

# Technische Universität München

Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar

## **Pfortaderresektion bei lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Pankreas - kritische Analyse erweiterter Resektionskriterien**

Silke Kloe

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. J. H. Kleeff  
2. Priv.-Doz. Dr. M. M. Erkan

Die Dissertation wurde am 29.04.2014 bei der Technischen Universität eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.01.2015 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Das Pankreaskarzinom . . . . .	1
1.1.1 Epidemiologie . . . . .	1
1.1.2 Ätiologie . . . . .	3
1.1.3 Pathogenese . . . . .	4
1.1.4 Histologie und Lokalisation . . . . .	4
1.1.5 Diagnostik . . . . .	5
1.1.6 Therapie . . . . .	8
1.1.6.1 Operation . . . . .	8
1.1.6.2 Chemotherapie und Radiochemotherapie . . . . .	8
1.1.6.3 Neoadjuvante Therapie . . . . .	9
1.1.7 Prognose . . . . .	10
1.2 Venenresektion . . . . .	12
1.3 Zielsetzung . . . . .	15
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1 Patientenkohorten . . . . .	17
2.1.1 Präoperative Evaluierung . . . . .	19
2.1.2 Follow-up . . . . .	19
2.1.3 Definitionen . . . . .	19
2.2 Statistik . . . . .	21
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1 Deskriptive Analyse . . . . .	23
3.1.1 Demographische Faktoren . . . . .	23
3.1.2 Präoperative Charakteristiken . . . . .	24
3.1.3 Chirurgisches Vorgehen . . . . .	25
3.1.4 Histologie . . . . .	27
3.1.5 Postoperative Komplikationen . . . . .	30
3.1.6 Pfortaderthrombose . . . . .	32
3.1.7 Infiltration der Vene . . . . .	32
3.2 Überlebensanalysen . . . . .	36
3.2.1 Gesamtüberleben nach patientenbezogenen Merkmalen . . . . .	37
3.2.2 Gesamtüberleben nach tumorrelevanten Merkmalen . . . . .	41

3.2.3	Gesamtüberleben nach Behandlung . . . . .	45
3.2.4	Gesamtüberleben nach Veneninfiltration . . . . .	49
3.3	Cox-Regressionsmodell . . . . .	51
3.3.1	Univariate Analyse . . . . .	51
3.3.2	Multivariate Analyse . . . . .	53
3.4	Logistische Regression . . . . .	54
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>55</b>
4.1	Patientenmerkmale . . . . .	55
4.2	Tumor- und behandlungsspezifische Merkmale . . . . .	56
4.3	Veneninfiltration . . . . .	61
4.4	Überlebensanalysen . . . . .	62
4.5	Cox-Regressionsmodell . . . . .	65
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>77</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>A.</b>	Arteria, Arterie
<b>AP</b>	alkalische Phosphatase
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>CA 19-9</b>	Carbohydrate-Antigen 19-9
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>CT</b>	Computertomogramm, Computertomographie
<b>CTx</b>	Chemotherapie
<b>cWhipple</b>	klassischer Whipple
<b>DP</b>	distale Duodenopankreatektomie
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>ERCP</b>	endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie
<b>ESPAC</b>	European Study Group for Pancreatic Cancer
<b>EZM</b>	Extrazellulär Matrix
<b>FAMMM</b>	familial atypical multiple mole-melanoma
<b>FAP</b>	familiäre adenomatöse Polyposis coli
<b>FU</b>	Fluorouracil
<b>G</b>	Grading, Differenzierungsgrad
<b>gamma-GT</b>	gamma-Glutamyl-Transferase
<b>GOT</b>	Glutamatoxalacetattransaminase
<b>GPT</b>	Glutamatpyruvattransaminase
<b>HPF</b>	High Power Field
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IPMN</b>	intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
<b>LDH</b>	Lactat-Dehydrogenase
<b>M</b>	Metastasis, Fernmetastasen
<b>N</b>	Nodes, Lymphknoten
<b>PanIN</b>	pankreatische intraepitheliale Neoplasie
<b>PD</b>	Duodenopankreatektomie
<b>PDAC</b>	duktales Adenokarzinom des Pankreas
<b>pp</b>	pyloruserhaltend
<b>PSC</b>	Pankreas-Stellatum-Zellen
<b>R</b>	Residualtumor
<b>RCTx</b>	Radiochemotherapie
<b>STD</b>	Standardabweichung
<b>T</b>	Tumor, Tumorausbreitung, -infiltrationstiefe
<b>t-PD</b>	totale Duodenopankreatektomie
<b>UICC</b>	Union Internationale Contre le Cancer

<b>V.</b>	Vena, Vene
<b>VR</b>	Venenresektion
<b>VR+</b>	mit Venenresektion
<b>VR-</b>	ohne Venenresektion
<b>WHO</b>	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Altersabhängige Erkrankungsraten 2007-2008 in Deutschland (Robert-Koch-Institut 2012) . . . . .	2
1.2	Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2008 (Robert-Koch-Institut 2012) . . . . .	10
1.3	Whipple mit Resektion und End-zu-End-Rekonstruktion der V. mesenterica superior (Michalski et al. 2007) . . . . .	12
2.1	Übersicht der Verteilung der in die Analysen eingegangenen Patienten sowie den Ausschlusskriterien . . . . .	18
2.2	Patientenverteilung für die Subgruppenanalysen, stratifiziert nach histologisch nachgewiesener mikroskopischer Tumordinfiltration der Vene . . . . .	19
3.1	Altersverteilung der Patientenkohorten mit und ohne venöse Resektion . . .	24
3.2	Häufigkeit der mikroskopisch nachgewiesenen Infiltration der Vene nach venöser Resektion . . . . .	33
3.3	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach venöser Resektion . . . . .	36
3.4	Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit einer Venenresektion nach Geschlecht . . . . .	38
3.5	Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit einer Venenresektion nach Alter . . . . .	38
3.6	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach ASA-Score in Abhängigkeit einer Venenresektion . . . . .	40
3.7	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach präoperativem Diabetes mellitus in Abhängigkeit einer Venenresektion . . . . .	40
3.8	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach T-Status in Abhängigkeit einer Venenresektion . . . . .	41
3.9	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Lymphknotenstatus N in Abhängigkeit einer Venenresektion . . . . .	43
3.10	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Grading G in Abhängigkeit einer Venenresektion . . . . .	44
3.11	Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit einer Venenresektion nach Resektionsstatus R . . . . .	45
3.12	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Operationsverfahren in Abhängigkeit einer Venenresektion . . . . .	47
3.13	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit einer Venenresektion . . . . .	48
3.14	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach mikroskopischer Veneninfiltration bei venöser Resektion . . . . .	50

