben für Patienten in einer palliativen Situation (lokal fortgeschrittene und metastasierte Tumorstadien) beträgt etwa 6,2 bis 11,1 Monaten.<sup>17-19</sup>

#### Adenokarzinom des distalen Gallengangs

Karzinome des Gallengangs machen etwa drei Prozent aller gastrointestinalen Tumore aus.<sup>20, 21</sup> Ihre Inzidenz wird für die westliche Welt mit 1-2 Krankheitsfällen pro 100.000 Einwohner angegeben.<sup>22</sup> Etwa 27 % dieser Gallengangskarzinome befinden sich im distalen Gallengang.<sup>23</sup> Die einzig kurative Therapieoption ist die Resektion.<sup>21</sup> Bis zu 90 % der distalen Gallengangskarzinome sind bei Diagnosestellung resektabel.<sup>20</sup> Dies ist in der früheren klinischen Manifestation, im Sinne eines Ikterus begründet. Dennoch liegt das mediane Überleben bei resezierten Patienten lediglich zwischen 20 und 27 Monaten.<sup>5, 6, 20, 23, 24</sup> Bei nicht resezierbaren Tumoren wird das durchschnittliche Überleben der Patienten mit 11 Monaten angegeben.<sup>24</sup> Bis dato existieren keine standardisierten Chemotherapieprotokolle. Sowohl adjuvante als auch palliative Chemotherapien sind Gegenstand aktueller Studien.<sup>21, 25, 26</sup>

#### Adenokarzinom des Duodenums

Das Adenokarzinom des Duodenums macht weniger als 0,5 % aller gastrointestinalen Malignitäten aus und die Inzidenz wird in den Vereinigten Staaten von Amerika mit 7,3 Krankheitsfällen pro 1 Million Einwohner

angegeben.<sup>8, 27-29</sup> Auch hier ist die einzig kurative Therapieoption die Resektion, im Sinne einer Whipple-Operation oder einer Segmententfernung.<sup>28</sup> Der Anteil der resezierbaren Tumore liegt zwischen 52-67 % der diagnostizierten Tumore.<sup>27, 28, 30</sup> Der Nutzen einer adjuvanten Therapie konnte bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden.<sup>8, 27, 31</sup>

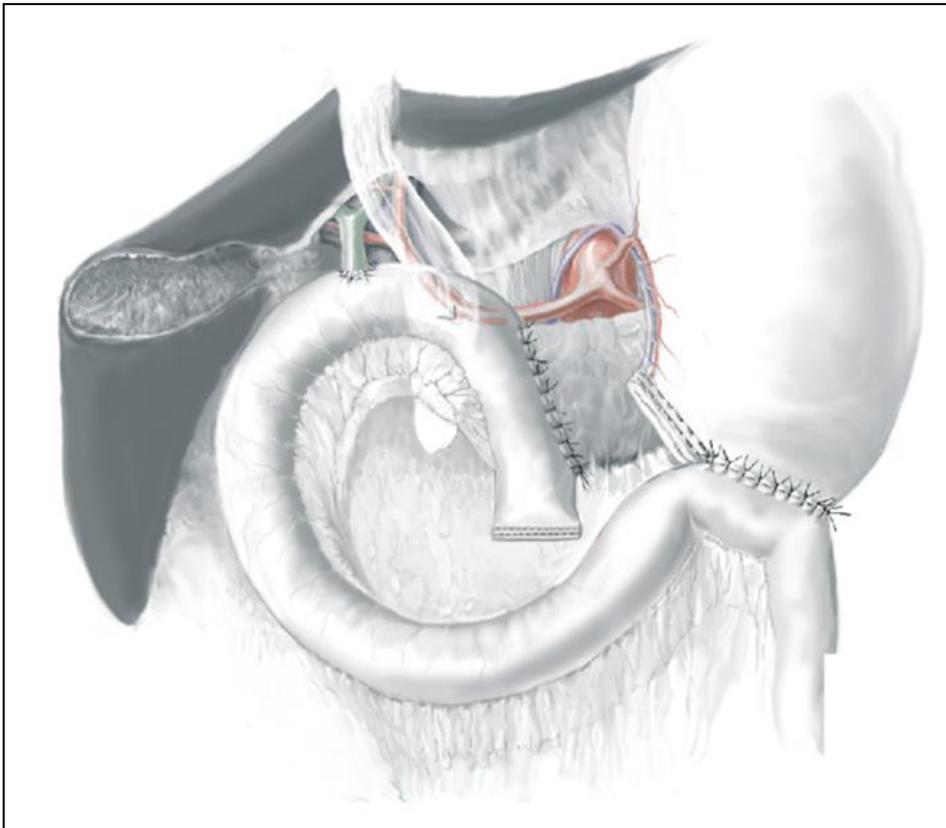
Das mediane Überleben wird für Patienten mit einer kurativen Operation (R0-Resektion) mit 25,1 bis 34 Monaten angegeben und für palliative Patienten mit 6,6 bis 13 Monaten.<sup>27, 30</sup>

### **1.3 Whipple-Operation**

Die operative Therapie eines periampullären Karzinoms besteht in einer partiellen Pankreatoduodenektomie, auch Whipple-Operation genannt.

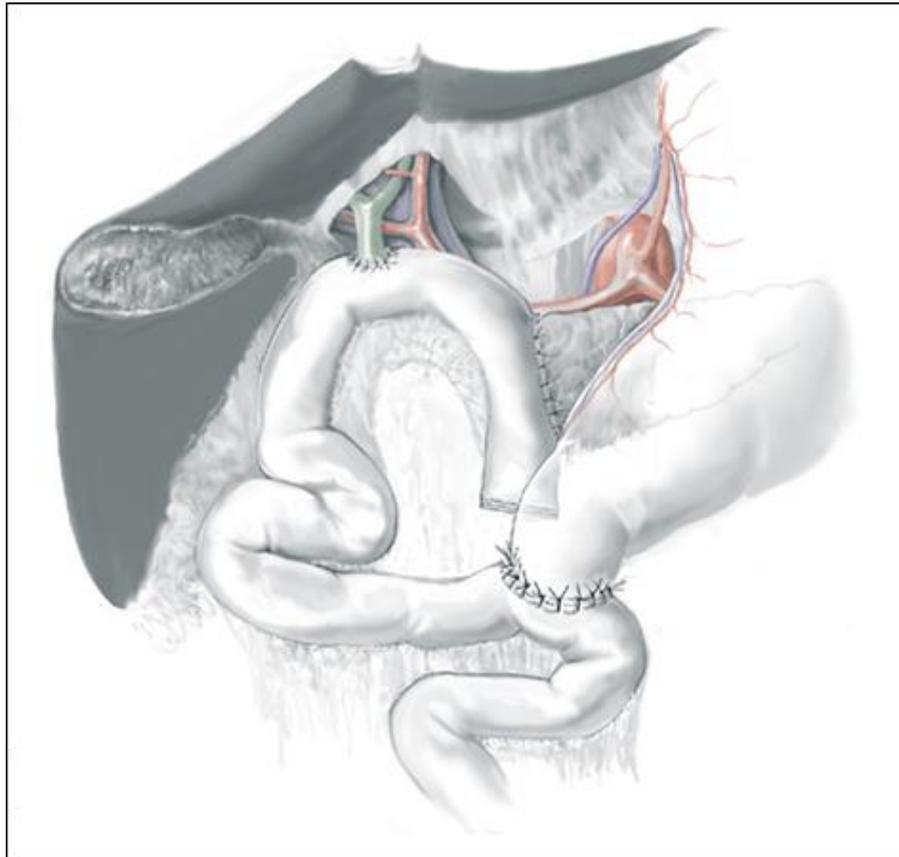
Die klassische Whipple-Operation, wie im Jahre 1940 erstmalig durchgeführt, wird mit leichten Veränderung noch heute angewandt.<sup>2</sup> Sie besteht aus der Resektion des Pankreaskopfes, dem distalen Teil des Magens, des Duodenums, einem Teil des Jejunums, der Gallenblase und dem Ductus choledochus.<sup>1</sup> Das Pankreas wird auf Höhe der mesentericoportalen Achse durchtrennt.<sup>1</sup> Die partielle Gastrektomie beinhaltet etwa ein Fünftel des Magens.<sup>1</sup> Das Jejunum wird etwa zehn Zentimeter distal des Treitz'schen Bandes durchtrennt.<sup>1</sup> Anschließend erfolgt die Rekonstruktion der Nahrungspassage. Hierfür gibt es einige Varianten, von denen die am häufigsten angewendete nachfolgend dargestellt wird.

Am freien Ende des Jejunums wird eine End-zu-Seit-Pankreatikojejunostomie angelegt.<sup>5, 32, 33</sup> Distal zu dieser erfolgt die Anlage der biliodigestiven Anastomose. Die Gastrojejunostomie wird etwa 50 cm distal der biliodigestiven Anastomose angelegt.<sup>1</sup> Der postoperative Situs ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1:** Situs nach klassischer Whipple-Operation<sup>1</sup> (© Springer-Verlag)

Eine Variante zur klassischen Whipple-Operation ist die pyloruserhaltende partielle Pankreatektomie, wie sie im Jahre 1978 von Traverso und Longmire vorgestellt wurde.<sup>34</sup> Hierbei wird das Duodenum etwa drei Zentimeter distal des Pylorus durchtrennt. Die Rekonstruktion der Nahrungspassage wird wie oben beschrieben durchgeführt. In diesem Fall wird eine Duodenojejunostomie angelegt. Die pyloruserhaltende Variante der Whipple-Operation wird heutzutage öfter durchgeführt als die klassische Variante, obwohl die Studienlage über Morbidität, Mortalität und Überleben keinen eindeutigen Vorteil zeigt.<sup>33, 35-37</sup> Der Vorteil der Operation liegt im Erhalt der physiologischen Magenentleerung und der damit verbesserten Nahrungsresorption.<sup>33</sup> Der postoperative Situs nach einer pyloruserhaltenden Whipple-Operation ist in Abbildung 2 dargestellt.



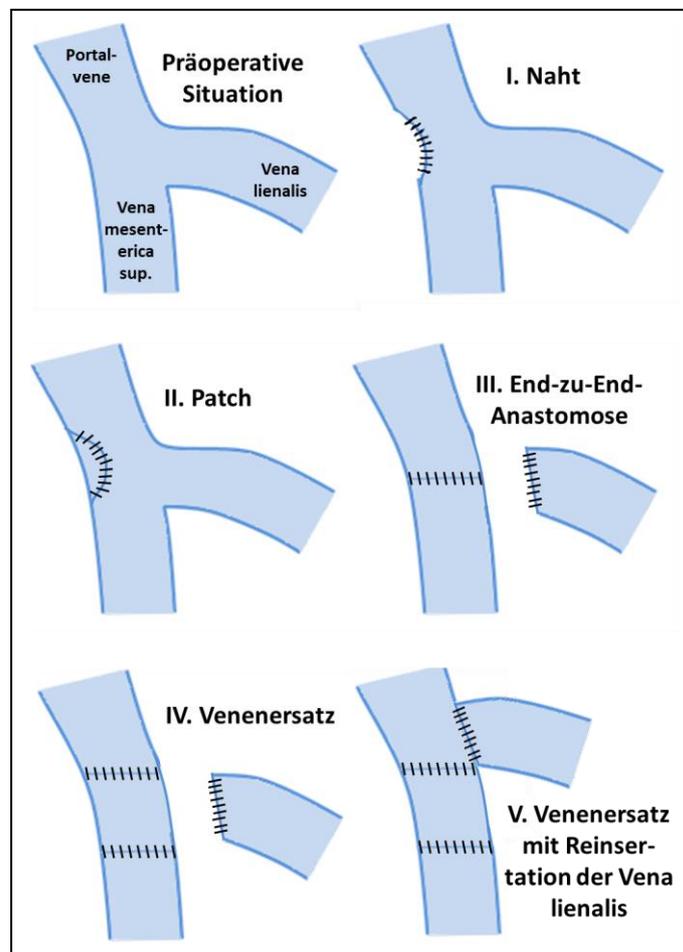
**Abbildung 2:** Situs nach pyloruserhaltender Whipple-Operation<sup>1</sup> (© Springer-Verlag)

Im Falle eines fortgeschrittenen Tumorwachstums kann, bei positiven Absetzungsrändern im Schnellschnitt, die Notwendigkeit der Resektionserweiterung bestehen, welche bis zur totalen Pankreatektomie führen kann. Diese kann pyloruserhaltend und nicht pyloruserhaltend durchgeführt werden.<sup>36, 37</sup>

#### **1.4 Gefäßresektion und -rekonstruktion**

Im Jahre 1973 schlug Fortner das Konzept der „*regional pancreatectomy*“ (regionale Pankreatektomie) vor.<sup>38</sup> In der Annahme die Überlebensraten zu verbessern, empfahl er unter anderem die Portalvene bei einer Pankreatektomie generell en-block mitzuentfernen.<sup>38</sup> Diese Annahme konnte nicht bestätigt werden.<sup>39</sup> Lange galt die Infiltrationen der mesentericoportalen oder anderer Venen als lokal fortgeschrittenes Tumorstadium und somit als inoperabel.<sup>40</sup> In letzter Zeit jedoch gab es viele

neue Studien, in welchen untersucht wurde, ob die Resektion infiltrierter Venen Überlebensvorteile bringt.<sup>4, 41-44</sup> Diese Gefäßresektionen finden aufgrund der anatomischen Nähe meist an einer Vene des mesentericoportalen Gefäßsystems statt, am häufigsten an der Portalvene oder der Vena mesenterica superior. Je nach Infiltrationsausmaß wird ein Teil der Venenwand oder ein kompletter Venenabschnitt entfernt. Der entstehende Defekt kann je nach Resektionsausmaß entweder mittels Naht, venöser Patchplastik, End-zu-End-Anastomose, künstlichen oder natürlichen Venenersatzes versorgt werden. Die verschiedenen Rekonstruktionsvarianten sind in Abbildung 3 erläutert.



**Abbildung 3:** Gefäßrekonstruktionen am Beispiel der Konfluenzregion (eigene Abbildung)

Ob diese Operationserweiterung im Sinne einer Venenresektion einen Überlebensvorteil bringt, ist anhand der aktuellen Studien nicht eindeutig zu beantworten.

In den meisten Studien fällt auf, dass die direkte postoperative Phase sich bezüglich Krankenhausaufenthaltsdauer, Komplikationen und postoperativer Letalität im Vergleich zu Whipple-Operationen ohne Gefäßresektion nicht unterscheidet.<sup>4, 44, 45</sup> Die mittlere Überlebenszeit der Patienten, welche an Gefäßen operiert wurden, variiert allerdings von 12 bis 23,4 Monaten.<sup>41, 42</sup> In manchen Studien über Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Whipple-operierten Patienten mit und ohne Gefäßresektion, in anderen dagegen nicht.<sup>4, 41, 45, 46</sup>

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 01. Januar 2003 bis zum 28. Februar 2013 im Universitätsklinikum Würzburg einer Whipple-Operation oder einer Variante der Whipple-Operation unterzogen wurden (siehe Einleitung).

### **2.2 Methoden**

#### **2.2.1 Datenerhebung**

Über eine Anfrage des Krankenhausinformationssystems (KIS, Firma SAP, Walldorf) wurden alle Pankreasoperierten ermittelt und anschließend die Patienten ausgewählt, welche laut Operationsbericht eine Pankreaskopfresektion erhalten hatten. Für diese Patienten wurden folgende Daten aus dem SAP-System ermittelt:

#### Daten zur Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Folgende Daten konnten aus dem SAP-Stammblatt ermittelt werden: Alter und Geschlecht des Patienten.

Aus den (eingescannten) Anästhesieprotokollen ließen sich weiterhin die folgende Daten ermitteln: Größe und Gewicht zur Ermittlung des Body-Mass-Indexes (BMI) und die ASA-Klassifikation.

#### Daten zur klinischen Präsentation der Patienten

Aus den Zuweisungsschreiben und Entlassungsbriefen wurde die initiale Symptomatik erfasst und falls vorhanden den folgenden drei Symptomen zugeteilt: Cholestase, Oberbauchschmerzen und Gewichtsabnahme. Zudem wurde anhand der vorliegenden Labordiagnostik der Wert des direkten Bilirubins zum Zeitpunkt der präoperativen Aufnahme entnommen. Weiterhin

wurden aus den präoperativen Laborwerten oder dem Zuweisungsschreiben die initialen Werte von CA 19-9 und CEA ermittelt.