3.15 Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Veneninfiltration unabhängig einer venösen Resektion . . . . .	51
--	----

# Tabellenverzeichnis

1.1	Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten weltweit sowie in verschiedenen Regionen (Weltstandard) . . . . .	2
1.2	WHO Klassifikation der Tumoren des exokrinen Pankreas, nur Adenokarzinome (nach WHO, 2000) . . . . .	5
1.3	Grading der Pankreaskarzinome (nach WHO, 2000) . . . . .	7
1.4	TNM-Klassifikation der Tumoren des exokrinen Pankreas (7. Auflage 2009 - deutsche Auflage 2010 (Wittekind 2010)) . . . . .	7
1.5	Stadieneinteilung nach UICC der Tumoren des exokrinen Pankreas . . . . .	7
1.6	UICC-Stadien abhängiges Überleben nach Resektion (Bilimoria et al. 2007)	11
1.7	Morbidität, Mortalität und medianes Überleben bei Pankreatektomie mit Venenresektion (VR+) im Vergleich zu Pankreatektomie ohne Venenresektion (VR-) (z.T. analog zu Zhou et al.) . . . . .	13
2.1	Postoperative Komplikationen nach der Dindo und Clavien Klassifikation, angepasst für Pankreaschirurgie (DeOliveira et al. 2006) . . . . .	20
3.1	Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten mit venöser Resektion verglichen mit der Patientengruppe ohne venöse Resektion . . . . .	23
3.2	Präoperative Charakteristiken einschließlich neoadjuvanter Therapie und adjuvanter/additiver Chemotherapie der beiden Patienten-Kohorten . . . . .	25
3.3	Operationsmethoden und Operationsdauer in beiden Patientenkohorten sowie Venenrekonstruktionstechnik nach venöser Resektion . . . . .	26
3.4	Histologie nach WHO-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren 2000 . . . . .	27
3.5	Patientencharakteristika nach Tumorlokalisation . . . . .	27
3.6	Histopathologische Ergebnisse der 156 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas . . . . .	28
3.7	Verteilung der UICC-Stadien in beiden Patienten-Kohorten . . . . .	29
3.8	Postoperative Komplikationen (30 Tage) und Mortalität (60 Tage) . . . . .	31
3.9	Bluttransfusion und Antibiotikagabe bei Grad II Komplikation nach Dindo und Clavien Klassifikation . . . . .	31
3.10	Demographische Faktoren der Subgruppen venöse Resektion mit Infiltration vs. venöse Resektion ohne Infiltration der Vene . . . . .	33
3.11	OP-Verfahren und postoperative Komplikationen in den Subgruppen venöse Resektion mit vs. ohne Infiltration der Vene . . . . .	34
3.12	Histopathologische Ergebnisse in den Subgruppen venöse Resektion mit vs. ohne Infiltration der Vene . . . . .	35
3.13	Gesamtüberleben der Patienten mit vs. ohne venöse Resektion . . . . .	36
3.14	Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Venenresektion nach Sex und Alter	37



3.15 Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer venösen Resektion bei ASA 1/2 und ASA 3 sowie präoperativem Diabetes mellitus . . . . .	39
3.16 Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer venösen Resektion nach T- und N-Status . . . . .	42
3.17 Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer venösen Resektion nach Grading G und R-Status . . . . .	43
3.18 Gesamtüberleben nach Operationsverfahren und postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit einer venösen Resektion . . . . .	46
3.19 Gesamtüberleben der Patienten mit venöser Resektion und mikroskopischer Infiltration der Vene vs. Venenresektion ohne Infiltration vs. alle PD ohne Infiltration . . . . .	50
3.20 Univariate Analyse der Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben, adjustiert für venöse Resektion . . . . .	52
3.21 Multivariate Analyse der Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben . . . .	53
3.22 Multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben . . . . .	54
3.23 Univariate Risikoanalyse für venöse Resektion . . . . .	54

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Pankreaskarzinom

Die meisten Pankreaskarzinome entstehen aus dem exokrinen Anteil des Pankreas, den azinären und duktalem Zellen. Diese bilden die für die Verdauung notwendigen Pankreasenzyme. Mit 92% ist das duktalem Adenokarzinom das häufigste Pankreaskarzinom (Böcker, Aguzzi 2008). Auf dieses wird in dieser Arbeit näher eingegangen. Unspezifische Symptome und fehlende Screeningfaktoren führen zu einer späten Erstdiagnose und der damit verbundenen schlechten Prognose der Erkrankung.

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom steht mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 4,4/100000 für Männer und 3,3/100000 für Frauen weltweit an Position 12 der häufigsten Krebsneuerkrankungen (International Agency for Research on Cancer 2008). Es zählt somit zu den weniger häufigen malignen Erkrankungen. In den entwickelten Ländern ist die Inzidenz mit 8,3/100000 bei den Männern und 5,5/100000 bei den Frauen für das Pankreaskarzinom höher als in den weniger entwickelten Ländern mit 2,7/100000 bzw. 2,1/100000 (International Agency for Research on Cancer 2008). Diese Differenz kann sowohl mit einer verbesserten Diagnostik und Erfassung der Erkrankung in den entwickelten Ländern als auch mit den mutmaßlichen exogenen Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.1.2, Seite 3) erklärt werden.

Auch hinsichtlich ethnischer Gruppen gibt es Differenzen bezüglich der Inzidenz. In den USA weisen Afroamerikaner mit 17,7 und 14,4 für Männer und Frauen die höchste altersstandardisierte Inzidenzrate auf (Amerikastandard). Bürger asiatischer Abstammung haben mit 10,5 und 8,8 für Männer und Frauen die niedrigste Inzidenz, während die weiße Bevölkerung mit 13,7 für Männer und 10,6 für Frauen dem Gesamtdurchschnitt entspricht (National Cancer Institute 2011).

Das Pankreaskarzinom betrifft vor allem ältere Menschen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 70 Jahren und für Frauen bei 76 Jahren (Robert-Koch-Institut 2012). Vor dem 40. Lebensjahr sind Pankreaskarzinome sehr selten. In den USA sind 97,4% aller Erkrankten älter als 44 Jahre (National Cancer Institute 2011). Das Lebenszeitrisko beträgt für Männer und Frauen 1,5% (Robert-Koch-Institut 2012).

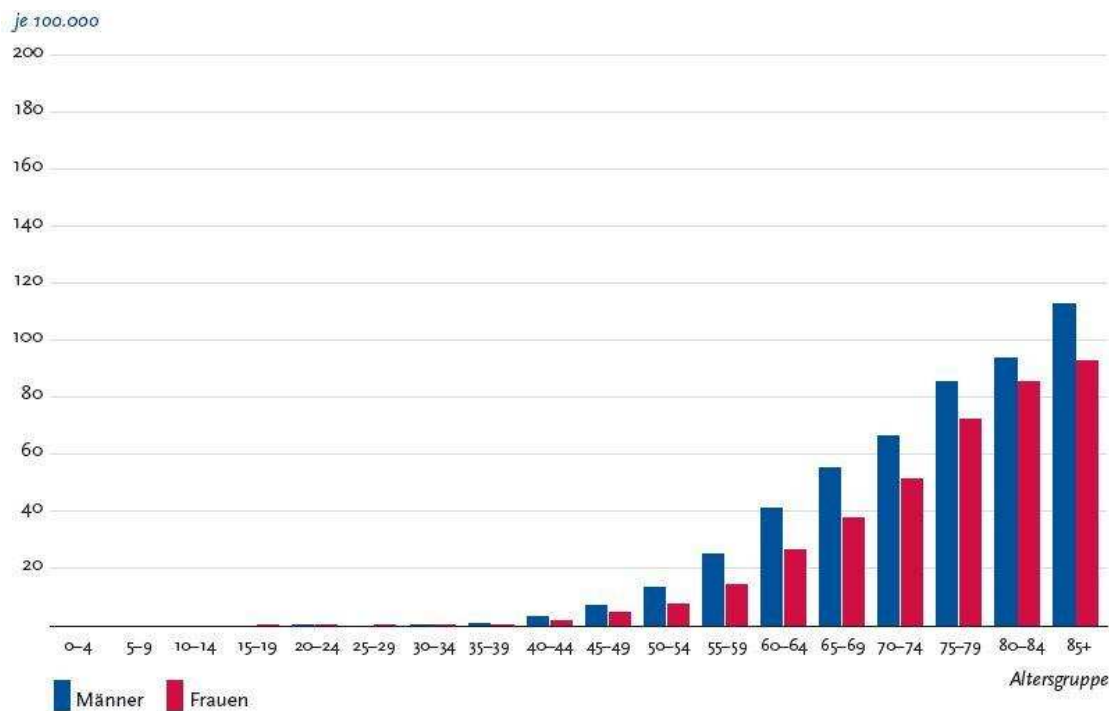
In Deutschland nimmt das Pankreaskarzinom im Jahr 2008 bei den Männern den 9. Platz und bei den Frauen den 7. Platz in der Statistik der Krebsneuerkrankungen ein. Es erkrankten 7390 Männer und 7579 Frauen neu. Dies entspricht einer altersstandardisierten Inzidenz von 13,4/100000 für Männer bzw. 9,8/100000 für Frauen (Europastandard). Wegen der kurzen Überlebenszeiten nach Diagnosestellung ist die Mortalitätsrate fast identisch mit der Inzidenzrate. Die altersstandardisierte Mortalität beträgt 13,0 für Männer und 9,2 für

**Tabelle 1.1:** Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten weltweit sowie in verschiedenen Regionen (Weltstandard)

	Inzidenzrate		Mortalität	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Weltweit <sup>1</sup>	3,3	4,4	3,1	4,2
entwickelte Länder <sup>1</sup>	5,5	8,3	4,1	8,0
weniger entwickelte Länder <sup>1</sup>	2,1	2,7	2,0	2,5
Europa <sup>1</sup>	5,2	8,1	5,0	8,0
Deutschland <sup>1</sup>	6,1	8,8	5,7	8,2
Deutschland <sup>2*</sup>	9,8	13,4	9,2	13,0
USA				
Gesamt <sup>1</sup>	6,1	8,0	5,1	7,3
Gesamt <sup>3**</sup>	10,8	13,8	9,5	12,5
Weißer <sup>3**</sup>	10,6	13,7	9,3	12,4
Schwarze <sup>3**</sup>	14,4	17,7	12,6	15,5
Asiaten <sup>3**</sup>	8,8	10,5	6,9	8,4

\* Europastandard, \*\* Amerikastandard

<sup>1</sup> International Agency for Research on Cancer 2008, <sup>2</sup> Robert-Koch-Institut 2012, <sup>3</sup> National Cancer Institute 2011



**Abbildung 1.1:** Altersabhängige Erkrankungsdaten 2007-2008 in Deutschland (Robert-Koch-Institut 2012)

Frauen, was absolut 7327 Sterbefälle bei den Männern und 7508 bei den Frauen bedeutet (Robert-Koch-Institut 2012). Diese schlechte Prognose spiegelt sich in der Statistik der häufigsten Krebstodesursachen wider. Hier stellt das Pankreaskarzinom die 4. häufigste Krebstodesursache in Deutschland dar (Robert-Koch-Institut 2012).

### 1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist derzeit noch weitestgehend unbekannt. Verschiedene Risikofaktoren werden diskutiert.

Rauchen gilt als gesicherter Risikofaktor für Pankreaskarzinome (Maisonnette, Lowenfels 2010). Es wird als Hauptursache für 20-25% aller neu diagnostizierten Fälle angesehen und ist, abhängig von Dauer und Dosis, mit bis zu einer Verdopplung des Risikos assoziiert (Lynch et al. 2009; Iodice et al. 2008).

Ein Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit bzw. erhöhtem Body-Maß-Index und Bauchspeicheldrüsenkrebs wurde in mehreren Studien nachgewiesen, wobei die Risikoerhöhung variiert (Larsson et al. 2007; Genkinger et al. 2011; Berrington Gonzalez et al. 2003). Arslan geht von einem 20% höheren Risiko bei Übergewicht und Fettleibigkeit aus (Arslan et al. 2010). Andere beschreiben bei einem BMI  $\geq 30$  im Vergleich zu einem BMI 21-22,9 eine 47%ige Steigerung des Risikos (Genkinger et al. 2011).

Bisher gibt es keinen sicheren Nachweis für Essgewohnheiten als prädisponierenden Faktor. Diskutiert werden jedoch Risikoerhöhungen für hohen Konsum an Fleisch, insbesondere für gegrilltes oder geräuchertes, Cholesterin und andere nitrosaminhaltige Speisen (Maisonnette, Lowenfels 2010). In einer jüngst veröffentlichten Studie wurde für Männer eine Beziehung zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und dem Risiko für ein Pankreaskarzinom festgestellt (Larsson, Wolk 2012). Eine geringe Verminderung des Risikos wird für Zitrusfrüchte, Vitamin D und eine mediterrane Kost diskutiert (Maisonnette, Lowenfels 2010). Zwischen Alkoholkonsum und Bauchspeicheldrüsenkrebs zeigen die meisten neueren Studien keine oder nur eine schwache Assoziation, diese aber nur in Gruppen mit sehr hohem Alkoholkonsum ( $\geq 30$ g Alkohol/Tag) (Genkinger et al. 2009). Tramacere zeigte in einer jüngsten Metaanalyse eine 22%ige Risikoerhöhung bei sehr hohem Alkoholkonsum (Tramacere et al. 2010).