#### Daten zu den Vorerkrankungen der Patienten

Folgende Vorerkrankungen wurden aus dem Zuweisungsschreiben, dem Entlassungsbrief und den Anästhesieprotokollen ermittelt: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, COPD (Chronisch obstruktive Lungenkrankheit) und pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit). Des Weiteren wurde erfasst, ob die Patienten abdominell voroperiert waren.

#### Daten zur Operation

Anhand des Operationsberichtes erfolgte die Zuordnung des Patienten in eine der folgenden Gruppen:

1. Pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (ppWhipple)
2. Partielle Pankreatoduodenektomie (klassischer Whipple)
3. Totale Pankreatoduodenektomie.

Zudem wurde die Operationsdauer erfasst (Schnitt-Naht-Zeit).

Bei Operationen mit Gefäßbeteiligung wurden aus dem Operationsbericht ermittelt, an welchem Gefäß operiert und was für eine Rekonstruktionsart angewendet wurde. Entsprechend des Rekonstruktionsortes erfolgte die Zuordnung zu einer der folgenden Venen:

- A Vena porta
- B Vena mesenterica superior
- C Konfluenz
- D Andere.

Die Einteilung zur Gruppe Konfluenz erfolgte immer dann, wenn der Defekt sich von der Vena mesenterica superior bis zur Vena porta erstreckte oder wenn im Operationsbericht ausdrücklich das Wort „Konfluenz“ stand. Die Operationen wurden folgenden Rekonstruktionsarten zugeteilt:

- I. Naht
- II. Patchplastik
- III. End-zu-End-Anastomose

#### IV. Venenersatz

#### V. End-zu-End-Anastomose mit Reinsertation der Vena lienalis.

Außerdem wurde aus den Anästhesieprotokollen das intraoperativ transfundierte Erythrozytenkonzentratvolumen ermittelt, wobei ein Erythrozytenkonzentrat 300 ml gleichgesetzt wurde.

#### Daten zur Pathologie

Aus den Pathologieberichten wurden folgende Daten erhoben: T-Status, N-Status, L-Status, V-Status, R-Status, G-Status und Perineuralscheideninfiltration. Der M-Status wurde als M1 definiert, wenn während des Krankenhausaufenthaltes eine Metastase histologisch gesichert werden konnte. Für die TNM-Einteilung wurde jeweils die zum Operationszeitpunkt aktuelle TNM-Klassifikation verwendet. Bis zum 31. Dezember 2009 galt die sechste Version, danach die siebte. Die Unterschiede zwischen den Einteilungen sind der Tabelle 1 und Tabelle 3 zu entnehmen. Das Gleiche gilt für das UICC-Stadium, welches in den Tabellen 2 und Tabellen 4 dargestellt ist. Zudem wurde in Pathologieberichten nach Aussagen zur tumorösen Gefäßinfiltration gesucht.

Version 6	Pankreas	Ampulla vateri	Gallengang	Duodenum	
<b>T-Status</b>	<b>T1</b>	≤ 2cm Durchm.	begrenzt auf Ampulla vateri und Sphincter oddi	bergrenzt auf Gallengang	infiltriert bis maximal in die Submukosa
	<b>T2</b>	> 2 cm Durch	infiltriert Duodenum	infiltriert durch Gallengangswand	infiltriert bis in Muscularis propria
	<b>T3</b>	organübergreifend	infiltriert Pankreas	infiltriert in Gallenbalse, Leber, Pankreas oder/und einseitig Zuflüsse der Portalvene oder Arteria hepatica	infiltriert bis in Subserosa, nicht peritoneales perimuskuläres Gewebe, ≤ 2cm Durchm.
	<b>T4</b>	infiltriert Tr. coeliacus oder A. mesenterica sup.	infiltriert peripankreatisches Weichgewebe oder andere benachbarte Strukturen	infiltriert entweder die Portalvene oder beidseitig Zuflüsse dieser, die Arteria hepatica oder andere benachbarte Strukturen	infiltriert viszerales Peritoneum oder andere Strukturen
<b>N-Status</b>	<b>N0</b>	Keine Lymphknotenmetastasen			
	<b>N1</b>	Lymphknotenmetastasen			
<b>M-Status</b>	<b>M0</b>	Keine Fernmetastasierung			
	<b>M1</b>	Fernmetastasierung			

**Tabelle 1:** TNM-Klassifikation 6. Version, gültig bis 12/2009<sup>47</sup>

**UICC-Stadium**

Pankreas, Ampulla vateri, Gallengang

1 A	T1	N0	M0
1 B	T2	N0	M0
2 A	T3	N0	M0
2 B	T1-3	N1	M0
3	T4	Jedes N	M0
4	Jedes T	Jedes N	M1

**UICC-Stadium**

Duodenum

1	T1,2	N0	M0
2	T3,4	N0	M0
3	Jedes T	N1	M0
4	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabellen 2:** UICC-Stadium 6. Version, gültig bis 12/2009<sup>47</sup>

Version 7	Pankreas	Ampulla vateri	Gallengang	Duodenum	
<b>T-Status</b>	<b>T1</b>	≤ 2cm Durchm.	begrenzt auf Ampulla vateri und Sphincter oddi	infiltriert bis maximal in die Submukosa	
	<b>T2</b>	> 2 cm Durch	infiltriert Duodenum	infiltriert bis in Muscularis propria	
	<b>T3</b>	organübergreifend	infiltriert Pankreas	infiltriert in Gallenbalse, Leber, Pankreas, Duodenum oder andere benachbarte Strukturen	infiltriert bis in Subserosa, nicht peritoneales perimuskuläres Gewebe, ≤ 2cm Durchm.
	<b>T4</b>	infiltriert Tr. coeliacus oder A. mesenterica sup.	infiltriert peripankreatisches Weichgewebe oder andere benachbarte Strukturen	infiltriert Tr. Coeliacus oder A. mesenterica sup.	infiltriert viszerales Peritoneum oder andere Strukturen
<b>N-Status</b>	<b>N0</b>	Keine Lymphknotenmetastasen			
	<b>N1</b>	Lymphknotenmetastasen		1-3	
	<b>N2</b>	-		4 oder mehr Lymphknotenmetastasen	
<b>M-Status</b>	<b>M0</b>	Keine Fernmetastasierung			
	<b>M1</b>	Fernmetastasierung			

**Tabelle 3:** TNM-Klassifikation 7. Version, gültig ab 01/2010<sup>48</sup>

**UICC-Stadium**

Pankreas, Ampulla vateri, Gallengang

1 A	T1	N0	M0
1 B	T2	N0	M0
2 A	T3	N0	M0
2 B	T1-3	N1	M0
3	T4	Jedes N	M0
4	Jedes T	Jedes N	M1

**UICC-Stadium**

Duodenum

1	T1,2	N0	M0
2 A	T3	N0	M0
2 B	T4	N0	M0
3 A	Jedes T	N1	M0
3 B	Jedes T	N2	M0
4	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabellen 4:** UICC-Stadium 7. Version, gültig ab 01/2010<sup>48</sup>

### Daten zur postoperativen Zeit

Es wurden alle Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf ermittelt und den Schweregraden der Clavien-Dindo-Klassifikation zugeordnet.<sup>49</sup> Die Clavien-Dindo-Klassifikation ist in der Tabelle 5 erläutert.

<b>Grad I</b>	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen Behandlung oder chirurgischen, endoskopischen und radiologischer Intervention. Erlaubte Therapien sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Antibiotika aufgrund von Harnwegsinfekten und Physiotherapie. Zudem zählen Wundinfekte, die am Patientenbett eröffnet werden, in diese Gruppe.
<b>Grad II</b>	Notwendigkeit einer pharmakologischen Behandlung mit anderen Medikamenten als in Grad I erlaubt.
<b>Grad III</b>	Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention.
<b>Grad IIIa</b>	Intervention nicht in Allgemeinanästhesie
<b>Grad IIIb</b>	Intervention in Allgemeinanästhesie
<b>Grad IV</b>	Lebensbedrohliche Komplikationen, welche eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht
<b>Grad IVa</b>	Versagen eines Organsystems (inklusive Dialyse)
<b>Grad IVb</b>	Versagen mehrerer Organsysteme
<b>Grad V</b>	Tod des Patienten

**Tabelle 5:** Klassifikation der Komplikationen nach Clavien-Dindo<sup>49</sup>

Zudem wurden einige Komplikationen separat erfasst und ausgewertet. Darunter fielen als nichtinfektiöse Komplikationen: Pankreasfisteln, Lymphfisteln, Passagestörungen des Gastrointestinaltrakts, Anastomoseninsuffizienz der Darmanastomosen, Nachblutungen, kardiale Komplikationen. Folgende Komplikationen wurden als infektiös gewertet: Wundheilungsstörung, Harnwegsinfekte, Pneumonie, Peritonitis, Sepsis. Zudem wurde ermittelt, in wie vielen Fällen es zu einem interventionellen Eingriff oder einer Reoperation kam.

Des Weiteren ließen sich aus dem SAP-System Daten hinsichtlich der Dauer des Aufenthalts auf der Intensiv- (ITS) und Intermediate-Care-Station (IMC), der Rückverlegungen von der Normal- oder IMC-Station auf die ITS und der Rückverlegungen von der Normalstation auf die IMC (wobei eine Hin- und Rückverlegung an einem Tag, jeweils als ein halber Tag gezählt wurde), der gesamt Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Length of stay, LOS) und der Sterbefälle während des Aufenthalts im Krankenhaus ermitteln.

#### Daten zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie

Aus den eingescannten Arztbriefen der nachbehandelnden Ärzte und den Verlaufseinträgen der Ambulanzen wurde ermittelt, wie viele Patienten eine Chemo-, oder eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten haben. Patienten die neoadjuvant vorbehandelt waren (insgesamt 4 Patienten), wurden in die Studie aufgenommen und nicht gesondert ausgewertet.

#### Daten zur CT-Auswertung

Es wurden alle im SAP-System vorhandenen postoperativen CT-Untersuchungen hinsichtlich einer Thrombose im mesenterialvenösen Stromgebiet ausgewertet. Die Auswertung wurde von zwei unabhängigen Viszeralchirurgen (Prof. I. Klein, Dr. F. Anger) durchgeführt. Bei Patienten mit bereits präoperativ dokumentierten Thrombosen fand keine Auswertung der postoperativen CT-Diagnostik statt.

#### Daten zum Rezidivzeitpunkt und zum Überleben

Der Rezidivzeitpunkt (Tumorrezidiv oder Metastasen) wurde durch Einträge im SAP-System (CT-Untersuchungen, Arztbriefe, pathologische Berichte), Arztbriefe von weiterbehandelnden Ärzten oder Einträge im Krebsregister Würzburg ermittelt. Bei der Berechnung der rezidivfreien Zeit wurde bei verstorbenen Patienten ohne Angaben eines Rezidivs der Todeszeitpunkt dem Rezidivzeitpunkt gleichgesetzt.

Die Überlebensdaten (Sterbe- und Last-Seen-Daten) wurden ebenfalls auf Basis der oben genannten Quellen ermittelt.

Aus onkologischen Gesichtspunkten wurden nur Patienten in die Datenerhebung aufgenommen, welche mindestens 90 Tage nach der Operation einer Nachsorgeuntersuchung unterzogen wurden. Das heißt Patienten, für welche sich nach diesem Zeitraum ein SAP-Eintrag, ein Arztbrief oder ein Eintrag im Krebsregister finden ließ. Die letzte Aktualisierung der Daten fand am 30. Juni 2014 statt.

### **2.2.2 Gruppeneinteilung**

Die Vorgehensweise zur Einteilung der Gruppen ist in der unten stehenden Abbildung 4 dargestellt und wird im nachfolgenden Text näher erläutert.

Die Patienten wurden in die Gruppe „Operationen mit Gefäßrekonstruktion“ und in die Gruppe „Operationen ohne Gefäßrekonstruktion“ eingeteilt. In der Gruppe „Operation mit Gefäßrekonstruktion“ erfolgte dann die abermalige Einteilung in Operationen an einem venösen, arteriellen Gefäß und kombiniert an einem venösen und arteriellen Gefäß.

Die Patienten mit Operationen an arteriellen Gefäßen wurden aufgrund der geringen Fallzahl (n=4) nichts ausgewertet und aus der Studie ausgeschlossen. Patienten mit kombinierten Eingriffen wurden der venösen Gruppe zugeordnet und im Weiteren fand nur noch der Eingriff an venösen Gefäßen Berücksichtigung.

In der Gruppe mit venöser Gefäßbeteiligung wurden die Patienten nun anhand der Entität des Tumors in die drei folgenden Gruppen eingeteilt: „Maligne Befunde“, „Benigne Befunde“ und „Andere“.

Patienten mit Adenokarzinomen des Pankreas, distalen Gallengangskarzinomen und anderen primären Karzinomen des Pankreas wurden der Gruppe „Maligne Befunde“ zugeordnet. Die Patienten mit Adenomen des Pankreas und Pankreatitis wurden der Gruppe „Benigne Befunde“ zugeordnet und die Patientin mit neuroendokrinen Tumor der Gruppe „Andere“.

Die Gruppe „Maligne Befunde“ wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen. Diese Kontrollgruppe setzt sich aus den Patienten zusammen, welche im selben

Zeitraum im Universitätsklinikum Würzburg operiert wurden und eine Pankreaskopfresektion ohne Gefäßrekonstruktion erhielten. Folgende pathologische Befunde wurden in die Kontrollgruppe eingeschlossen: Adenokarzinom des Pankreas, distales Gallengangskarzinom, Adenokarzinom der Ampulla vateri und der Papilla vateri, andere primäre Karzinome des Pankreas sowie Adenokarzinome des Duodenums. Zudem fanden folgende Entitäten keine Beachtung: Neuroendokrine Tumore, Metastasen, Adenome, Pankreatitiden und sonstige Entitäten, die sich keiner anderen Gruppe zuordnen ließen.

Die beiden Vergleichsgruppen wurden „Gruppe mit Gefäßbeteiligung“ und „Gruppe ohne Gefäßbeteiligung“ bezeichnet.

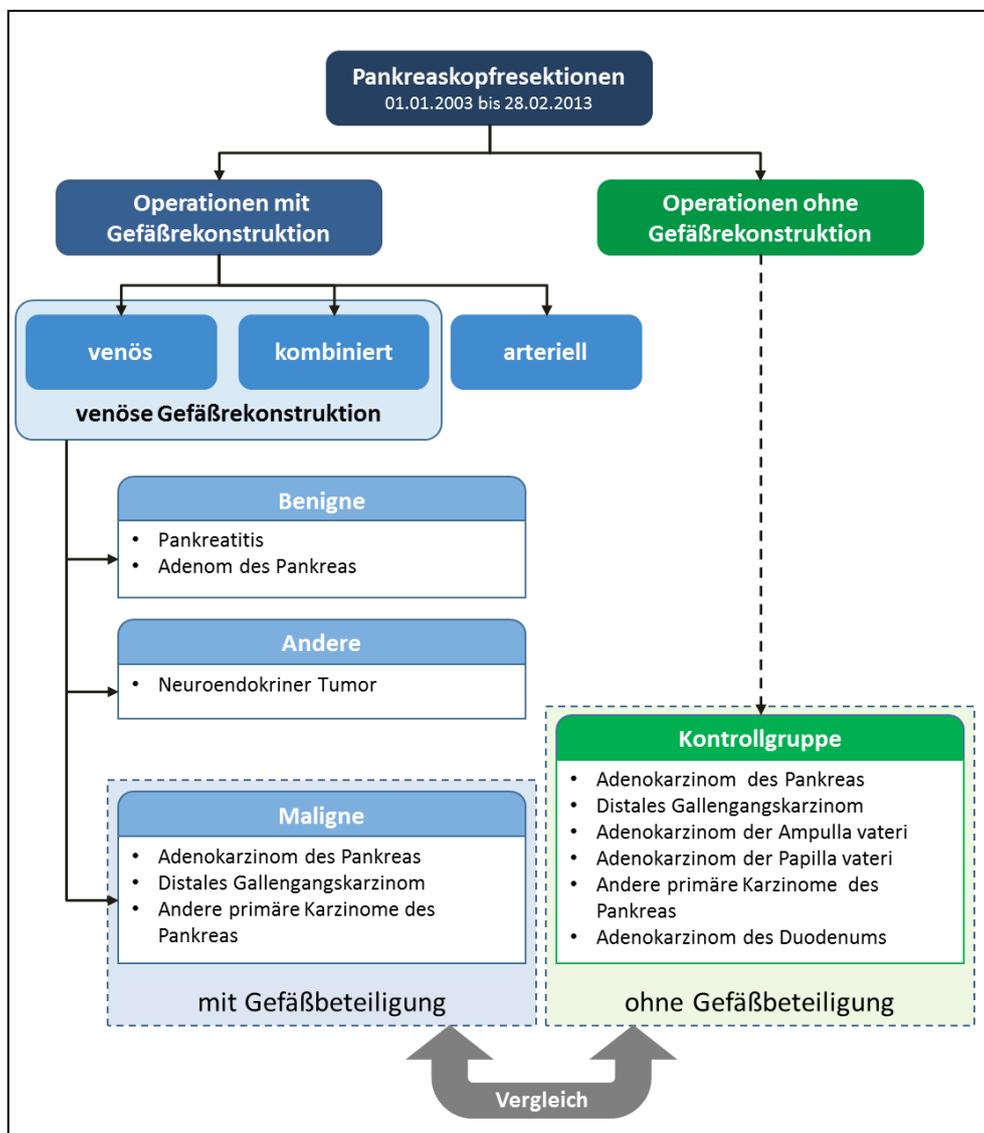


Abbildung 4: Gruppeneinteilungen (eigene Abbildung)

### **2.2.3 Dokumentation und Statistik**

Die Daten wurden mithilfe des Programmes Excel (Microsoft) dokumentiert. Die Ermittlung von Mittelwerten, Überlebensdaten und p-Werten erfolgte mittels SPSS 17.0 (IBM). Es wurde mit dem Chi-Quadrat-Test, dem unabhängige T-Test und Kaplan-Meier-Kurven gearbeitet. Dabei wurde ein p-Wert unter 0,050 als signifikant erachtet. Die statistische Beratung erfolgte durch die „statistische Beratung für Studierende“ der Universität Würzburg.