Ein Diabetes mellitus Typ 2 geht mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom einher, wobei berücksichtigt werden muss, dass Diabetes auch ein Initialsymptom sein kann (Huxley et al. 2005). Bezüglich der Risikoerhöhung ist die aktuelle Studienlage inkonsistent. Etwa 1% der Diabetiker  $\leq 50$  Jahre entwickeln in den folgenden 3 Jahren nach Erstdiagnose ein Pankreaskarzinom, was einer 8-fachen Risikoerhöhung entspricht (Chari et al. 2005). Andere zeigen eine geringere Risikoerhöhung mit einem relativen Risiko von 1,48 für Männer und 1,44 für Frauen (Coughlin et al. 2004; Huxley et al. 2005). Auch für Diabetes mellitus Typ 1 wurde ein erhöhtes Risiko gezeigt (Stevens et al. 2007).

In zwei Studien wurde für Infektionskrankheiten, wie Hepatitis-B-Virus-Infektionen und auch in geringerem Umfang für Hepatitis-C-Virus-Infektionen, eine Verbindung entdeckt (Maisonnette, Lowenfels 2010). Auch eine *Helicobacter pylori* Infektion ist mit einem höheren Risiko assoziiert (Trikudanathan et al. 2011; Risch et al. 2010).

Ein erhöhtes Risiko gilt zudem für die chronische Pankreatitis. Nach Erstdiagnose liegt die Inzidenzrate bei 14,4 (Lowenfels et al. 1993). Die hereditäre Pankreatitis ist sogar mit einem kumulativen Risiko von 40% assoziiert bis zum 70. Lebensjahr an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Howes et al. 2004). Etwa 5-10% aller Pankreaskarzinome

werden auf familiäre Faktoren zurückgeführt (Hidalgo 2010). Verwandte ersten Grades eines Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs weisen ein 2-fach erhöhtes Risiko auf (Permeth-Wey, Egan 2009). Mutationen sind oft verantwortlich für hereditäre Syndrome, welche durch das Auftreten verschiedener Tumoren gekennzeichnet sind. Diese stellen ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome dar (FAMMM-Syndrom, Peutz-Jeghers Syndrom, Familiäres Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Fanconi-Anämie, FAP, Li-Fraumeni Syndrom, Lynch-Syndrom) (Maisonneuve, Lowenfels 2010).

Ein erhöhtes Risiko wird auch mit den Blutgruppen A, B und AB im Vergleich zu Blutgruppe 0 assoziiert (Wolpin et al. 2010).

### 1.1.3 Pathogenese

Das Pankreaskarzinom resultiert nach aktueller Datenlage aus einer zunehmenden Akkumulation verschiedener Genmutationen (Hidalgo 2010). Ausgehend vom Gangepithel entwickelt sich über Vorläuferläsionen, so genannte pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN, eingeteilt nach Dysplasiegrad I-III) das invasive duktales Adenokarzinom (Hidalgo 2010). Diese Tumorprogression ist begleitet von der zunehmenden Akkumulation von Mutationen, welche zur Aktivierung des KRAS2-Onkogens (90%), zur Inaktivierung der Tumorsuppressorgene CDKN2A (95%) und p53 (50-70%), sowie zum Verlust von DPC4 bzw. SMAD4 (50%) führen (Feldmann et al. 2007; Hidalgo 2010).

Für die Karzinogenese scheinen außerdem Pankreas-Karzinom-Stammzellen einen wichtigen Faktor darzustellen. Diese sind gegen die konventionellen Therapien, wie Chemotherapie und Strahlentherapie, resistent (Hidalgo 2010). Pankreas-Karzinom-Stammzellen stellen wie auch die Stellatumzellen mögliche Angriffspunkte für neue Therapieverfahren dar. Pankreas-Stellatum-Zellen (PSC), auch bekannt als Myofibroblasten, sind Bestandteil des Tumorstromas und sind sowohl für die desmoplastische Stromareaktion (Fibrose) als auch für die schlechte lokale Vaskularisation und hohe Gewebhypoxie verantwortlich (Hidalgo 2010; Erkan et al. 2012; Olive et al. 2009). Eine Schädigung von Pankreaszellen führt zur Aktivierung der PSC und damit zur Synthese und exzessiven Ablagerung von Proteinen der extrazellulären Matrix (EZM) (Erkan et al. 2012; Erkan et al. 2009). Über die Mechanismen der Aktivierung wird derzeit noch diskutiert. Die Tumor-Stroma-Interaktion trägt dazu bei, dass das Stroma und damit die PSC die Tumorprogression, die Invasion und die frühe Metastasierung entscheidend beeinflusst (Hidalgo 2010). Die PSC tragen laut jüngsten Mausmodellen auch zu der schlechten Ansprechrate auf Chemotherapie und Strahlentherapie bei (Hidalgo 2010). In wie weit dies auch auf den Menschen übertragen werden kann, muss durch weitere Forschung geklärt werden.

### 1.1.4 Histologie und Lokalisation

Funktionell kann das Pankreas in endokrines Drüsengewebe, den Langerhans-Inselzellen und in exokrines Drüsengewebe, bestehend aus azinären und duktales Zellen, unterteilt

werden. Die exokrinen Zellen, welche die Hauptmasse des Pankreas darstellen, bilden die für die Verdauung notwendigen Pankreasenzyme. Die endokrinen Inselzellen bilden 1-2% des Organs. Sie produzieren die Hormone Insulin, Glucagon, Somatostatin und pankreatisches Polypeptid (Böcker, Aguzzi 2008).

Tumoren des Pankreasgewebes werden anhand ihrer Differenzierung als duktale, azinäre und endokrine Tumoren klassifiziert. Die Mehrzahl dieser Neoplasien ist maligne und entsteht aus den exokrinen Zellen des Pankreas (Siewert et al. 2010). Die Histologie ergibt in 92% ein duktales Adenokarzinom (PDAC), einschließlich der Varianten, welche in Tabelle 1.2 dargestellt sind. Mit jeweils 1-2% treten die Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie, das Zystadenokarzinom sowie das Azinuszellkarzinom wesentlich seltener auf. Diese Gruppe der malignen Tumoren unterscheidet sich jedoch hinsichtlich Tumorbiologie, Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten von dem PDAC und weist eine bessere Prognose auf. Maligne endokrine Pankreastumoren sind mit 1-3% aller Pankreastumoren selten (Durst, Rohen 1998).

Das Pankreas kann in die drei anatomischen Regionen Kopf, Korpus und Schwanz gegliedert werden. Als anatomische Grenzen dienen hierzu der linke Rand der V. mesenterica superior und der linke Rand der Aorta abdominalis (Siewert et al. 2010). Lokalisiert ist das Pankreaskarzinom in 70% der Fälle im Pankreaskopf. In 20% ist es im Pankreaskorpus und in 10% im Schwanzbereich zu finden (Böcker, Aguzzi 2008).

Die Metastasierung erfolgt früh in die regionären Lymphknoten sowie entlang der retroperitonealen Nerven. Hämatogen metastasiert das duktale Adenokarzinom des Pankreas am häufigsten in die Leber gefolgt vom Peritoneum, Lunge und Knochen sind seltener betroffen (Siewert et al. 2010).

**Tabelle 1.2:** WHO Klassifikation der Tumoren des exokrinen Pankreas, nur Adenokarzinome (nach WHO, 2000)

---

Duktales Adenokarzinom
Siegelringzellkarzinom
Muzinöses nicht-zystisches Karzinom
Adenosquamöses Karzinom
Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
Undifferenziertes Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
Gemischtes duktales-endokrines Karzinom

---

### 1.1.5 Diagnostik

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Deutsche Krebsgesellschaft geben in der S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ Empfehlungen für die Diagnose und Therapie (Adler et al. 2007).

Frühsymptome oder spezifische Leitsymptome fehlen beim Pankreaskarzinom. Diese Problematik führt häufig zu einer Diagnosestellung erst in fortgeschrittenen Tumorstadien.

Mögliche Symptome sind abhängig von der Lokalisation sowie vom Tumorstadium. Symptome können Gewichtsverlust, Übelkeit, Inappetenz und neu aufgetretene Oberbauchschmerzen sein. Gürtelförmig in den Rücken ausstrahlende abdominelle Schmerzen können Hinweis auf eine Tumorlokalisierung im Pankreaskorpus oder -schwanz sein (Adler et al. 2007; Hidalgo 2010). Ein spätes Leitsymptom bei Pankreaskopftumoren ist häufig die obstruktive Cholestase mit Ikterus. Uncharakteristische Beschwerden wie Obstipation, Diarrhoe sowie tumorbedingte rezidivierende Thrombosen können zusätzlich auftreten (Hidalgo 2010). Hinzu kommt, dass es bisher keine sensitive Screeningdiagnostik gibt. Laboruntersuchungen der Pankreasenzyme Amylase und Lipase sowie der Leberwerte ( $\gamma$ -GT, AP, Bilirubin, GPT, GOT, LDH) können zwar Hinweise geben, sind jedoch nicht spezifisch.

Das Protein CA 19-9 ist der einzige Tumormarker, der in der Klinik Anwendung findet. Sein Einsatz ist jedoch limitiert als Verlaufsparemeter bei Patienten mit bekanntem Pankreaskarzinom. Zudem finden sich erhöhte CA 19-9 Werte bei Gallengangsobstruktion. Als Screeningfaktor ist CA 19-9 nicht sinnvoll, da es keinen spezifischen Biomarker für das Pankreaskarzinom darstellt (Hidalgo 2010).

Wichtig bei der Diagnosestellung sind das Staging sowie die Einschätzung der Resezierbarkeit des Tumors. Als diagnostisches Mittel der Wahl dienen die perkutane Oberbauchsonographie und die Multidetektor-Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel (Adler et al. 2007). Anhand des CTs kann die chirurgische Resezierbarkeit des Tumors mit einer Sensitivität von 80-90% vorhergesagt werden (Hidalgo 2010).

Zur weiteren Diagnostik, insbesondere bei inoperablen Patienten zur bioptischen Gewebentnahme vor Chemo- und/oder Strahlentherapie, dient die Endosonographie.

Bei Patienten mit Ikterus infolge einer Obstruktion oder Cholangitis bietet die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) die Möglichkeit einer Stent-Einlage vor neoadjuvanter Therapie oder bei inoperablen Tumoren. Mit Hilfe der ERCP kann auch eine Bürstensaumzytologie entnommen werden, wobei die Indikation dafür aufgrund der niedrigen Sensitivität fraglich ist. Zur Beurteilung der Resektabilität bei großen Tumoren oder Verdacht auf peritoneale Streuung kann eine Staging-Laparoskopie sinnvoll sein (Adler et al. 2007).

Das Staging des Pankreaskarzinoms erfolgt anhand der aktuell gültigen 7. Auflage der TNM-Klassifikation von 2009 (Wittekind 2010). Hierfür werden die Tumorgröße T, der Lymphknotenstatus N, sowie eventuelle Fernmetastasen M beurteilt. Daneben ist die Differenzierung G (Grading; nach WHO 2000) des Tumors wichtig für die Prognose. Dies ist in Tabelle 1.3 und 1.4 dargestellt. T1- und T2-Tumoren sind auf das Pankreas begrenzt. Zusammen mit T3-Tumoren gelten sie als potentiell resezierbar. T4-Tumoren infiltrieren den Truncus coeliacus oder die A. mesenterica superior und gelten per Definition als inoperabel. Die Stadieneinteilung der Tumoren des exokrinen Pankreas erfolgt nach den Richtlinien der UICC (Tabelle 1.5).

**Tabelle 1.3:** Grading der Pankreaskarzinome (nach WHO, 2000)

<b>Grading</b>	
G1	starke glanduläre Differenzierung, intensive Schleimproduktion, $\leq 5$ Mitosen pro 10 HPF, geringe Kernpolymorphie
G2	mittelgradig differenzierte gangartige Strukturen oder tubuläre Drüsen, irreguläre Schleimproduktion, 6-10 Mitosen pro 10 HPF, mittelgradige Kernpolymorphie
G3	gering differenzierte Drüsen, eventuell mukoepidermoide und pleomorphe Strukturen, abortive Schleimproduktion, mehr als 10 Mitosen pro 10 HPF, hochgradige Kernpolymorphie

**Tabelle 1.4:** TNM-Klassifikation der Tumoren des exokrinen Pankreas (7. Auflage 2009 - deutsche Auflage 2010 (Wittekind 2010))

<b>pT</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (schließt auch Läsionen nach der PanIN-III-Klassifikation ein)
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Tr. coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltrierte Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
<b>pN</b>	<b>regionäre Lymphknoten</b>
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknoten
N1	Regionäre Lymphknoten
<b>pM</b>	<b>Fernmetastasen</b>
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tabelle 1.5:** Stadieneinteilung nach UICC der Tumoren des exokrinen Pankreas

<b>UICC-Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	jedes N	M0
IV	jedes T	jedes N	M1