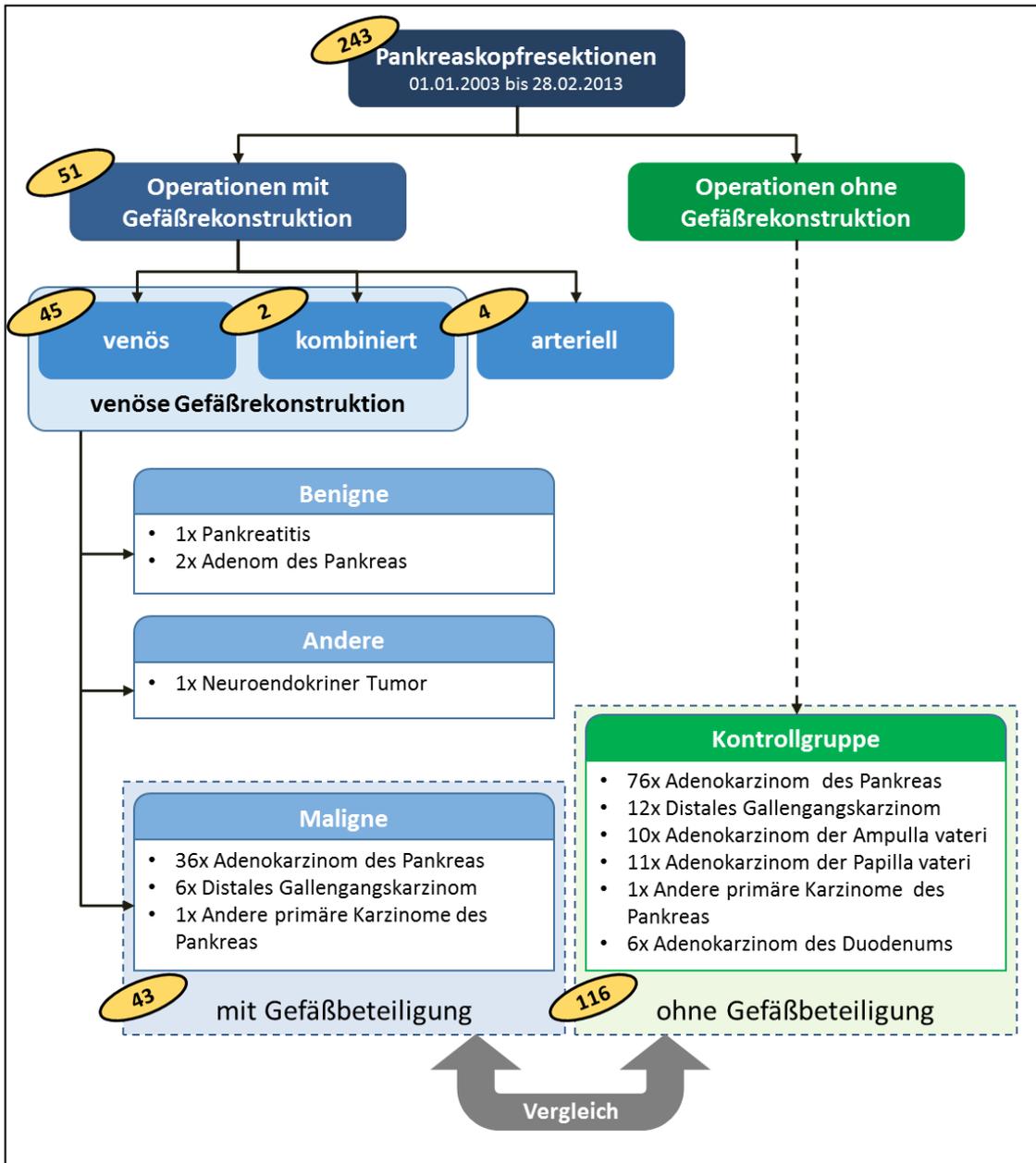
## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Gruppeneinteilung**

Im Zeitraum vom 01. Januar 2003 bis zum 28. Februar 2013 wurden im Universitätsklinikum Würzburg 243 Whipple-Operationen bzw. Varianten der Whipple-Operation durchgeführt.

In 51 dieser Operationen war eine Gefäßresektion notwendig, wobei 45 Operationen an einem venösen Gefäß, vier Operationen an einem arteriellen Gefäß sowie zwei Operationen kombiniert an einem venösen und einem arteriellen Gefäß vorgenommen wurden.

Die Patientengruppe mit venöser Gefäßbeteiligung, bestehend aus 47 Patienten, wies folgende Verteilung der Tumorentitäten bzw. pathologischen Befunde auf: 36 Adenokarzinome des Pankreas, sechs distale Gallengangskarzinome, ein anderes primäres Karzinom des Pankreas, ein neuroendokriner Tumor, zwei Adenome des Pankreas und eine Pankreatitis. Das Ergebnis der Gruppeneinteilung ist in der Abbildung 5 veranschaulicht.



**Abbildung 5:** Ergebnisse Gruppeneinteilung (eigene Abbildung)

### 3.2 Gruppe „Maligne Befunde“ und Kontrollgruppe

Die Gruppe der malignen Befunde setzt sich aus 43 Patienten zusammen. Die Kontrollgruppe enthält 116 Patienten. Die beiden Gruppen werden im Folgenden miteinander verglichen und als „Gruppe mit Gefäßbeteiligung“ und „Gruppe ohne Gefäßbeteiligung“ bezeichnet.

### 3.2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das Durchschnittsalter aller Patienten aus beiden Gruppen lag bei 68,2 Jahren mit einer Altersverteilung von 34,7 bis 89,5 Jahren. 61,6 % der Patienten waren männlich und dementsprechend 38,4 % weiblich. Der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug 26,1 kg/m<sup>2</sup>. Die Patienten ließen sich den ASA-Werten eins bis vier zuordnen, wobei 3,8 % einen Wert von 1, 49,0 % einen Wert von 2, 45,8 % einen Wert von 3 und 1,3 % einen Wert von 4 hatten. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Alters, des Geschlechts, des Body-Mass-Indexes und den ASA-Werten. Die Daten sind in Tabelle 6 ausführlich aufgeführt.

Zusammensetzung Patientenkollektiv				
	Gesamt	ohne Gefäßbeteiligung	mit Gefäßbeteiligung	p-Wert
Alter	68,2 [34,7-89,5]	67,9 [34,7-89,5]	69,1 [42,4-88,2]	0,537
Männlich	98 (61,6%)	73 (62,9%)	25 (58,1%)	
Weiblich	61 (38,4%)	43 (37,1%)	18 (41,9%)	0,587
BMI	26,1 [16,5-41,1]	25,9 [16,5-41,1]	26,5 [20,5-39,6]	0,533
ASA Score				
Score 1	6 (3,9%)	5 (4,5%)	1 (2,3%)	
Score 2	76 (49,0%)	60 (53,6%)	16 (37,2%)	
Score 3	71 (45,8%)	46 (41,1%)	25 (58,1%)	
Score 4	2 (1,3%)	1 (0,9%)	1 (2,3%)	0,209
[ ] = Verteilungsbreite				

**Tabelle 6:** Zusammensetzung Patientenkollektiv

### 3.2.2 Klinische Präsentation der Patienten

Das Hauptsymptom war die klinisch erkennbare Cholestase mit den typischen Symptomen Ikterus, dunkle Urinfärbung und Stuhlfärbung. Diese trat in beiden Gruppen bei jeweils 69,8 % der Patienten auf. Der durchschnittliche Wert des direkten Bilirubins bei Aufnahme zur Operation lag bei 5,9 mg/dl mit einer Verteilungsbreite von 0,2 mg/dl bis 40,4 mg/dl. Zudem gaben 25,8 % der Patienten Oberbauchschmerzen an und bei 34,0 % kam es zu einem Gewichtsverlust. Diese Symptome und auch der direkte Bilirubinwert zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Präoperativ wurden bei den meisten Patienten die Laborwerte CA 19-9 und CEA bestimmt. Der durchschnittliche Wert für CA 19-9 lag bei 805,0 U/ml mit einer Verteilungsbreite von 0 U/ml bis 23898 U/ml. Der durchschnittliche CEA lag bei 4,7 µg/l mit einer Verteilungsbreite von 0,8 µg/l bis 45,0 µg/l. Für die Werte CA 19-9 und CEA ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Daten sind in Tabelle 7 dargestellt.

<b>Klinische Präsentation der Patienten</b>				
	<b>Gesamt</b>	<b>ohne Gefäßbeteiligung</b>	<b>mit Gefäßbeteiligung</b>	<b>p-Wert</b>
Ikterisch, cholestatische Symptome	111 (69,8%)	81 (69,8%)	30 (69,8%)	1,000
Bilirubinwert bei Aufnahme (mg/dl)	5,9 [0,2-40,4]	5,9 [0,2-40,4]	6,0 [0,4-29,3]	0,932
Oberbauchschmerzen	41 (25,8%)	31 (26,7%)	10 (23,3%)	0,838
Gewichtsabnahme	54 (34,0%)	40 (34,5%)	14 (32,6%)	0,853
CA 19-9 (U/ml)	805,0 [0-23898]	668,9 [0-23898]	1161,3 [1,3-10334]	0,337
CEA (µg/l)	4,7 [0,8-45]	4,7 [0,9-32,1]	5,0 [0,8-45]	0,809

**Tabelle 7:** Klinische Präsentation der Patienten

### 3.2.3 Vorerkrankungen der Patienten

72,3 % der Patienten hatten mindestens eine der kategorisierten Vorerkrankungen. Die häufigste Vorerkrankung war die arterielle Hypertonie, die bei 60,4 % der Patienten bekannt war. Im Folgenden ist die prozentuale Verteilung der weiteren ermittelten Vorerkrankungen aufgeführt: Diabetes mellitus mit 34,0 %, koronare Herzkrankheit mit 10,1 %, chronisch, obstruktive Lungenkrankheit mit 6,9 % und periphere arterielle Verschlusskrankheit mit 1,9 %. Zudem waren 35,2 % der Patienten abdominell-voroperiert. Bezüglich der Vorerkrankungen und Voroperationen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. Die Auswertung der Vorerkrankungen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Vorerkrankungen				
	Gesamt	ohne Gefäßbeteiligung	mit Gefäßbeteiligung	p-Wert
Vorerkrankungen	115 (72,3%)	83 (71,6%)	32 (74,4%)	0,843
Hypertonie	96 (60,4%)	71 (61,2%)	25 (58,1%)	0,720
Diabetes	54 (34,0%)	39 (33,6%)	15 (34,9%)	1,000
KHK/Stent/Bypass	16 (10,1%)	10 (8,6%)	6 (14,0%)	0,375
COPD	11 (6,9%)	9 (7,8%)	2 (4,7%)	0,729
pAVK	3 (1,9%)	3 (2,6%)	0 (0,0%)	0,564
abdominelle Vor-Ops	56 (35,2%)	37 (31,9%)	19 (44,2%)	0,191

**Tabelle 8:** Vorerkrankungen

### 3.2.4 Operation

#### Eingriffsverfahren

77,4 % der Patienten erhielten eine ppWhipple-Operation nach Traverso Longmire (1.). In der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung wurde dieses Verfahren in 84,5 % der Fälle gewählt und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung in 58,1 % der Fälle. Bei insgesamt 14,5% der Eingriffe handelt es sich um die klassische Whipple-Operation (2.), wobei 10,3 % der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung und 25,6 % der Gruppe mit Gefäßbeteiligung diese Operation erhielten. Die totale Pankreatoduodenektomie (3.) wurde bei 8,2 % der Patienten durchgeführt. In der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung erhielten 5,2 % und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung 16,3 % diese Operation. Mit einem p-Wert von 0,002 ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

#### Operationsdauer

Die Operationsdauer betrug durchschnittlich 363,2 Minuten mit einer Verteilungsbreite 197 bis 713 Minuten. Operative Eingriffe mit Gefäßbeteiligung dauerten mit 453,3 Minuten und im Durchschnitt 123,0 Minuten länger als ohne Gefäßbeteiligung (330,3 Minuten). Bei einem p-Wert von  $> 0,001$  ergab sich hier ein signifikanter Unterschied.

### Transfusionsmenge

Insgesamt benötigten 33,3 % der Patienten eine intraoperative Erythrozytentransfusion. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Im Falle einer Transfusion betrug das durchschnittliche Transfusionsvolumen 1076,8 ml. In der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung 961,7 ml und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung 1320,6 ml. Trotz dieser deutlichen Differenz ließ sich keine statistische Signifikanz errechnen. Auch bei der Betrachtung der durchschnittlichen Transfusionsmenge aller Patienten (419,6 ml) ergab sich kein signifikanter Unterschied (353,3 ml bzw. 590,8 ml).

### Eingriffe an venösen Gefäßen

Aufgrund einer intraoperativ vermuteten Tumorerinfiltration (siehe Abschnitt Pathologie) wurde bei 43 Patienten in der Gruppe die Resektion eines venösen Gefäßes durchgeführt. In einem Fall erfolgte die Resektion an zwei Venen (Pfortader und V. mesenterica superior), diese Eingriffe wurden jeweils einzeln gewertet.

Folgende Gefäße waren betroffen:

- A. V. porta (n=17)
- B. V. mesenterica superior (n=17)
- C. Venenkonfluenz (n=9)
- D. V. cava inferior (n=1).

Die Rekonstruktion der venösen Strombahn erfolgte wie folgt: In 21 Fällen wurde eine End-zu-End-Anastomose (III.) hergestellt. Eine Direktnaht (I.) erfolgte in 16 Fällen. In vier Fällen wurde der Defekt durch einen Venenersatz (IV.) überbrückt. Dabei bestand der Venenersatz in drei Fällen aus einer autologen Vene, (zweimal aus der V. saphena magna, einmal aus der V. femoralis superficialis). In einem Fall erfolgte die Rekonstruktion mittels Kunststoffvenenbypass. Weitere Rekonstruktionsformen bestanden in der Patchplastik (II.) mittels autologem Venenpatch (n=2) und der End-zu-End-Anastomose mit zeitgleicher Reinsertation der V. lienalis (V.; n=1) bei unzureichender venöser Drainage des Magens.

### 3.2.5 Pathologie

In der histologischen Aufarbeitung der OP-Präparate war mit 70,4 % am häufigsten das Adenokarzinom des Pankreas diagnostiziert worden. Die weitere Verteilung der Entitäten ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

Entität	Gesamt	ohne	mit	p-Wert
		Gefäßbeteiligung	Gefäßbeteiligung	
Adeno-CA des Pankreas	112 (70,4%)	76 (65,5%)	36 (83,7%)	
distales Gallengangs-CA	18 (11,3%)	12 (10,3%)	6 (14,0%)	
Adeno-CA der Ampulla Vateri	10 (6,3%)	10 (8,6%)	0 (0,0%)	
Adeno-CA der Papilla Vateri	11 (6,9%)	11 (9,5%)	0 (0,0%)	
Andere primäre CAs des Pankreas	2 (1,3%)	1 (0,9%)	1 (2,3%)	
Adeno-CA des Duodenums	6 (3,8%)	6 (5,2%)	0 (0,0%)	<b>0,030</b>

**Tabelle 9:** Entitäten

Mit einem p-Wert von 0,030 zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der Entitäten. Bei den anderen primären Karzinomen des Pankreas handelt es sich in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung um ein anaplastisches Karzinom und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung um ein primäres Plattenepithelkarzinom.

Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 2,8 cm mit einer Verteilungsbreite von 0,2 cm bis 7,5 cm. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert > 0,001) zwischen den beiden Gruppen. In der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung maß die durchschnittliche Tumorgöße 2,6 cm und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung 3,5 cm.

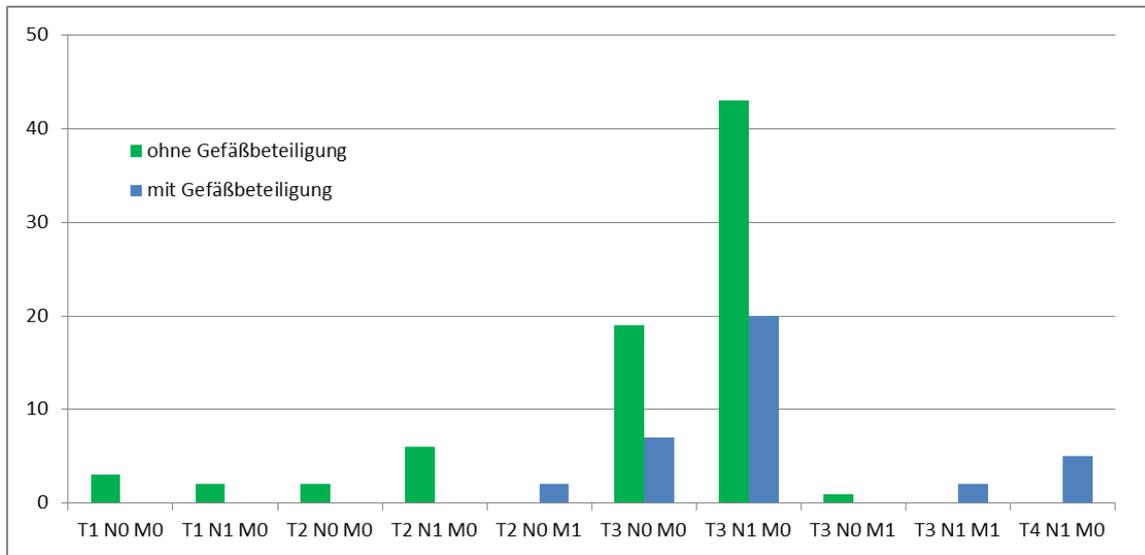
Die Details der pathologischen Tumorbewertung für die 112 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas sind der Tabelle 10 zu entnehmen. Für folgende Parameter ergab sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert jeweils in Klammern): T-Status (0,002), M-Status (0,036), R-Status (> 0,001), Perineuralscheideninfiltration (0,017) und UICC-Stadium (0,001).

<b>Pathologie Adenokarzinom des Pankreas</b>				
	<b>Gesamt</b>	<b>ohne Gefäßbeteiligung</b>	<b>mit Gefäßbeteiligung</b>	<b>p-Wert</b>
<u>T-Status</u>				
T1	7 (6,3%)	7 (9,2%)	0 (0,0%)	
T2	11 (9,8%)	9 (11,8%)	2 (5,6%)	
T3	89 (79,5%)	60 (78,9%)	29 (80,6%)	
T4	5 (4,5%)	0 (0,0%)	5 (13,9%)	<b>0,002</b>
<u>N-Status</u>				
N0	35 (31,3%)	25 (32,9%)	10 (27,8%)	
N1	77 (68,8%)	51 (67,1%)	26 (72,2%)	0,666
<u>M-Status</u>				
M1	5 4,5%	1 1,3%	4 11,1%	<b>0,036</b>
<u>L-Status</u>				
L0	34 (41,5%)	21 (38,2%)	13 (48,1%)	
L1	48 (58,5%)	34 (61,8%)	14 (51,9%)	0,476
<u>V-Status</u>				
V0	57 (77,0%)	38 (79,2%)	19 (73,1%)	
V1	16 (21,6%)	10 (20,8%)	6 (23,1%)	
V2	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (3,8%)	0,374
<u>R-Status</u>				
R0	78 (69,6%)	62 (81,6%)	16 (44,4%)	
R1	27 (24,1%)	12 (15,8%)	15 (41,7%)	
RX	7 (6,3%)	2 (2,6%)	5 (13,9%)	<b>&gt;0,001</b>
<u>G-Status</u>				
G0	1 (0,9%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	
G1	12 (10,9%)	10 (13,5%)	2 (5,6%)	
G2	61 (55,5%)	42 (56,8%)	19 (52,8%)	
G3	36 (32,7%)	21 (28,4%)	15 (41,7%)	0,352
<u>Perineuralscheideninfiltration</u>	70 (62,5%)	42 (55,3%)	28 (77,8%)	<b>0,017</b>
<u>UICC-Stadium</u>				
1A	5 (4,5%)	5 (6,6%)	0 (0,0%)	
1B	3 (2,7%)	3 (3,9%)	0 (0,0%)	
2A	23 (20,5%)	15 (19,7%)	8 (22,2%)	
2B	72 (63,4%)	52 (68,4%)	19 (52,8%)	
3	5 (4,5%)	0 (0,0%)	5 (13,9%)	
4	5 (4,5%)	1 (1,3%)	4 (11,1%)	<b>0,001</b>

**Tabelle 10:** Pathologie Adenokarzinom des Pankreas

In Abbildung 6 ist die Verteilung der einzelnen TNM-Stadien innerhalb des Patientenkollektivs mit einem Adenokarzinom des Pankreas dargestellt.

T-Status (0,002), M-Status (0,036), R-Status (> 0,001), Perineuralscheideninfiltration (0,017) und UICC-Stadium (0,001).



**Abbildung 6:** TNM-Stadien der Patienten mit Adenokarzinom (eigene Abbildung)

In der Tabelle 11 sind die Details der pathologischen Tumorbewertung für die 18 Patienten mit einem distalen Gallengangskarzinom aufgeführt. Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Bewertung der venösen Infiltration (V-Status) mit einem p-Wert von 0,035.

<b>Pathologie distales Gallengangs-Karzinom</b>				
	<b>Gesamt</b>	<b>ohne Gefäßbeteiligung</b>	<b>mit Gefäßbeteiligung</b>	<b>p-Wert</b>
<u>T-Status</u>				
T2	4 (22,2%)	4 (33,3%)	0 (0,0%)	
T3	13 (72,2%)	8 (66,7%)	5 (83,3%)	
T4	1 (5,6%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0,125
<u>N-Status</u>				
N0	8 (44,4%)	7 (58,3%)	1 (16,7%)	
N1	10 (55,6%)	5 (41,7%)	5 (83,3%)	0,152
<u>M-Status</u>				
M1	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	
<u>L-Status</u>				
L0	10 (58,8%)	7 (63,6%)	3 (50,0%)	
L1	7 (41,2%)	4 (36,4%)	3 (50,0%)	0,644
<u>V-Status</u>				
V0	14 (82,4%)	11 (100,0%)	3 (50,0%)	
V1	2 (11,8%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	
V2	1 (5,9%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	<b>0,035</b>
<u>R-Status</u>				
R0	13 (72,2%)	10 (83,3%)	3 (50,0%)	
R1	5 (27,8%)	2 (16,7%)	3 (50,0%)	0,268
<u>G-Status</u>				
G1	1 (5,6%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	
G2	12 (66,7%)	7 (58,3%)	5 (83,3%)	
G3	5 (27,8%)	4 (33,3%)	1 (16,7%)	0,529
<u>Perineuralscheideninfiltration</u>	13 (72,2%)	7 (58,3%)	6 (100,0%)	0,114
<u>UICC-Stadium</u>				
1B	3 (16,7%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)	
2A	5 (27,8%)	4 (33,3%)	1 (16,7%)	
2B	9 (50,0%)	5 (41,7%)	4 (66,7%)	
3	1 (5,6%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0,221

**Tabelle 11:** Pathologie distales Gallengangs-Karzinom

In der nachfolgenden Tabelle 12 sind die Details der pathologischen Tumorbewertung für die 21 Patienten mit einem Adenokarzinom der Ampulla oder der Papilla vateri und der sechs Patienten mit einem Adenokarzinom des Duodenums dargestellt. In beiden Entitätengruppen gab es keine Patienten mit einer Gefäßresektion aufgrund einer tumorösen Gefäßinfiltration.

<b>Pathologie Adenokarzinom (Patienten ohne Gefäßinfiltration)</b>				
	<b>der Ampulla und Papilla</b>	<b>des Duodenums</b>	<b>der Ampulla und Papilla</b>	<b>des Duodenums</b>
<u>T-Status</u>			<u>R-Status</u>	
T1	1 (4,8%)		R0	21 (100,0%) 6 (100,0%)
T2	8 (38,1%)		<u>G-Status</u>	
T3	9 (42,9%)	3 (50,0%)	G1	1 (4,8%)
T4	3 (14,3%)	3 (50,0%)	G2	12 (57,1%) 5 (83,3%)
<u>N-Status</u>			G3	7 (33,3%) 1 (16,7%)
N0	12 (57,1%)	4 (66,7%)	G4	1 (4,8%)
N1	9 (42,9%)	1 (16,7%)	<u>Perineuralscheide</u>	4 (19,0%) 1 (16,7%)
N2		1 (16,7%)	<u>UICC-Stadium</u>	
<u>M-Status</u>			1A	1 (4,8%)
M1	1 (4,8%)	0 0,0%	1B	4 (19,0%)
<u>L-Status</u>			2A	6 (28,6%) 2 (33,3%)
L0	8 (53,3%)	4 (66,7%)	2B	6 (28,6%) 1 (16,7%)
L1	7 (46,7%)	2 (33,3%)	3	3 (14,3%) 3 (50,0%)
<u>V-Status</u>			4	1 (4,8%)
V0	12 (85,7%)	6 (100,0%)		
V1	2 (14,3%)			

**Tabelle 12:** Pathologie Adenokarzinom der Ampulla und Papilla vateri und des Duodenums

Bei einem Patienten in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung wurde ein anaplastisches Karzinom des Pankreas diagnostiziert, welches folgendes Tumorstadium aufwies: T3, N0, M0, R0, G4, keine Perineuralscheideninfiltration und UICC-Stadium 2A.

Der ebenfalls außergewöhnliche Befund eines primären Plattenepithelkarzinoms in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung hatte folgende pathologische Tumorbewertung: T3, N1, M0, L1, V1, R0, G3, Perineuralscheideninfiltration und UICC-Stadium 2B.

Bei insgesamt sechs Patienten (3,8 %) wurde während des Krankenhausaufenthalts eine Metastasierung diagnostiziert. Die Metastasen fanden sich an folgenden Lokalisationen: In der Leber (n=3), im Omentum majus (n=2) und am Peritoneum im Sinne einer Peritonealkarzinose (n=1).

Bei insgesamt 39 Patienten ergab sich in der pathologischen Untersuchung eine unvollständige (R1) bzw. unklare (RX) Resektion des Tumors. Die Lokalisation des Resttumorgewebes ist der Tabelle 13 zu entnehmen. Am häufigsten war der retroperitoneale Absetzungsrand betroffen.

<b>Lokalisation Resttumorgewebe</b> (Mehrfachnennung möglich)	<b>Gesamt</b>	<b>ohne Gefäßbeteiligung</b>	<b>mit Gefäßbeteiligung</b>
R1 oder RX	39	16	23
<b>Resektatrand</b>			
lateral	5	3	2
cranial	5	2	3
caudal	4	2	2
ventral	9	2	7
retroperitoneal	16	8	8
Pfortader	4	0	4
V. mesenterica superior	1	0	1
Ductus choledochus	2	2	0
oraler Duodenumresektatrand	4	2	2
A. gastroduodenalis	1	1	0
peripankreatisches Weichgewebe	5	2	3

**Tabelle 13:** Lokalisation Resttumorgewebe

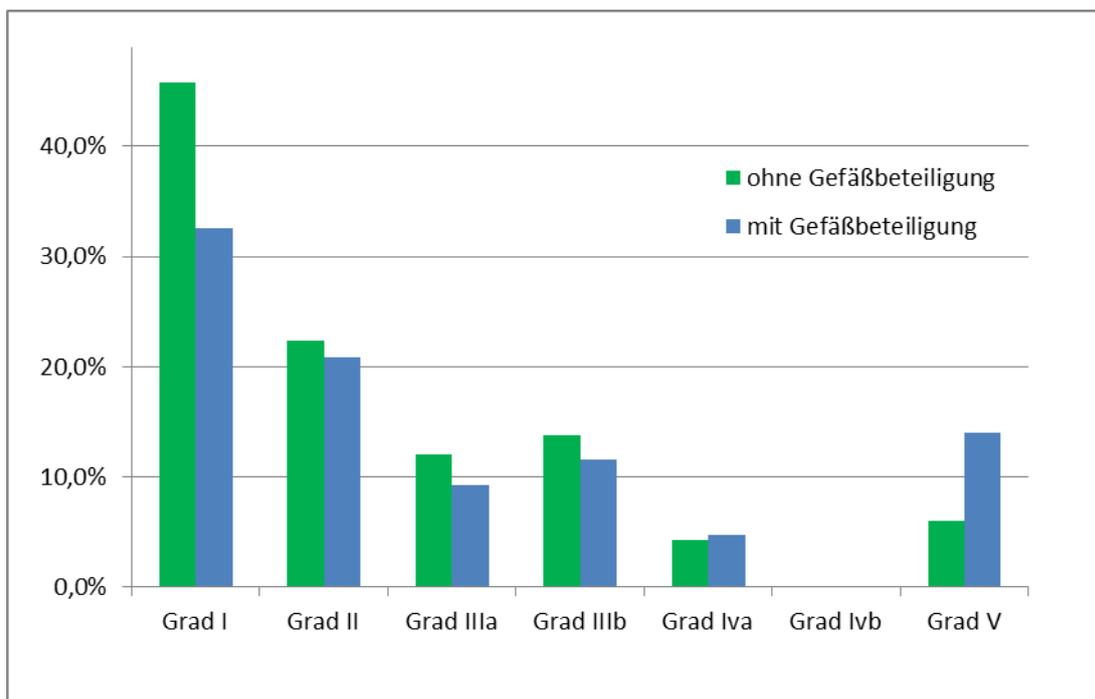
### Pathologie der resezierten Gefäße

Bei 32 (74,4 %) der 43 Präparate aus der Gruppe mit Gefäßinfiltration wurde von Seiten der Pathologie Stellung zum resezierten Gefäß genommen. In 18 Fällen (56,3 %) wurde eine Infiltration der Gefäßwand festgestellt, in acht Fällen (25,0 %) ergab sich kein Anhalt für Malignität, in drei Fällen (9,4 %) fand sich eine Tumorinfiltration am Resektatrand des Präparats im Bereich des Gefäßes, in zwei Fällen (6,3 %) zeigte sich eine Infiltration des perivenösen Fettgewebes und in einem Fall (3,1 %) eine entzündliche Gewebeveränderung.

### **3.2.6 Postoperative Daten**

#### Komplikationen

69,2 % der Patienten hatte eine oder mehrere Komplikationen. Hinsichtlich des Schweregrades, eingeteilt nach Clavien-Dindo, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dies ist in Abbildung 7 ersichtlich. Bei der überwiegenden Zahl der Komplikationen handelte es sich um Komplikationen der Schweregrade I, II und IIIa, welche als Minor-Komplikationen eingestuft werden.