## 1.1.6 Therapie

### 1.1.6.1 Operation

Methode der Wahl und gleichzeitig einziges kuratives Therapieverfahren bisher ist die vollständige chirurgische Resektion des Tumors im Gesunden (R0). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist jedoch nur noch in weniger als 20% der Fälle ein kurativ operatives Verfahren möglich (Hidalgo 2010). Kriterien für eine Inoperabilität sind die Infiltration von arteriellen Gefäßen, wie Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior sowie Fernmetastasen. Eine Resektion des Primärtumors trotz Nachweis von Fernmetastasen verbessert die Prognose nicht (Adler et al. 2007). Selbes gilt für arterielle Resektionen (Mollberg et al. 2011). Venöse Infiltrationen, wie die der Pfortader, stellen hingegen keine Kontraindikation dar (siehe 1.2). Die Mortalität in Verbindung mit einer Pankreaskarzinom-Resektion liegt aktuell bei 1-4% und auch die Morbidität ist im Vergleich zu früher stark reduziert (Michalski et al. 2007; Adler et al. 2007). Eine jüngste Meta-Analyse belegt, dass High-Volume Zentren eine geringere Mortalitätsrate und ein besseres Überleben haben (Gooiker et al. 2011).

Die Art des operativen Verfahrens ist abhängig von der Lokalisation des Tumors. Die operativen Verfahren bei Karzinomen des Pankreaskopfes sind die klassische oder pylorus-erhaltende Duodenopankreatektomie. Wobei keine relevanten Unterschiede bezüglich Morbidität, Mortalität und Prognose zwischen beiden Methoden bestehen (Diener et al. 2007). Für Tumoren im Bereich des Pankreaskorpus oder -schwanzes wird eine Pankreaslinksresektion durchgeführt, meist in Kombination mit einer simultanen Milzresektion (Kleeff et al. 2007). Eine primäre totale Pankreatektomie kann bei großen Tumoren des Pankreaskorpus erforderlich sein. Auch bei ausgedehnten intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien mit Übergang in ein invasives Karzinom sowie bei familiär bedingten oder multifokalen Pankreaskarzinomen kann dies aus onkologischer Sicht notwendig sein (Hackert, Büchler 2010). In seltenen Fällen kann für benigne Tumoren oder sehr kleine T1-Tumoren des Pankreaskorpus eine Segmentresektion durchgeführt werden (Michalski et al. 2007). In der palliativen Situation sind die Gastroenterostomie und die biliodigestive Anastomose chirurgische Therapiemöglichkeiten zur Prophylaxe oder zur Beseitigung tumorbedingter Stenosen im Gastrointestinaltrakt (Adler et al. 2007; Hüser et al. 2009). Alternativ kann die Implantation eines Metall- oder Plastikstents mittels ERCP erfolgen (Adler et al. 2007).

### 1.1.6.2 Chemotherapie und Radiochemotherapie

Das Langzeitüberleben nach Resektion liegt trotzdem nur bei 20% (Adler et al. 2007; Ferrone et al. 2012). Deshalb besteht nach R0/R1-Resektion eine Indikation zur adjuvanten/additiven Therapie. In randomisierten Studien und einer Meta-Analyse konnte ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben durch adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine für 6 Monate nachgewiesen werden (Oettle et al. 2013; Stocken et al. 2005; Neoptolemos et al. 2004). Für 5-Fluorouracil (5-FU) und Gemcitabine

nach Resektion wurden in der ESPAC-3 Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich medianem Überleben aufgezeigt. Beide erhöhen das Gesamtüberleben und vor allem die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant, bei jedoch schlechterem Nebenwirkungsprofil von 5-FU (Neoptolemos et al. 2010; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2013).

Gemcitabine gilt seit der Studie von Burris als Standard in der palliativen Behandlung (Burris et al. 1997). Aktuell gibt es mehrere Studien zu Kombinationstherapien. Bisher zeigten Kombinationen wie Gemcitabine plus Platinderivate oder Gemcitabine plus Bevacizumab im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabine aber keinen positiven Effekt auf das Überleben beim metastasierten Pankreaskarzinom (Adler et al. 2007). Für die palliative Therapie konnte Moore mit der Kombination von Gemcitabine plus Erlotinib ein um 22% höheres medianes Überleben verglichen mit der Gemcitabine-Monotherapie feststellen. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nur in der Patientengruppe, die mit einem Hautausschlag reagiert (Moore et al. 2007). Conroy konnte mit Folfirinox, einer Kombination aus Oxaliplatin, Irinotecan, Leucovoprin und Flourouracil mit 11,1 Monaten ein signifikant höheres medianes Überleben im Vergleich zu Gemcitabine 6,8 Monate für metastasierte Pankreaskarzinome zeigen. Auch die Remissionsrate war mit 31,6% für Folfirinox verglichen mit 9,4% für Gemcitabine signifikant höher, bei jedoch erhöhter Toxizität (febrile Neutropenie, Fatigue, Erbrechen) (Conroy et al. 2011). Aufgrund dessen kommt diese Therapie nur für selektierte Patienten infrage. Zu berücksichtigen ist die Beschränkung der Studienteilnahme auf Patienten < 76 Jahre mit gutem Allgemeinzustand, keinem Hinweis auf koronare Herzerkrankung oder erhöhte Bilirubinwerte und adäquater Knochenmark (Conroy et al. 2011).

Über die Rolle der adjuvanten Radiochemotherapie (RCTx) herrscht Uneinigkeit. In den USA findet die RCTx Anwendung im adjuvanten Therapiemanagement des Pankreaskarzinoms. In Europa jedoch wird die alleinige Chemotherapie der RCTx vorgezogen. Die aktuelle Studienlage ist inkonsistent. Die Gastrointestinal Study Group Studie zeigt einen Vorteil für 5-FU plus Bestrahlung. Die EORTC-Studie und die ESPAC-Studie demonstrieren einen Vorteil der alleinigen Chemotherapie im Vergleich zur RCTx. Bei allen drei Studien gibt es jedoch Mängel im Studiendesign, insofern muss diese Thematik in weiteren Studien untersucht werden (Sharma et al. 2011). Die S3-Leitlinie beschränkt die Empfehlung für eine RCTx auf symptomatische Metastasen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2013).

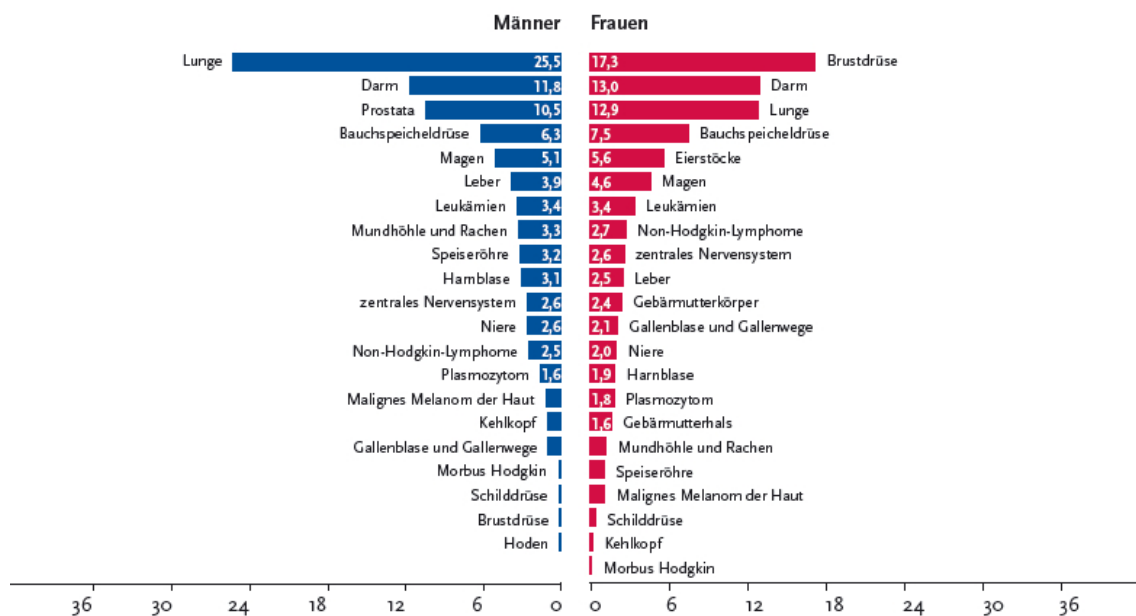
### 1.1.6.3 Neoadjuvante Therapie

Eine etablierte neoadjuvante Therapie gibt es für das Pankreaskarzinom nicht und ist außerhalb von Studien bisher nicht indiziert (Adler et al. 2007; Hackert, Büchler 2010). Strobel zeigte in einer jüngsten Studie ähnliche Überlebensraten für Patienten nach neoadjuvanter Therapie und anschließender Resektion bei primär irresektablen lokal fortgeschrittenen Karzinomen im Vergleich zu initial resektablen Pankreaskarzinomen. Dies galt allerdings nur für die 40% der Patienten bei denen eine R0- oder R1-Resektion möglich war. Das postoperative mediane Überleben betrug 24,6 bzw. 11,9 Monate. Als neoadjuvante Therapie

erhielten die Patienten in 77,4 % Radiochemotherapie und in 22,6% alleinige Chemotherapie (Strobel et al. 2012). Folfirinox gefolgt von einer Radiochemotherapie ist eine mögliche neoadjuvante Therapie für Patienten mit primär irresektablen oder grenzwertig resektablen lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen (Hosein et al. 2012). Hosein zeigte bei diesen Patienten eine R0-Resektionsrate von 40% mit einem progressionsfreien Überleben von 83% nach einem Jahr. Eingeschränkt wird diese Studie allerdings durch die geringe Fallzahl, die kurze Beobachtungszeit (medianes Follow-Up 14,9 Monate) und die starke Selektion der Patienten. Artinyans Studie zeigte eine Assoziation zwischen neoadjuvanter Therapie und Lymphknotenstatus sowie verbessertem Überleben (Artinyan et al. 2011). Weitere Studien dazu sind notwendig.

### 1.1.7 Prognose

Das Pankreaskarzinom war 2008 die 4. häufigste Krebstodesursache in Deutschland mit 6,3% aller Krebstodesfälle bei den Männern und 7,5% bei den Frauen. Es hat die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen. Die Mortalität ist mit 13,0 bei den Männern und 9,2 bei den Frauen annähernd identisch mit der Inzidenz, was die ungünstige Prognose widerspiegelt. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 8% bei den Männern und 7% bei den Frauen die niedrigste Rate unter allen Tumorerkrankungen (Robert-Koch-Institut 2012).



**Abbildung 1.2:** Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2008 (Robert-Koch-Institut 2012)

Die Prognose ist abhängig von der Tumorgöße, dem Differenzierungsgrad, dem Lymphknotenstatus, dem Metastasenstatus und dem Resektionsstatus (Bilimoria et al. 2007). Die Tabelle 1.6 zeigt das mediane Überleben in Abhängigkeit des UICC-Stadiums. Das mediane Überleben in Bezug auf das Tumorstadium ist für IA 24,1 Monate, IB 20,6

Monate, IIA 15,4 Monate, IIB 12,7 Monate, III 10,6 Monate und IV 4,5 Monate. Die stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate beträgt IA 31,4%, IB 27,2%, IIA 15,7%, IIB 7,7%, III 6,8%, IV 2,8% für Patienten nach Resektion des Pankreaskarzinoms (Bilimoria et al. 2007). Auch das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist assoziiert mit einem

**Tabelle 1.6:** UICC-Stadien abhängiges Überleben nach Resektion (Bilimoria et al. 2007)

Stadium	Medianes Überleben Monate	1-J-Überleben	2-J-Überleben	3-J-Überleben	5-J-Überleben
IA	24,1	71,3%	50,2%	40,7%	31,4%
IB	20,6	67,3%	45,4%	35,3%	27,2%
IIA	15,4	60,7%	34,9%	23,8%	15,7%
IIB	12,7	52,7%	23,8%	14,4%	7,7%
III	10,6	44,5%	19,3%	11,0%	6,8%
IV	4,5	19,2%	8,4%	5,3%	2,8%

geringeren Überleben. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für N1 7,7% im Vergleich zu N0 26,6%. Ein weiterer unabhängiger Vorhersagefaktor, vorausgesetzt es wurden mindestens 20 Lymphknoten entnommen, ist die Lymphknotenratio (Hartwig et al. 2011). Eine erweiterte Lymphadenektomie ist nicht mit einer besseren Prognose verbunden, aber mit einem Trend zu einer erhöhten Morbidität (Michalski et al. 2007).

Fernmetastasen schränken die Überlebenschancen deutlich ein. Für Patienten mit einem M1-Status beträgt das mediane Überleben 4,5 Monate, ohne Resektion nur 2,5 Monate (Bilimoria et al. 2007).