**Abbildung 7:** Schweregrad der Komplikationen nach Clavien-Dindo (eigene Abbildung)

Die Auswertung bezüglich der separat erfassten nicht infektiösen und infektiösen Komplikationen ist in Tabelle 14 aufgeführt. Es ergaben sich hinsichtlich der Komplikationen bei keinem der Parameter signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

<b>Postoperative Komplikationen</b>				
	<b>Gesamt</b>	<b>ohne Gefäßbeteiligung</b>	<b>mit Gefäßbeteiligung</b>	<b>p-Wert</b>
Komplikationen gesamt	110 (69,2%)	83 (71,6%)	27 (62,8%)	0,335
Nicht-infektiöse Komplikationen	66 (41,5%)	51 (44,0%)	15 (34,9%)	0,366
Pankreasfistel	24 (15,1%)	21 (18,1%)	3 (7,0%)	0,132
Lymphfistel	5 (3,1%)	4 (3,4%)	1 (2,3%)	1,000
Passagestörungen	21 (13,2%)	15 (12,9%)	6 (14,0%)	1,000
Anastomoseninsuffizienz	10 (6,3%)	6 (5,2%)	4 (9,3%)	0,461
Nachblutung	10 (6,3%)	8 (6,9%)	2 (4,7%)	0,730
Kardiale Komplikationen	11 (6,9%)	9 (7,8%)	2 (4,7%)	0,729
Infektiöse Komplikationen	37 (23,3%)	31 (26,7%)	6 (14,0%)	0,138
Wundheilungsstörung	19 (11,9%)	16 (13,8%)	3 (7,0%)	0,285
Harnwegsinfekt	9 (5,7%)	8 (6,9%)	1 (2,3%)	0,446
Pneumonie	8 (5,0%)	6 (5,2%)	2 (4,7%)	1,000
Peritonitis	4 (2,5%)	4 (3,4%)	0 (0,0%)	0,575
Sepsis	8 (5,0%)	6 (5,2%)	2 (4,7%)	1,000
Intervention	8 (5,0%)	6 (5,2%)	2 (4,7%)	1,000
Reoperation	29 (18,2%)	20 (17,2%)	9 (20,9%)	0,646

**Tabelle 14:** Postoperative Komplikationen

41,5 % der Patienten hatten eine nicht-infektiöse Komplikation. Die häufigste war mit 15,1 % die Pankreasfistel. 23,3 % der Patienten erlitten eine infektiöse Komplikation, hier waren Wundheilungsstörungen am häufigsten (11,9 %). In 5,0 % (n=8) kam es im postoperativen Verlauf zu einer Blutungskomplikation aufgrund einer Arrosionsblutung, in deren Folge eine Angiographie mit interventioneller Blutstillung erfolgte. Hierbei fand sich die Blutungsquelle in den Stromgebieten der folgenden Arterien: A. hepatica communis (n=5), A. gastroduodenalis (n=2) und A. colica media (n=1). Es erfolgte jeweils eine interventionelle Versorgung: Viermal mittels Coiling und einmal mittels

Mikroembolisation. Zudem wurde dreimal ein gecovertes Stentgraft eingesetzt. Die Stillung der Blutung der A. hepatica communis erfolgte jeweils zweimalig mittels Coiling und Stentgraft sowie einmalig mittels Mikroembolisation. Coiling und Stentgraft wurden auch jeweils einmalig zur Blutstillung bei den Blutungen der A. gastroduodenalis eingesetzt. Die Blutung der A. colica media wurde durch Implantation eines Stentgrafts versorgt.

In 18,2 % der Fälle kam es innerhalb von 30 Tagen postoperativ zu einer oder mehreren Reoperation bzw. Operation aufgrund von Komplikationen. In fünf Fällen fand eine explorative Laparatomie ohne therapeutische Konsequenz statt. Eine Neuanlage der biliodigestiven Anastomose erfolgte in vier Fällen. Jeweils zweimalig wurden folgende Eingriffe durchgeführt: Drainageneuplatzierung bei galliger Sekretion, Übernähung der Pankreatikojejunostomie, Neuanlage der Pankreatikojejunostomie, Übernähung einer Dünndarmleckage, sekundärer Bauchdeckenverschluss, Blutstillung bei Nachblutung, Abzessausträumung, Hämatomausräumung. Folgende Eingriffe erfolgten jeweils einmalig: Übernähung der Gastroenterostomie, Übernähung bei Gallenleckage, Fibrinklebung bei Milzverletzung, Übernähung einer Magenperforation, Drainageneuanlage bei Pankreasfistel, Splenektomie bei Milzinfarkt, Darmdekompression mittels Darmeröffnung und Koagelevakuation bei sistierter venöser Blutung aus dem Restpankreas, Restpankreatektomie und Splenektomie bei Blutung aus dem Truncus coeliacus und eine Kolon-transversum-Resektion bei Durchblutungsstörung.

#### Aufenthalt auf Intensiv- (ITS) und Intermediate-Care-Station (IMC)

Im Verlauf des Krankenhausaufenthalts kam es bei 13,2 % der Patienten zu einer Rückverlegung auf die ITS von der Normalstation oder der IMC. Die Gesamtaufenthaltsdauer auf der ITS betrug durchschnittlich 7,2 Tage mit einer Streubreite von einem bis 61 Tagen. In der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung betrug sie 7,6 Tage und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung 5,7 Tage.

Bei 11,9 % der Patienten kam es zur Rückverlegung auf die IMC von der Normalstation. Die Gesamtaufenthaltsdauer auf IMC betrug im Durchschnitt 3,7 Tage mit einer Verteilung von null bis 26 Tagen. In der Gruppe ohne

Gefäßbeteiligung betrug sie 3,4 Tage und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung 4,3 Tage. Es ergab sich hinsichtlich der genannten Parameter kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

#### Krankenhausaufenthaltsdauer (Length of stay, LOS) und Sterbefälle

Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 24,8 Tage mit einer Streubreite von drei bis 84 Tagen. Ein Patient wurde bereits nach neun Tagen entlassen. Die Aufenthaltsdauer der Patienten ohne Gefäßbeteiligung lag bei 25,5 Tagen, die der Patienten mit Gefäßbeteiligung bei 22,6 Tagen. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant.

Die postoperative Letalität innerhalb von 30 Tagen betrug 5,0 % (acht Patienten). In der Gruppe mit Gefäßbeteiligung starben sechs Patienten (14,0 %) innerhalb von 30 Tagen und in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung waren es zwei Patienten (1,7 %). Dies ergab mit einem p-Wert von 0,005 eine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen. Die Todesursachen in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung waren die folgenden: akutes Leberversagen (n=3), Sepsis (n=2), und Blutung (n=1). Ursachen für den Tod durch Leberversagen waren eine protrahierte intraoperative Ischämie aufgrund der langen intraoperativen Ausklemmzeit der Pfortader, eine bereits präoperative bekannte Pfortaderthrombose und ein Coiling der A. hepatica communis bei Blutung aus der A. gastroduodenalis aufgrund einer Pankreasfistel. Als Fokus der postoperativen Sepsis wurde in einem Fall eine Pneumonie ermittelt. Im Falle des zweiten Patienten wurde trotz des Nachweises von H. influenza und K. pneumoniae im Trachealsekret, in Anbetracht einer positiven Blutkultur mit Enterokokkus faecalis, von einem abdominellen Fokus ausgegangen. In der daraufhin indizierten Relaparatomie, zeigte sich ein infarziertes Omentum majus, jedoch keine Anastomoseninsuffizienz oder Darmläsion. Die genaue Ursache des septischen Geschehens war somit nicht eindeutig zu identifizieren. Bei der Blutung handelte es sich um eine Arrosionsblutung aus dem Truncus coeliacus. Die beiden Patienten der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung starben an einem Herzinfarkt.

Betrachtet man jedoch die Letalität während des Krankenhausaufenthaltes zeigte sich keine Signifikanz beim Vergleich der beiden Gruppen.

Insgesamt starben zwölf Patienten (7,5 %) während des stationären Aufenthalts. Sieben (6 %) in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung und fünf (11,6 %) in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung. Im Folgendem sind die Todesursachen für die im Krankenhaus verstorbenen Patienten aufgeführt: Sepsis (n=6), akutes Leberversagen (n=2), Herzinfarkt (n=2), akute Linksherzinsuffizienz (n=1), Blutung (n=1). Sepsisauslöser in diesen Fällen waren jeweils ein paralytischer Ileus, eine Insuffizienz der Gastrojejunostomie, eine Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie, zweimal eine Pneumonie und einmal ließ sich kein eindeutiger Fokus finden (siehe oben). Gründe für das Leberversagen waren jeweils einmal eine protrahierte intraoperative Ischämie und eine bereits präoperativ bekannte Pfortaderthrombose. Die zum Tode führende Blutung wurde durch eine Arrosionsblutung des Truncus coeliacus ausgelöst.

### **3.2.7 Neoadjuvante und adjuvante Therapien**

Insgesamt waren vier Patienten neoadjuvant vorbehandelt, jeweils zwei aus jeder Gruppe. Folgende neoadjuvante Therapieverfahren wurden eingesetzt: Radiatio (n=1), Chemotherapie (n=1) und Radiochemotherapie (n=2).

47,8 % der Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Insgesamt 3,1 % der Patienten erhielten zusätzlich zur Chemotherapie eine adjuvante Radiatio. In der Gruppe mit Gefäßbeteiligung waren es vier Patienten und in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung ein Patient. Dies erwies sich mit einem p-Wert von 0,019 als statistisch signifikant.

### **3.2.8 Nachuntersuchungen mittels CT**

Für die Nachuntersuchung erfolgte zunächst der Ausschluss der Patienten mit einer präoperativen Thrombose im mesenterialvenösen Stromgebiet. Grund hierfür ist, dass im Rahmen dieser Arbeit die Auswirkungen der Operation auf

die postoperative Thromboserate ermittelt werden sollte. Eine Patientin aus der Gruppe mit Gefäßbeteiligung wurde deshalb ausgeschlossen.

Bei 72,8 % der Patienten war mindestens eine postoperative CT-Untersuchung im SAP-System hinterlegt. In der Gruppe mit Gefäßbeteiligung waren es 66,7 % und in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung 75,0 %. Die Patienten wurden durchschnittlich für 15,7 Monate mittels CT nachuntersucht mit einer Streubreite von 4 Tagen bis 10,3 Jahren. Dies ergab durchschnittlich 3,9 CT-Untersuchungen pro Patient (1 bis 22 CT-Untersuchungen). Bei 5,2 % der Patienten kam es zu einer Thrombose im mesenterialvenösen Stromgebiet. In der Gruppe mit Gefäßbeteiligung zeigten sich vier Thrombosen (14,3 %) und in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung zeigten sich zwei Thrombosen (2,3 %). Dies ergab einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,030.

In zwei Fällen handelt es sich um früh-auftretende Thrombosen, d.h. sie traten innerhalb von sechs Monaten auf. Beide Patienten stammten aus der Gruppe mit Gefäßbeteiligung. Bei einem Patienten trat eine totale Thrombose der Vena mesenterica superior am zwölften Tag postoperativ auf. Ein Tumorrezidiv zeigte sich erst wesentlich später, sodass hier kein Zusammenhang vermutet werden kann, sondern die Gefäßrekonstruktion ursächlich scheint. Bei dem anderen Patienten trat eine totale Thrombose der Pfortader nach 5,1 Monaten auf. Bei zudem im CT nachgewiesenem Tumorrezidiv ist von einer paraneoplastischen Genese bzw. einer lokalen Kompression der Pfortader als Ursache der Thrombose auszugehen.

In vier Fällen ließen sich die Thrombosen erst über sechs Monate nach Primäroperation nachweisen. Als Ursache konnte anhand der CT-Bilder jeweils ein Tumorrezidiv zugeordnet werden. Es traten jeweils zwei Thrombosen in jeder Gruppe auf. In der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung zeigte sich eine totale Thrombose des linken intrahepatischen Pfortaderastes, welche nach 6,4 Monaten auftrat und eine subtotale Pfortaderthrombose, welche nach 31,5 Monaten auftrat. In der Gruppe mit Gefäßbeteiligung zeigte sich bei einem Patienten nach 12,3 Monaten eine totale Thrombose der Pfortader und Vena mesenterica superior. Der andere Patient hatte eine totale Thrombose der Pfortader, welche nach 21,6 Monaten in einer CT-Nachuntersuchung erkannt

wurde. Bei keinem Patienten mit einer Thrombose im mesenterico-portalen Stromgebiet kamen im CT Zeichen einer portalen Hypertonie wie z. B. Aszites oder Ösophagusvarizen zur Darstellung.

Alle Ergebnisse der CT-Auswertung sind noch einmal in Tabelle 15 zusammengefasst.

<b>Postoperative Thrombosen im mesenterialvenösen Stromgebiet</b>						
OP-Gruppe	Ort der Resektion	Art Rekonstruktion	postop.Zeit	Ort der Thrombose	Art	Ursache
<b>Früh-auftretende Thrombosen (&lt; 6 Monate postop.)</b>						
mit	VMS	Naht	12 d	VMS	totale	unklar
mit	Konfluenz	Venenersatz	5,1 m	PA	totale	Tumorrezidiv
<b>Spät-auftretenden Thrombosen (&gt;6 Monate postop.)</b>						
ohne			6,4 m	li PA-Ast	totale	Tumorrezidiv
ohne			31,5 m	PA	subtotale	Tumorrezidiv
mit	Konfluenz	End-zu-End	12,3 m	PA und VMS	totale	Tumorrezidiv
mit	PA	Naht	21,6 m	PA	totale	Tumorrezidiv

PA = Pfortader, VMS = Vena mesenterica superior

**Tabelle 15:** Postoperative Thrombosen

### 3.2.9 Rezidiv- und Überlebensdaten

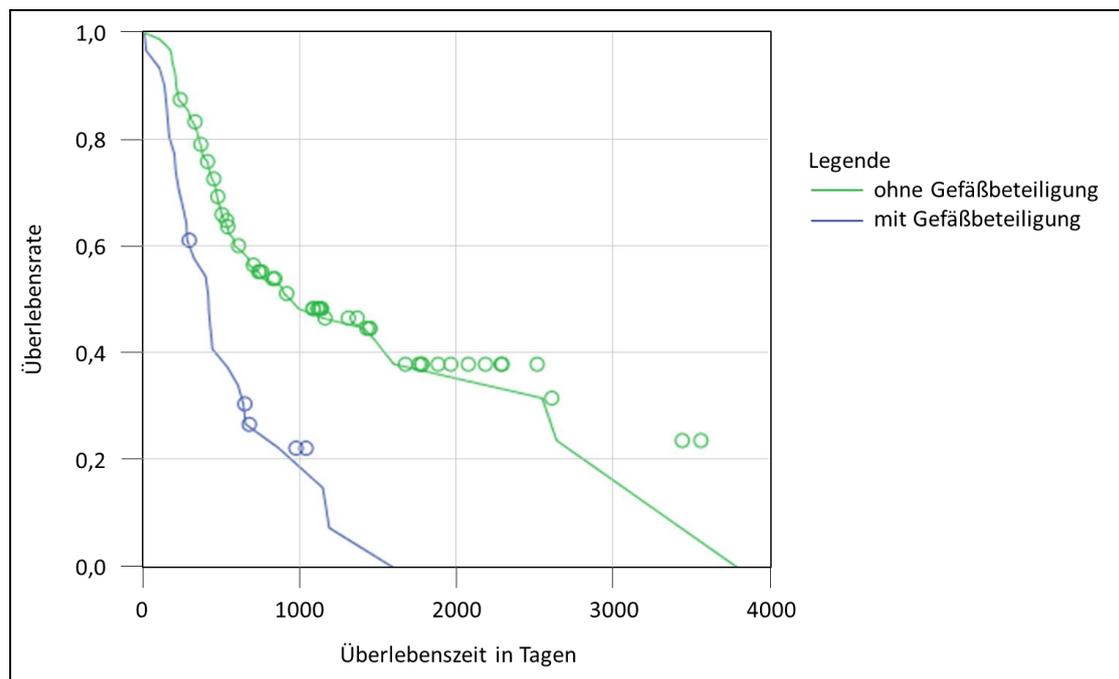
#### Rezidivfreie Zeit

Bei 51,2 % der 128 Patienten, welche keine Metastasen zum Operationszeitpunkt hatten und welche länger als 90 Tage nachuntersucht wurden, konnte ein Rezidivzeitpunkt ermittelt werden. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug für alle Patienten 15,1 Monate mit einer Verteilungsbreite von 43 Tagen bis 9,9 Jahren. In der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung betrug sie 18,9 Monate und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung 7,3 Monate. Damit ergab sich mit einem p-Wert von > 0,001 ein signifikanter Unterschied. Auch für die rezidivfreie Zeit der R0-resizierten Patienten dieser Gruppen ergab sich mit einem p-Wert > 0,001 ein signifikanter Unterschied. Die durchschnittliche rezidivfreie Zeit der R0-resizierten Patienten betrug 15,9 Monate. In der Gruppe ohne Gefäßinfiltration lag es bei 20,9 Monaten und in der Gruppe mit Gefäßinfiltration 5,5 Monaten.

## Überleben

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten beträgt 17,7 Monate, innerhalb der Gruppe ohne Gefäßinfiltration 22,2 Monate und innerhalb der Gruppe mit Gefäßinfiltration 10,6 Monate. Dies ergab mit einem p-Wert von  $> 0,001$  einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Von 153 Patienten ohne Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation wurden 83,7 % (128 Patienten) über 90 Tage lange nachuntersucht. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten betrug 22,2 Monate mit einer Verteilungsbreite von 96 Tagen bis 84,6 Monaten. Das durchschnittliche Überleben in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung betrug 31,4 Monate und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung 13,7 Monate, sodass sich mit einem p-Wert  $> 0,001$  ein signifikanter Unterschied ergab. In Abbildung 8 sind die Überlebenskurven dargestellt.

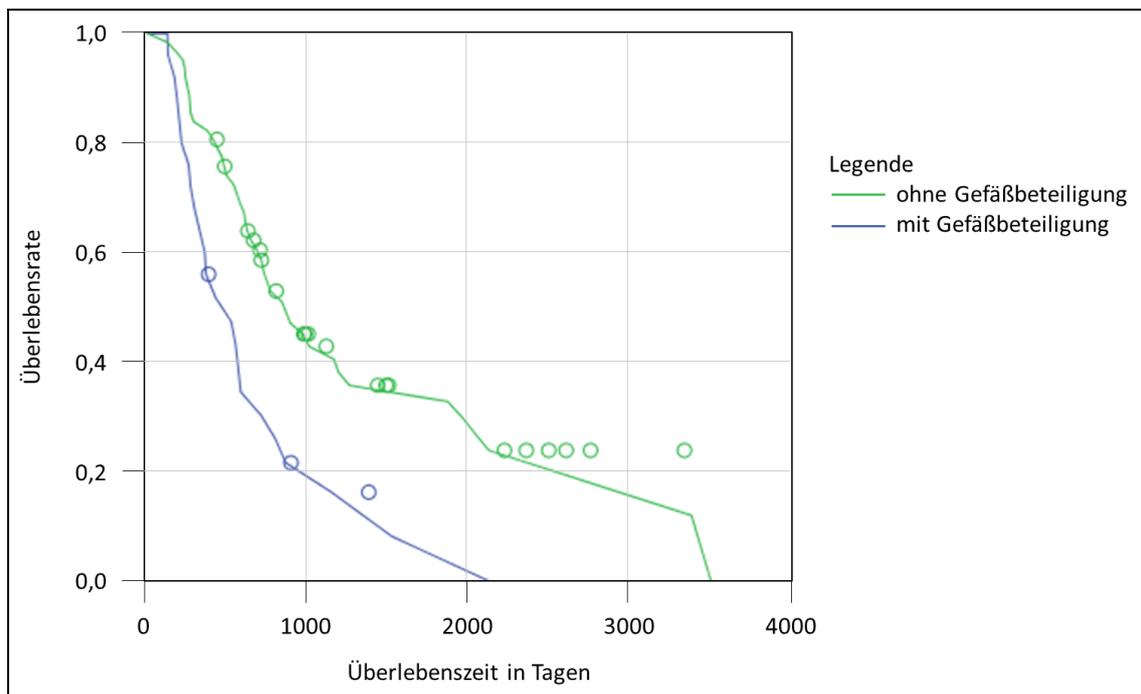


**Abbildung 8:** Überlebenskurve nicht-metastasierter Patienten mit Nachuntersuchungszeitraum über 90 Tage (eigene Abbildung)

Aus der Gruppe, der nachuntersuchten Patienten, wurden die Patienten ermittelt, bei welchen der Tumor vollständig reseziert wurde (R0). Dies waren

103 Patienten, deren mediane Überlebenszeit bei 29,7 Monaten lag. Die Überlebenszeit in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung lag bei 37,7 Monaten und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung bei 13,6 Monaten. Wieder zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,001).

In der Gruppe, der nachuntersuchten Patienten, gab es 87 Patienten, welche ein nicht-metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas. Diese Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 18,0 Monaten, wobei sich jedoch zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied ergab (p-Wert = 0,002). Die Überlebenszeit der Gruppe ohne Gefäßinfiltration betrug 22,2 Monate und die der anderen Gruppe 13,0 Monate. Die Überlebenskurven sind in der nachfolgenden Abbildung 9 dargestellt.



**Abbildung 9:** Überlebenskurven Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas  
(eigene Abbildung)

Aus dieser Gruppe wurden die 67 Patienten ausgewählt, welche R0 reseziert worden sind. Die mediane Überlebenszeit all dieser Patienten betrug 20,9 Monate. In der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung betrug sie 24,2 Monate und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung 10,6 Monate. Damit ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,004).

Aus dieser Gruppe wurden die 52 Patienten mit den Tumorstadien T3 N0 M0 und T3 N1 M0 ausgewählt, da dies die häufigsten Tumorstadien waren. Auch beim Vergleich dieser Überlebenszeiten ergab sich mit einem p-Wert von 0,024 ein signifikanter Unterschied. Die mediane Überlebenszeit betrug 19,1 Monate, die der Gruppe ohne Gefäßinfiltration 25,1 Monate und die der Gruppe mit Gefäßinfiltration 9,1 Monate.

In der Tabelle 16 sind alle Überlebensdaten zusammengefasst.

<b>Medianes Überleben (in Monaten)</b>					
<b>Auswahl Patienten</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Gesamt</b>	<b>ohne Gefäßbeteiligung</b>	<b>mit Gefäßbeteiligung</b>	<b>p-Wert</b>
Alle	159	17,7 [0,1-126,1]	22,2 [0,3-126,1]	10,6 [0,1-52,9]	> <b>0,001</b>
90 d und M0	127	22,2 [3,2-126,1]	31,4 [3,2-126,1]	13,7 [3,2-52,9]	> <b>0,001</b>
und R0	103	29,7 [3,2-126,1]	37,7 [3,2-126,1]	13,6 [4,2-52,9]	<b>0,001</b>
und Adeno-CA Pankreas	87	18,0 [3,2-87,6]	22,2 [3,2-87,6]	13,0 [3,2-52,9]	<b>0,002</b>
- und R0	67	20,9 [3,2-87,6]	24,2 [3,2-87,6]	10,6 [4,2-52,9]	<b>0,004</b>
- und R0,T3	52	19,1 [3,2-84,6]	25,1 [3,2-84,6]	9,1 [4,2-52,9]	<b>0,024</b>

**Tabelle 16:** Zusammenfassung Überlebensdaten

### **3.3 Gruppe „Benigne Befunde“**

Die Gruppe „Benigne Befunde“ setzt sich aus drei Patienten mit folgenden Entitäten zusammen: Pankreatitis (n=1) und Adenom des Pankreas (n=3). Es wurden einmal eine klassische Whipple-Operation und zweimal eine ppWhipple-Operationen durchgeführt. Zweimal fanden Resektionen an der Vena mesenterica superior und einmal an der Pfortader statt. Die Rekonstruktion erfolgte zunächst durch eine End-zu-End-Anastomose, welche aufgrund eines schlechten venösen Abstroms um einen mesenterico-portaler Bypass, mittels Vena saphena magna ergänzt, wurde. In den beiden anderen Fällen fand, jeweils aufgrund einer intraoperativen Verletzung des Gefäßes, eine Gefäßnaht statt. Im postoperativen Verlauf entwickelten zwei Patienten eine Passagestörung des Gastrointestinaltrakts und ein Patienten eine Pneumonie. Zudem trat bei einem Patienten am 17. postoperativen Tag eine Anastomoseninsuffizienz der Duodenojejunostomie auf. Es erfolgte eine Revisionsoperation mit anschließend zweimaliger Relaparatomie (18. und 22. Postoperativer Tag). Der Patient verstarb am 27. postoperativen Tag an einer

Sepsis mit Multiorganversagen. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der ITS betrug 9,7 Tage und die auf der IMC 4,3 Tage. Die beiden überlebenden Patienten blieben 40 bzw. 41 Tage im Krankenhaus. Der letzte dokumentierte Besuch im Universitätsklinikum Würzburg fand 28,3 bzw. 60,3 Monate nach der Operation statt.

### **3.4 Gruppe „Andere“**

Die Patientin der Gruppe „Andere“ hatte einen neuroendokrinen Tumor und wurde aufgrund der vom Adenokarzinom des Pankreas abweichenden Prognose dieser Gruppe zugeordnet. In der histologischen Untersuchung zeigte sich ein Tumor mit dem Differenzierungsgrad NETs-G2. Es wurde eine ppWhipple-Operation durchgeführt. Dabei wurde die Vena mesenterica superior reseziert und mittels einer End-zu-End-Anastomose rekonstruiert. Im postoperativen Verlauf zeigte sich bei ihr eine Passagestörung des Gastrointestinaltrakts. Sie verbrachte drei Tage auf der ITS, einen Tag auf der IMC und verließ nach 21 Tagen das Krankenhaus. Der letzte dokumentierte Besuch im Universitätsklinikum Würzburg fand 57,6 Monate nach der Operation statt.

## 4 Diskussion

Wie einleitend beschrieben, dient die vorliegende Arbeit der Fragestellung, ob die Resektionserweiterung um eine Venenresektion bei tumorös infiltrierten Venen im Rahmen einer Whipple-Operation zum Erlangen einer R0-Situation ohne wesentliche Beeinträchtigung von Morbiditäts- und Mortalitätsraten durchgeführt werden kann.

### 4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das Durchschnittsalter der Patienten in der vorliegenden Arbeit lag bei 68,2 Jahren. Damit zeigt sich ein Patientenkollektiv, welches ein wenig älter ist als in anderen Studien angegeben. So wurden in verschiedenen Arbeiten über Patienten, die sich einer Whipple-Operation unterzogen, Altersangaben von 60,6 bis 65,6 Jahren beschrieben.<sup>4-6, 41, 42, 44, 50, 51</sup> Die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Arbeit zeigte sich übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur. Die Mehrheit der Patienten war männlich (61,6 %), wie auch in anderen Arbeiten beschrieben (51,1 bis 68,4 %).<sup>4-6, 41, 42, 44, 52</sup> Ein Grund hierfür könnte das unterschiedliche Risikoverhalten der Geschlechter sein. So gelten Zigarettenkonsum als gesicherter und starker Alkoholkonsum als möglicher Risikofaktor für ein Pankreaskarzinom.<sup>53-55</sup> Als ein weiterer Risikofaktor gilt Übergewicht und vor allem Adipositas.<sup>56-58</sup> Dies spiegelt sich auch im Würzburger Patientenkollektiv wieder. 53,3 % der Patienten waren übergewichtig, davon 16,4 % adipös. Der durchschnittliche BMI-Wert der Würzburger Patienten lag mit 26,1 kg/m<sup>2</sup> im leicht übergewichtigen Bereich. Castleberry et al ermittelten mit 26,0 kg/m<sup>2</sup> bzw. 26,5 kg/m<sup>2</sup> für Patienten, die einer bzw. keiner Gefäßresektion unterzogen worden, einen ähnlichen BMI-Durchschnittswert in Ihrem Patientenkollektiv.<sup>50</sup>

## 4.2 Klinische Präsentation der Patienten

Als typisches Symptom einer größeren Raumforderung im Bereich des Pankreaskopfes zeigt sich häufig ein schmerzloser Ikterus. Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigten 69,8 % der Patienten bei Aufnahme in das Krankenhaus eine Cholestase mit den Symptomen Ikterus, dunkle Urinfärbung und Stuhlfärbung. Dies deckt sich mit den Angaben anderer Arbeiten, in welcher ein Ikterus in 65,3 bis 78,9 % der Fälle präoperativ beschrieben wurde.<sup>4, 6, 44</sup> Unspezifische Symptome wie Oberbauchschmerzen und Gewichtsverlust traten in anderen Studien in ähnlicher Häufigkeit wie in der vorliegenden auf.<sup>6, 44, 50</sup>

## 4.3 Vorerkrankungen der Patienten

Die häufigste Vorerkrankung im Patientenkollektiv war die arterielle Hypertonie, welche bei 60,4 % der Patienten bekannt war. In Ihrer Studie mit über 3500 Patienten ermittelten Castleberry et al mit 54,4 % eine ähnlich hohe Anzahl an Hypertonikern.<sup>50</sup> Weitere ermittelte Vorerkrankungen waren die folgenden: Diabetes mellitus (34,0 %), koronare Herzkrankheit (10,1 %), chronisch obstruktive Lungenkrankheit (6,9 %) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (1,9 %). Auch für diese Vorerkrankungen finden sich in der Studie von Castleberry et al recht ähnliche Zahlen, so wird der Diabetes mellitus mit 26,4 % angegeben, für die koronare Herzkrankheit mit 12,0 %, für die chronisch obstruktive Lungenkrankheit mit 4,3 % und für die periphere arterielle Verschlusskrankheit mit 1,5 %.<sup>50</sup> Diese Ähnlichkeit lässt sich vermutlich durch das ähnliche Alter und einem ähnlichen Risikoverhalten in den Patientenkollektiven erklären. Aufgrund der Vorerkrankungen wurden die Patienten den entsprechenden ASA-Werten zugeteilt. Die Patienten im Würzburger Patientenkollektiv hatten zu 45,8 % bzw. 1,3 % die ASA-Werte 3 bzw. 4. Die Literaturangaben bezüglich der Patienten mit hohen ASA-Werten variiert. So geben Ouaiissi et al an, dass etwa 14 % ihrer Patienten einen ASA-Wert von 3 oder 4 haben.<sup>4</sup> In der Arbeit von Carrere et al sind es nur 1,3 % und in der Arbeit von Castleberry et al sind es sogar 71 %, obwohl sie, wie oben

erwähnt, ähnliche Vorerkrankungsraten wie das Würzburger Patientenkollektiv hatten.<sup>44, 50</sup> Der Grund für diese erheblichen Unterschiede könnte zum einen in der Patientenauswahl für Pankreaskopfresektionen liegen, zum anderen ist die ASA-Klassifikation stark abhängig von der subjektiven Beurteilung des Anästhesisten. So bleibt die Formulierung der Klassifikation größtenteils unspezifisch und bietet damit einen breiten Ermessungsspielraum für die Zuordnung der Patienten.<sup>59</sup>

#### **4.4 Operation**

Im Würzburger Patientenkollektiv ergab sich ein signifikanter Unterschied bei den durchgeführten Operationsverfahren zwischen den beiden Gruppen. Dies lässt sich durch die unterschiedliche Tumorausbreitung in beiden Gruppen (siehe unten), welche Auswirkungen auf das Resektionsausmaß und somit auf die Wahl des Operationsverfahrens hat, erklären. So wurde die ppWhipple-Operation in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung relativ gesehen seltener durchgeführt als in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung (58,1 % vs. 84,5 %). Dafür wurden die klassische Whipple-Operation (10,3 % vs. 25,6 %) und die totale Pankreatektomie (16,3 % vs. 5,3 %) in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung häufiger durchgeführt. Dieser Unterschied zeigt sich in anderen Studien nicht bzw. wurde nicht untersucht.<sup>4, 60</sup> Jedoch ist auch in anderen Studien die pp-Whipple-Operation das am häufigsten verwendete Verfahren, gefolgt von der klassischen Whipple-Operation und der totalen Pankreatektomie.<sup>6, 52, 60</sup> Diese Verteilung der Operationsverfahren lässt sich durch die bessere Lebensqualität bei Erhalt des Pylorus durch die damit erhaltene physiologische Nahrungspassage bzw. das geringere Risiko eines Diabetes mellitus bei erhaltenem Pankreasschwanz erklären. Der Chirurg versucht daher nach Möglichkeit diese Strukturen zu erhalten. Aufgrund der prognostischen Konsequenz hat die R0-Resektion jedoch die höchste Priorität und deshalb können diese Strukturen nicht immer erhalten bleiben.

Bei 27,0 % (43 Patienten) der Würzburger Patienten wurde aufgrund einer intraoperativ vermuteten Tumordinfiltration eine Resektion venöser Gefäße

durchgeführt. Diese Angabe deckt sich mit denen aktueller Studien, in welchen Resektionsraten von 21 % bis 45 % angegeben werden.<sup>4, 41, 43, 44</sup> Die Tumorinfiltration ließ sich in 72,0 % der Fälle pathologisch bestätigen. In anderen Studien ergaben sich Infiltrationsraten von 56 bis 61 %.<sup>41, 52, 60, 61</sup> In der Studie von Gong et al liegt die Angabe bei über 95 %.<sup>43</sup> Diese Rate hängt vermutlich von der Indikationsstellung und intraoperativen Risikoabwägung zur Gefäßresektion ab. Sie lässt sich möglicherweise durch erweiterte präoperative Diagnostik, erfahrene Operateure und ausgeweitete Anwendung des Schnellschnittverfahrens steigern.

Die Rekonstruktion, welche der Gefäßresektion folgt, findet auch in anderen Studien mit ähnlichen Verfahren wie in der vorliegenden Arbeit statt.<sup>4, 39, 41, 43, 44, 51, 52</sup> So war in der Publikation von Gong et al die End-zu-End-Anastomose das häufigste Rekonstruktionsverfahren.<sup>43</sup> In der Studie von Smooth et al wurde am häufigsten mittels Naht rekonstruiert und in der Studie von Tseng et al mit einem autologen Venenersatz aus der Jugularvene.<sup>39, 41</sup> Die Auswahl des Rekonstruktionsverfahrens wird durch das Ausmaß der Resektion bzw. der Möglichkeit einer spannungsfreien Anlage der Gefäßanastomose und persönlichen Präferenzen des Chirurgen bestimmt. Durch eine Gefäßresektion wird die Komplexität des operativen Eingriffs deutlich vergrößert. Dies offenbaren auch die Operationszeiten, welche sich signifikant unterschieden. Operative Eingriffe mit Gefäßbeteiligung dauerten in der vorliegenden Studie mit 453,3 Minuten im Durchschnitt 123,0 Minuten länger als ohne Gefäßbeteiligung (330,3 Minuten). Dieser Unterschied wird in vielen Arbeiten bestätigt (377 bis 440 Minuten vs. 469 bis 550 Minuten).<sup>4, 42, 44, 50-52, 60</sup> Die vergleichsweise kurze Zeitangaben im Würzburger Patientenkollektiv könnten in der unterschiedlichen Zeiterfassung verschiedener Kliniken liegen. Trotz der vergrößerten Komplexität des Eingriffs zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied in der Transfusionsmenge zwischen den beiden Patientengruppen. Insgesamt erhielten 33,3 % der Patienten eine Transfusion. Dies deckt sich mit den Angaben anderer Studien (31,2 bis 45 %).<sup>4, 6</sup> In einigen Studien zeigt sich eine höhere Transfusionsrate bei venös-operierten Patienten bzw. ein signifikant höherer Blutverlust bei diesen Patienten.<sup>4, 41, 42, 50</sup> In

anderen Studien wird die Beobachtung der vorliegenden Arbeit bestätigt und es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.<sup>44, 60</sup> Denkbar ist, dass sich diese unterschiedlichen Ergebnisse durch verschiedene chirurgische Techniken erklären lassen. So könnte bei Anwendung bestimmter Techniken (z. B. Ausklemmen von Gefäßen) der Blutverlust vermindert werden.

## 4.5 Pathologie

Die Wahrscheinlichkeit der Tumorinfiltration von Gefäßen steigt mit zunehmender Tumorausdehnung. Dies lässt sich durch die signifikant unterschiedliche Tumorgöße bestätigen (2,6 cm in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung und 3,5 cm in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung). Die Tumorgöße wird in anderen Publikationen mit 2,2 bis 3 cm für Patienten ohne jegliche Gefäßbeteiligung und mit 3 bis 4 cm für venös-operierte Patienten angegeben.<sup>4, 41, 43, 44, 52, 60</sup> Auch in diesen Studien zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Dieser Umstand spiegelt sich in der Verteilung der UICC-Stadien wieder. So haben Patienten in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung wesentlich weiter fortgeschrittene UICC-Stadien als die Patienten der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung. Dies bestätigt auch die Studie von Ouaiissi et al.<sup>4</sup>

Bei 64,6 % aller Patienten mit Pankreaskopfresektion des Universitätsklinikums Würzburg im genannten Zeitraum zeigte sich ein periampulläres Adenokarzinom. Am häufigsten fand sich ein Adenokarzinom des Pankreas mit 46,7 %. Diese Angaben sind in etwa vergleichbar mit den Angaben aus Publikationen über die Indikation zur Whipple-Operation.<sup>5, 6</sup> Die unterschiedliche Verteilung der Entitäten auf die beiden untersuchten Gruppen ergibt sich vermutlich aus den anatomischen Gegebenheiten. Das Pankreas und der distale Gallengang haben eine engere anatomische Beziehung zur Pfortader und Vena mesenterica superior als das Duodenum und die Ampulla Vateri.

Betrachtet man nur die Patienten mit Adenokarzinomen des Pankreas, so ergibt sich am häufigsten das UICC-Tumorstadium 2B, also einem T-Status von 1 bis 3 mit nodalen Metastasen (N1). Dieses Tumorstadium trat auch in den Arbeit von Ouaiissi et al und Cheung et al am häufigsten auf (49,6 %).<sup>4, 62</sup> Dies lässt

sich dadurch erklären, dass das Pankreaskarzinom meist spät diagnostiziert wird. Somit sind die meisten Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits nicht mehr resektabel. Noch resektable Tumoren befinden sich hingegen bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium.

Trotz der radikaleren Resektionen in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung zeigte sich eine häufigere RX- bzw R1-Resektion als in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung für Patienten mit einem Adenokarziom des Pankreas. Für Gefäß-resezierte Patienten werden in der Literatur R1-Resektionsraten von 18 bis 42,4 % gefunden.<sup>4, 41, 44, 52, 60</sup> Damit ist die Rate im Würzburger Patientenkollektiv mit 41,7 % relativ hoch und zählt man die RX-resezierten dazu ergeben sich sogar 55,6 %. Auch in anderen Studien ergaben sich Unterschiede bezüglich der Resektionsrate zwischen Gefäß-resezierten und nicht-Gefäß-resezierten-Patienten.<sup>4, 41</sup> So zeigte sich bei OuaiSSI et al ein deutlicher Unterschied von 13,4 % zu 42,4 %.<sup>4</sup> In der Arbeit von Tseng et al zeigt sich für die Betrachtung des retroperitonealen Resektatrandes ein Unterschied von 12 % zu 22 %.<sup>41</sup> Andere Studien widerlegen die These und zeigen keinen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Resektionsraten.<sup>44, 60</sup> So geben Carrere et al R1-Raten von 15 % für Nicht-Gefäßoperierte und von 18 % für Gefäßoperierte an.<sup>44</sup> In der Studie von Riediger et al wurden R1-Raten von 21 % und 31 % ermittelt.<sup>60</sup> Damit zeigt sich zumindest die R1/RX-Rate in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung mit 18,4 % vergleichbar mit den Zahlen in anderen Arbeiten. Die häufigste Lokalisation verbliebener Tumorreste war das Retroperitoneum. Dies war auch in der Arbeit von OuaiSSI et al zu beobachten, in welcher 30,5 % der am Gefäß operierten Patienten einen positiven retroperitonealen Resektatrand hatten.<sup>4</sup>

#### **4.6 Postoperative Daten**

Die radikaleren Resektionen bei Patienten in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung hatten jedoch keinen Einfluss auf die Komplikationsrate. Sie zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im vorliegenden Patientenkollektiv hatten 69,2 % der Patienten eine oder mehrere

Komplikationen. In der Literatur finden sich Komplikationsraten von 33,3 bis 60,9 % bei Patienten nach Pankreaskopfresktion.<sup>5, 6, 44, 50, 52</sup> Die hohe Komplikationsrate im vorliegenden Patientenkollektiv könnte sich zum einem mit der Klassifizierung nach Clavien-Dindo erklären, da in dieser Klassifikation jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf als Komplikation gewertet wird.<sup>49</sup> Ouaisi et al, welche die gleiche Klassifikation zur Auswertung ihrer Komplikationen verwendeten, kamen zu einer deutlich niedrigeren Komplikationsrate (etwa 55 %).<sup>4</sup> Die vergleichbar hohe Komplikationsrate im vorliegenden Patientenkollektiv könnte somit auch durch die Patientenauswahl (hohes Alter, hohe ASA-Werte; siehe oben) begründet werden sowie durch eine gute Dokumentation des postoperativen Verlaufs, da sich die Diskrepanz zu den Ergebnissen von Ouaisi vor allem in den niedrigeren Schweregraden der Clavien-Dindo-Einteilung (Grad I und II) zeigt.<sup>4</sup>

Die häufigste Komplikation der Patienten dieser Arbeit war die Pankreasfistel mit 15,1 %. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur, in der Pankreasfisteln mit 12 bis 21 % der Whipple-operierten Patienten angegeben wird.<sup>4-6, 44, 52, 63</sup> Eine weitere häufige Komplikation in der Literatur ist eine Magenentleerungsstörung, welche mit 18 bis 24,9 % angegeben wird.<sup>4-6, 44, 52</sup> Im vorliegenden Patientenkollektiv ist diese Komplikation bei den Passagestörungen einzuordnen, welche zu 13,2 % auftrat.<sup>4-6, 44</sup>

In 18,2 % der Fälle kam es zu einer weiteren Operation. In der Literatur finden sich Reoperationsraten von 10,6 bis 16,5 %.<sup>4, 44, 63</sup> Damit liegt die Rate nur etwas höher als in anderen Studien. Dies könnte in Hinblick auf die vergleichbaren Komplikationsraten mit einer großzügigeren Indikationsstellung zur Relaparotomie zur Vermeidung schwerwiegender Komplikationen erklärt werden und kann somit ein zentrumsspezifischer Faktor sein.

Die postoperative Letalität innerhalb von 30 Tagen zeigte im vorliegenden Patientenkollektiv einen signifikanten Unterschied. So ergab sich für alle Patienten eine Mortalitätsrate von 5,0 %, für die Patienten ohne Gefäßbeteiligung von 1,7 % und für die Patienten mit Gefäßbeteiligung von 14,0 %. Einen signifikanten Unterschied in der 30-Tage-Mortalität ergab sich auch in der Studie von Castleberry et al.<sup>50</sup> Dieser Unterschied könnte mit der

größeren Komplexität bei Resektionserweiterungen mit Eingriffen an den Gefäßen und dem damit steigenden Risiko von Komplikationen erklärt werden. Dies spiegelt sich jedoch in den Komplikationsraten der vorliegenden Arbeit nicht wieder. Zudem zeigen die Mortalitätsraten während des gesamten Krankenhausaufenthaltes bei den untersuchten Patientenzahlen keinen signifikanten Unterschied (6,0 % in der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung vs. 11,6 % in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung). Dies bestätigt auch die Arbeit von Cheung et al mit einer Mortalitätsrate während des Krankenhausaufenthalts von 4,3 % für Nicht-Gefäßoperierte und mit 3,1 % für Gefäßoperierte.<sup>62</sup> Somit bleibt die Ursache für die initial erhöhte postoperative Mortalitätsrate bei Patienten mit Gefäßbeteiligung unklar. In der Literatur lassen sich perioperativen Mortalitätsraten mit 1 bis 6 % für nicht Gefäß-operierte Patienten und mit 2,1 bis 6,7 für Gefäß-operierte Patienten finden.<sup>4-6, 41-44, 60, 62</sup> Die vergleichsweise hohen Mortalitätsraten im vorliegenden Patientenkollektiv könnten in der Patientenauswahl (hohes Alter, hohe ASA-Werte) und der damit erhöhten Komplikationsrate (siehe oben) begründet liegen, spiegeln aber auch die Versorgungssituation in Deutschland, jenseits von publizierten Kollektiven adäquat wider.<sup>64</sup>

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im vorliegenden Patientenkollektiv betrug 24,8 Tage mit einem Median von 21 Tagen. In der Literatur lassen sich Aufenthaltsdauern von 9 bis 22,6 Tage für nicht Gefäß-operierte Patienten und von 13,5 bis 25,9 Tagen für Gefäß-operierte finden.<sup>4-6, 41, 42, 44, 50, 52, 60</sup> Der Grund für die vergleichsweise lange Aufenthaltsdauer könnte in den verschiedenen Gesundheitssystemen gesehen werden, die gegenüber der deutschen Versorgungssituation in vielen Bereichen deutlich kürzere stationäre Aufenthaltszeiten aufweist. Zudem könnte die höhere Komplikationsrate ein weiterer Grund für eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer sein (siehe oben).

## **4.7 Adjuvante Therapien**

47,8 % der Patienten dieser Arbeit erhielten eine adjuvante Chemotherapie, zudem erhielten 3,1 % der Patienten zusätzlich eine Radiatio. In einigen

Publikationen zeigen sich deutlich höhere Raten (Ramacciato et al. 72,2%), in anderen Publikationen zeigten sich noch niedrigere Raten für adjuvante Therapien (Tseng et al. 25,7 %, Ouaiissi et al. 19,1 %).<sup>4, 41, 52</sup> Laut aktueller Leitlinie ist zumindest die adjuvante Chemotherapie bei Patienten, die aufgrund eines Adenokarzinoms das Pankreas operiert wurden, empfohlen.<sup>7</sup> Deshalb müsste die Rate deutlich höher liegen. Für die niedrige Rate ergeben sich mehrere Ursachen: 1. Zu Beginn des Untersuchungszeitraumes war die adjuvante Chemotherapie noch nicht in der Leitlinie verankert. 2. Bei komplikativen Verläufen (z.B. länger bestehende Pankreasfistel) ist die Rate an adjuvant therapierbaren Patienten oft reduziert. 3. Eine unvollständige Nachuntersuchung aller Patienten sowie eine nicht ausreichende Dokumentation der adjuvanten Chemotherapie, insbesondere bei Patienten die nicht am Zentrum nach betreut wurden, können zur niedrigen Rate adjuvanter Chemotherapien beitragen. Die adjuvante Therapie dient der Verlängerung des Überlebens durch Verlängerung der rezidivfreien Zeit.

#### **4.8 Nachuntersuchung mittels CT**

Die Patienten wurden durchschnittlich 15,7 Monate mittels CT nachuntersucht. Diese CT-Untersuchungen wurden bezüglich einer portalvenösen Thrombose ausgewertet. Bei den Patienten mit Gefäßbeteiligung dieser Arbeit zeigten sich in 14,3 % der Fälle Thrombosen im mesenterialvenösen Stromgebiet, die 30-Tages-Rate betrug 3,6 % und die 1-Jahres-Rate betrug 7,1 %. In der Arbeit von Smooth et al zeigt sich eine höhere Thromboserate von 17 %.<sup>39</sup> Zudem wird die Rate der Thrombosen in den ersten 30 Tagen postoperativ mit 5 % angegeben.<sup>39</sup> Eine ähnliche Rate mit 4 % Thrombosen bei Gefäß-operierten Patienten während des Krankenhausaufenthaltes ermittelten Carrere et al.<sup>44</sup> Außerdem ergab sich in der Arbeit auch ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu nicht Gefäß-operierten.<sup>44</sup> Tseng et al geben eine Rate für mesenterialvenöse Thrombosen bei Gefäß-operierten Patienten im ersten postoperativen Jahr mit 6,9 % an.<sup>41</sup> Somit ähneln sich die Daten der vorliegenden Arbeit mit den wenigen Angaben in der Literatur. Die Ursache einer postoperativ identifizierten

Gefäßthrombose lässt sich nicht immer zweifelsfrei klären. Die im Kurzzeitverlauf aufgetretenen Komplikationen stellten sicherlich in erster Linie ein technisches Problem dar (Gefäßanastomose selbst, Entzündung oder Raumforderung nach Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie, etc.) wohingegen bei den Thrombosen im Langzeitverlauf oft auch ein lokales Tumorrezidiv ursächlich sein kann. Wie auch in der Publikation von Smooth et al zeigt sich auch im Würzburger Patientenkollektiv, dass die Thromboserate einen geringen Einfluss auf die Morbidität der Patienten hat.<sup>39</sup>

#### **4.9 Rezidiv- und Überlebensraten**

Die mediane rezidivfreie Zeit betrug für Patienten ohne Gefäßbeteiligung 18,9 Monate und für Patienten mit Gefäßbeteiligung 7,3 Monate. Ouaissi et al geben für Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas eine rezidivfreie Zeit von 14,6 bzw. 9 Monaten an.<sup>4</sup> Auch hier zeigte sich wie in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied.<sup>4</sup> Die Angabe der rezidivfreien Zeit ist in dieser Arbeit jedoch relativ ungenau. Bei nur 50,8 % der Patienten ist ein Rezidivzeitpunkt bekannt, obwohl bei 62,2 % sogar der Todeszeitpunkt bekannt ist. Somit wird die rezidivfreie Zeit vermutlich zu lang angegeben. Die Unterschiede der rezidivfreien Zeit lassen sich mit dem weiter fortgeschrittenen Tumorstadien und den häufigeren R1- und RX-Resektionen in der Gruppe mit hinreichend Gefäßbeteiligung erklären. Dies hat auch Einfluss auf die Überlebensraten. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich für alle Patienten ein signifikanter Unterschied bezüglich des medianen Überlebens. In der Gruppe ohne Gefäßbeteiligung betrug es 31,4 Monaten und in der Gruppe mit Gefäßbeteiligung 13,7 Monaten. Die Überlebensdaten wurden in verschiedenen Studien für verschiedene Entitätenszusammensetzungen untersucht. So stellten Carrere et al (Adenokarzinome des Pankreas und distale Gallengangskarzinome), Riedinger et al (maligne Entitäten) und Yekebas et al (maligne Entitäten) keinen signifikanten Unterschied der Überlebensraten fest.<sup>44, 45, 60</sup> Betrachtet man nur die Überlebensraten der Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas dieser Studie, zeigen sich auch hier signifikante

Unterschiede (22,2 Monate (Patienten ohne Gefäßbeteiligung) vs. 13,0 Monate (Patienten mit Gefäßbeteiligung)). In der Literatur lassen sich Überlebenszeiten von 12,3 bis 26,5 Monate für Patienten ohne Gefäßbeteiligung finden und von 12,5 bis 23,4 Monaten für Patienten mit Gefäßbeteiligung.<sup>4, 41-43, 51</sup> Der signifikante Unterschied bezüglich des Überlebens wurde in einigen Studien bestätigt.<sup>4, 43, 46</sup> So gaben Ouaisi et al Überlebensraten von 17,5 bzw. 18,7 Monaten an.<sup>4</sup> In der Studie von Gong et al zeigte sich ein deutlicher Unterschied von 13,3 Monaten zu 20,0 Monaten.<sup>43</sup> In anderen Studien wiederum ergab sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens.<sup>41, 42, 62</sup> So wird in der Studie von Cheung et al die Überlebenszeit mit 21,9 bzw. 24,4 Monaten angegeben.<sup>62</sup> Der Unterschied in der vorliegenden Studie ließe sich wieder mit der erhöhten R1/RX-Resektionsrate bei Patienten mit Gefäßbeteiligung erklären. Betrachtet man jedoch nur die R0-resezierten Patienten, ergibt sich auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Diesen Unterschied beschreiben auch Gong et al in Ihrer Arbeit, in welcher alle Patienten R0 reseziert worden sind.<sup>43</sup> Somit zeigen sich noch andere Einflussfaktoren, wie z. B. die zum Operationszeitpunkt noch nicht dedektierbare Mikrometastasierung bei Gefäß-operierten Patienten aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums. Dies spiegelt sich in den früheren Rezidivzeitpunkten wieder (siehe oben). Betrachtet man das in der Literatur angegebene durchschnittliche Überleben für palliative Patienten mit 6,2 bis 11,1 Monate, ergibt sich für Gefäß-resezierte Patienten ein geringer Überlebensvorteil gegenüber palliativen Patienten.<sup>17-19</sup> Es bleibt weiterhin zu diskutieren, ob eine Gefäßresektion im Rahmen einer Whippleoperation sinnvoll ist, um Patienten mit Boarderlinetumoren eine Überlebenschance durch eine R0-Resektion zur ermöglichen oder ob neoadjuvante Therapien sinnvoll sind in Vorbereitung auf einem Operation mit dem Ziel einer R0-Resektion.<sup>51, 52</sup>

#### **4.10 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass sich die beiden Patientengruppen bezüglich der Komplikationsrate, der Mortalität während des Krankenhausaufenthalts und der Krankenhausaufenthaltsdauer nicht unterscheiden. Jedoch ergeben sich signifikante Unterschiede bezüglich der R0-Resektionsraten und somit des Überlebens. Durch verbliebende Tumorreste steigt das Risiko eines frühen Lokalrezidivs und damit sinkt die Überlebenszeit, wie in dieser Studie deutlich geworden ist. Zudem scheint die Gefäßinfiltration auch in einer R0-Situation und bei kleineren Tumoren (T1 und T2) ein negativer prädiktiver Faktor zu sein, vermutlich aufgrund einer zum Operationszeitpunkt bereits vorhandenen, aber noch nicht detektierbaren, Mikrometastasierung. Damit ist der Nutzen der Patienten in Anbetracht der erhöhten perioperativen Mortalität bei minimalem Überlebensvorteil fragwürdig. Ob neoadjuvante Therapieprotokolle ein besseres Outcome ermöglichen ist derzeit Gegenstand von Studien (z.B. NeoLap Würzburg).

## 5 Zusammenfassung

Eine Pankreatoduodenektomie mit dem Ziel einer R0-Resektion ist die einzige kurative Therapie bei periampullären Adenokarzinomen, insbesondere Pankreaskarzinomen. Venöse Resektionen bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen sind heutzutage möglich. Die gegenwertige Studienlage ist jedoch nicht eindeutig bezüglich Morbiditäts- und Mortalitätsraten perioperativ sowie bezüglich des langfristigen onkologischen Outcomes. In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten, welche sich zwischen 01. Januar 2003 bis zum 28. Februar 2013 im Uniklinikum Würzburg aufgrund eines malignen Befundes einer Pankreatoduodenektomie unterzogen, in die Gruppen „Gruppe mit Gefäßbeteiligung“ und „Gruppe ohne Gefäßbeteiligung“ eingeteilt und verglichen. Die beiden Patientengruppen zeigten bezüglich der Komplikationsrate, der Mortalität während des Krankenhausaufenthalt und der Krankenhausaufenthaltsdauer keine Unterschiede. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der 30-Tage-Mortalität, sowie der R0-Resektionsraten und des Überlebens. Auch zwischen den R0-resezierten Patienten der beiden Gruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied der Überlebensraten.

Somit ist der Nutzen einer Operation bei venöser Gefäßinfiltration in Anbetracht der erhöhten perioperativen Mortalität bei minimalem Überlebensvorteil weiterhin fragwürdig.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Situs nach klassischer Whipple-Operation <sup>1</sup> (© Springer-Verlag) ...	7
Abbildung 2: Situs nach pyloruserhaltender Whipple-Operation <sup>1</sup> (© Springer-Verlag).....	8
Abbildung 3: Gefäßrekonstruktionen am Beispiel der Konfluenzregion (eigene Abbildung) .....	9
Abbildung 4: Gruppeneinteilungen (eigene Abbildung) .....	18
Abbildung 5: Ergebnisse Gruppeneinteilung (eigene Abbildung) .....	21
Abbildung 6: TNM-Stadien der Patienten mit Adenokarzinom (eigene Abbildung) .....	28
Abbildung 7: Schweregrad der Komplikationen nach Clavien-Dindo (eigene Abbildung) .....	32
Abbildung 8: Überlebenskurve nicht-metastasierter Patienten mit Nachuntersuchungszeitraum über 90 Tage (eigene Abbildung).....	39
Abbildung 9: Überlebenskurven Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas (eigene Abbildung) .....	40

Die schriftliche Genehmigungen des Verlags für die Nutzung der Abbildung 1 und Abbildung 2 in dieser Dissertation liegt vor.

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
Bzw.	beziehungsweise
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CA	Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CT	Computertomographie
Etc.	et cetera
IMC	Intermediate-Care-Station
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIS	Krankenhausinformationssystem
LOS	Length of stay
NET	Neuroendokriner Tumor
OP	Operation
PA	Pfortader
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Pp	pylorus preserving
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung (Unternehmen)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistiksoftware)
IBM	International Business Machines (Unternehmen)
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
VMS	Vena mesenterica superior
Z.B.	Zum Beispiel

## Literaturverzeichnis

1. Clavien P-A SM, Fong Y, Georgiev P. Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
2. O'Sullivan A. Whipple pancreaticoduodenectomy: a historical comment. *Grand Rounds*. 2007;7:L1-L2.
3. Whipple AO. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1946;82:623-31.
4. Ouaisi M, Hubert C, Verhelst R, Astarci P, Sempoux C, Jouret-Mourin A, et al. Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure. *World journal of surgery*. 2010;34:2648-61.
5. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Annals of surgery*. 1997;226:248-57; discussion 57-60.
6. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Annals of surgery*. 2006;244:10-5.
7. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom -Version 1.0 Oktober 2013. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
8. Jabbour SK, Mulvihill D. Defining the role of adjuvant therapy: ampullary and duodenal adenocarcinoma. *Seminars in radiation oncology*. 2014;24:85-93.
9. Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe. Robert Koch Institut; 2013.
10. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2014;371:1039-49.
11. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF, Deshpande V, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Annals of surgery*. 2013;257:731-6.
12. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 2005;92:1372-81.
13. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery*. 2011;150:466-73.
14. Estrella JS, Rashid A, Fleming JB, Katz MH, Lee JE, Wolf RA, et al. Post-therapy pathologic stage and survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation. *Cancer*. 2012;118:268-77.
15. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic

- acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304:1073-81.
16. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297:267-77.
  17. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25:1960-6.
  18. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1817-25.
  19. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31:1640-8.
  20. Bahra M, Jacob D, Langrehr JM, Neumann UP, Neuhaus P. Carcinoma of the distal and middle bile duct: surgical results, prognostic factors, and long-term follow-up. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2008;15:501-7.
  21. Bahra M, Langrehr JM, Neuhaus P. [Carcinomas of the distal bile duct]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2006;77:335-40.
  22. Chung YJ, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Kim DH. Prognostic factors following surgical resection of distal bile duct cancer. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2013;85:212-8.
  23. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Annals of surgery*. 1996;224:463-73; discussion 73-5.
  24. Wade TP, Prasad CN, Virgo KS, Johnson FE. Experience with distal bile duct cancers in U.S. Veterans Affairs hospitals: 1987-1991. *Journal of surgical oncology*. 1997;64:242-5.
  25. Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su WC. A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy*. 2003;49:154-8.
  26. Konishi M. Adjuvant chemotherapy for resectable biliary tract cancer: current status and future direction. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2012;19:301-5.
  27. Lee SY, Lee JH, Hwang DW, Kim SC, Park KM, Lee YJ. Long-term outcomes in patients with duodenal adenocarcinoma. *ANZ journal of surgery*. 2014;84:970-5.
  28. Kim MJ, Choi SB, Han HJ, Park PJ, Kim WB, Song TJ, et al. Clinicopathological analysis and survival outcome of duodenal

- adenocarcinoma. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2014;30:254-9.
29. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Annals of surgery*. 2009;249:63-71.
  30. Hurtuk MG, Devata S, Brown KM, Oshima K, Aranha GV, Pickleman J, et al. Should all patients with duodenal adenocarcinoma be considered for aggressive surgical resection? *American journal of surgery*. 2007;193:319-24; discussion 24-5.
  31. Poultides GA, Huang LC, Cameron JL, Tuli R, Lan L, Hruban RH, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Annals of surgical oncology*. 2012;19:1928-35.
  32. Topal B, Fieuws S, Aerts R, Weerts J, Feryn T, Roeyen G, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14:655-62.
  33. Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P. [Pylorus-preserving pancreatic head resection: a new standard for tumors]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2008;79:1107-14.
  34. Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1978;146:959-62.
  35. Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Annals of surgery*. 2007;245:187-200.
  36. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmie B, Uhl W, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *The British journal of surgery*. 2005;92:547-56.
  37. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Annals of surgery*. 2004;240:738-45.
  38. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery*. 1973;73:307-20.
  39. Smoot RL, Christein JD, Farnell MB. Durability of portal venous reconstruction following resection during pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1371-5.
  40. Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, van Leeuwen DJ, de Wit LT, Verbeek PC, et al. Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *The British journal of surgery*. 1994;81:1642-6.

41. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:935-49; discussion 49-50.
42. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD, Weber JC, Boudjema K, Wolf PD, et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *American journal of surgery.* 2001;182:120-9.
43. Gong Y, Zhang L, He T, Ding J, Zhang H, Chen G, et al. Pancreaticoduodenectomy combined with vascular resection and reconstruction for patients with locally advanced pancreatic cancer: a multicenter, retrospective analysis. *PloS one.* 2013;8:e70340.
44. Carrere N, Sauvanet A, Goere D, Kianmanesh R, Vullierme MP, Couvelard A, et al. Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. *World journal of surgery.* 2006;30:1526-35.
45. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Annals of surgery.* 2008;247:300-9.
46. Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World journal of surgery.* 2006;30:976-82; discussion 83-4.
47. TNM Klassifikation maligner Tumore 6.Auflage: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2004.
48. TNM Klassifikation maligner Tumoren, siebente Auflage: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2010.
49. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery.* 2004;240:205-13.
50. Castleberry AW, White RR, De La Fuente SG, Clary BM, Blazer DG, 3rd, McCann RL, et al. The Impact of Vascular Resection on Early Postoperative Outcomes after Pancreaticoduodenectomy: An Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *Annals of surgical oncology.* 2012.
51. Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, Heaton N, Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *The British journal of surgery.* 2016;103:179-91.
52. Ramacciato G, Nigri G, Petrucciani N, Pinna AD, Ravaioli M, Jovine E, et al. Pancreatectomy with Mesenteric and Portal Vein Resection for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Multicenter Study of 406 Patients. *Annals of surgical oncology.* 2016;23:2028-37.
53. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2012;23:1880-8.

54. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23:374-82.
55. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, Mendelsohn JB, Steplowski E, Lynch SM, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21:1213-25.
56. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama*. 2001;286:921-9.
57. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoehr S, Ulmer H, Concin H, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *British journal of cancer*. 2005;93:1062-7.
58. Larsson SC, Permert J, Hakansson N, Naslund I, Bergkvist L, Wolk A. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *British journal of cancer*. 2005;93:1310-5.
59. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL, Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49:239-43.
60. 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*. 2006;10:1106-15.
61. Turrini O, Wiebke EA, Delpero JR, Viret F, Lillemoe KD, Schmidt CM. Preservation of replaced or accessory right hepatic artery during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma: impact on margin status and survival. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1813-9.
62. Cheung TT, Poon RT, Chok KS, Chan AC, Tsang SH, Dai WC, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular reconstruction for adenocarcinoma of the pancreas with borderline resectability. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20:17448-55.
63. Keck T, Wellner UF, Bahra M, Klein F, Sick O, Niedergethmann M, et al. Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*. 2016;263:440-9.
64. Nimptsch U, Krautz C, Weber GF, Mansky T, Grutzmann R. Nationwide In-hospital Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany is Higher than Anticipated. *Annals of surgery*. 2016;264:1082-90.

## **Danksagung**

Ich danke Prof. Dr. I. Klein für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und Betreuung dieser.

Ich danke Dr. F. Anger für die engagierte Betreuung und dem ständigen Spenden von Motivation.

Zudem danke ich Sabine Karl für die Beratung in allen Statistikfragen.

Großen Dank an Niklas Schützler für die Hilfe bei allen technischen Problemen, die Beratung in Layoutfragen und den ständigen Ansporn die Arbeit fertig zu stellen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich immer unterstützen.

# Lebenslauf

## Schul- und Berufsausbildung

Juni 2007	Abitur an der Eichenschule Scheeßel
2008 bis 2014	Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
November 2014	Zweites Staatsexamen der Medizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

## Famulaturen

Februar 2011	Allgemeinmedizin, Praxis Hans-Martin Kahrs, Scheeßel
März 2011	Anästhesie, Karl-Olga-Krankenhaus, Stuttgart
August 2011	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Diakoniekrankenhaus, Rotenburg (Wümme)
September 2011	Urologie, Juliusspital, Würzburg
März 2012	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Diakoniekrankenhaus, Rotenburg (Wümme)

## Praktisches Jahr (August 2013 bis Juli 2014)

Erstes Tertial	Chirurgie, Steve Biko Hospital, Pretoria, Südafrika
Zweites Tertial	Innere Medizin, Spital Bülach, Schweiz
Drittes Tertial	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Würzburg

## Berufserfahrung

März 2015 bis Dezember 2016	Assistenzärztin in der Allgemein- und Viszeralchirurgie im Asklepiosklinikum Harburg
Januar 2017 bis Juni 2017	Assistenzärztin in der Orthopädie, Unfall-, Hand-, Fuß- und wiederherstellende Chirurgie in der Paracelsus-Klinik Henstedt-Ulzburg
Seit Juli 2017	Assistenzärztin in der Inneren Medizin in der Schön-Klinik Hamburg Eilbek

## Auslandsaufenthalt

2007 bis 2008	Au-Pair in den Vereinigten Staaten von Amerika
---------------	--

Julia Schützler