Entscheidend für die Prognose ist zudem der Resektionsstatus. Ein R0-Status beschreibt eine sowohl mikroskopisch als auch makroskopisch tumorfreie Resektion. Ein R1- oder R2-Status bedeutet einen mikroskopischen bzw. makroskopischen Resttumor. In der Vergangenheit waren die Überlebensraten für R0- und R1-Resektion annähernd identisch, was durch die pathologische Überschätzung von R0-Befunden zu erklären ist (Esposito et al. 2008). Eine Revision der R1-Kriterien 2005 legte einen Abstand zum Tumor von  $\leq 1$ mm für einen R1-Status fest (Verbeke et al. 2006). Seither zeigen Patienten mit R0-Status eine signifikant bessere Überlebensrate auf. Allerdings wird nur noch in 36% der Fälle ein R0-Status erreicht (Hartwig et al. 2011; Esposito et al. 2008).

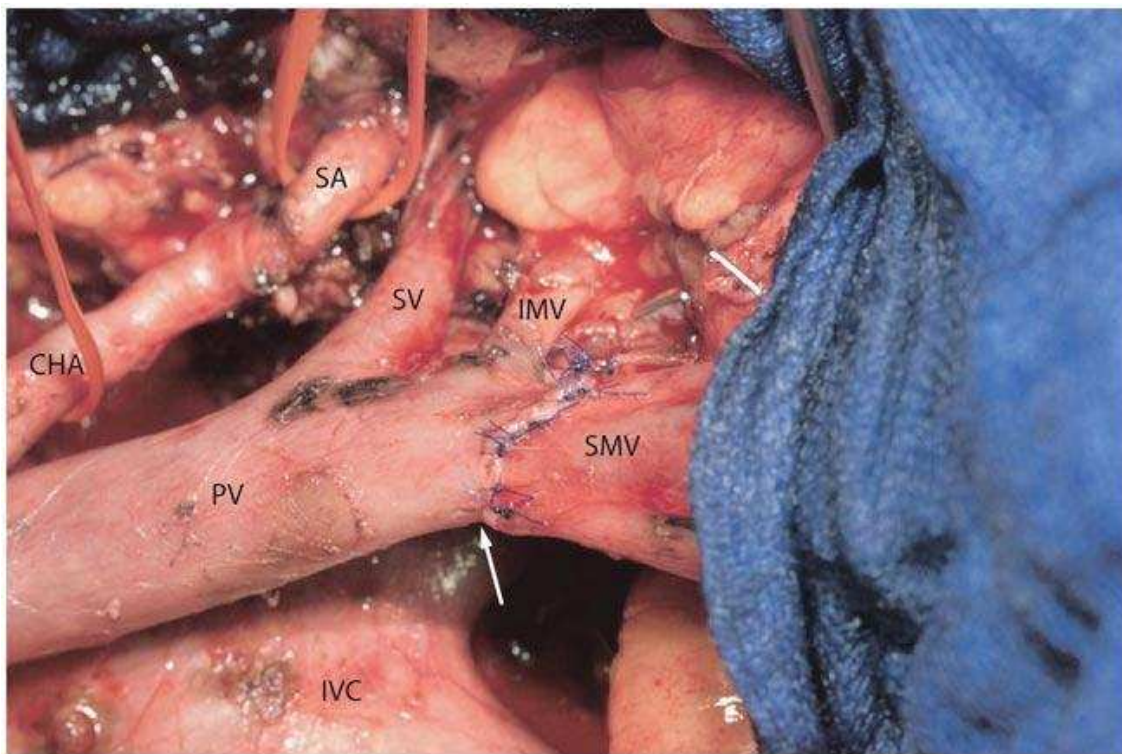
Der Differenzierungsgrad (Grading) ist ein weiterer unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben. Mit abnehmender Differenzierung sinken die Überlebenschancen. Ein signifikant besseres medianes Überleben weisen G1-differenzierte Tumoren (45,5 Monate) im Vergleich zu G2-Tumoren (23,3 Monate) und G3/G4-Tumoren (15,2 Monate) auf (Hartwig et al. 2011).

Ferrone zeigte in einer jüngsten Studie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 19% für Patienten nach Resektion eines Adenokarzinoms des Pankreas. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 10% (Ferrone et al. 2012). Nur Resektionsstatus R0 sowie Lymphknotenstatus N0 konnten als signifikante klinisch-pathologische Vorhersagefaktoren für ein Langzeitüberleben identifiziert werden. Jedoch hatten 41% der Langzeitüberleber positive Lymphknoten (N1) und

24% wiesen Tumorreste am Resektionsrand (R1) auf. Dies lässt den Schluss zu, dass eher die Tumorbiologie als einfache pathologische Faktoren für die Prognose bestimmend sind (Ferrone et al. 2012).

## 1.2 Venenresektion

Eine Infiltration der Pfortader und der Mesenterialvene gilt nach der aktuellen S3-Leitlinie nicht als Kontraindikation für ein operatives Vorgehen. Eine Pankreatektomie kombiniert mit einer Resektion von V. mesenterica superior und/oder V. portae (VR) bei Verdacht auf Tumordinfiltration gilt heute als sicheres Verfahren (Witzigmann et al. 2010). Es stellt in Zentren inzwischen ein gängiges Prozedere zum Erreichen von R0-Resektionen dar. Trotz vieler Studien wird jedoch weiterhin kontrovers über die klinischen Konsequenzen diskutiert.



**Abbildung 1.3:** Whipple mit Resektion und End-zu-End-Rekonstruktion der V. mesenterica superior (Michalski et al. 2007)  
(weißer Pfeil, Anastomose; CHA, A. hepatica communis; IMV, V. mesenterica inferior; IVC, V. cava inferior; PV, V. portae; SA, A. splenica; SMV, V. mesenterica superior; SV, V. splenica)

Die Indikation zu einer venösen Resektion wird intraoperativ gestellt und ist abhängig vom makroskopischen Befund. Hieran ist auch die Wahl der Resektionsart gebunden. Rekonstruktiv stehen in Abhängigkeit von Lokalisation und Länge des Resektats mehrere Verfahren zur Auswahl. Bei einer Wedge-Resektion kann die Rekonstruktion mittels einer

direkten transversalen Naht oder einem autologen Venenpatch erfolgen um eine Einengung der Pfortader zu vermeiden (Nimura 2010). Als Rekonstruktionsverfahren bei einer Segmentresektion wird in den meisten Fällen eine End-zu-End-Anastomose gewählt. Ist dies bei längeren Resektaten nicht möglich, kann auf einen autologen Venengraft oder einen synthetischen Venenersatz aus Polytetrafluorethylen (PTFE) zurückgegriffen werden, in seltenen Fällen auf allogenes Venenmaterial. Mögliche autologe Venengrafts stellen die V. jugularis interna, V. femoralis oder die linke V. renalis dar (Nimura 2010). Entscheidend bei allen Rekonstruktionsverfahren ist eine spannungsfreie Anastomose.

In der jüngsten Meta-Analyse 2012 berichtet Zhou über die Ergebnisse der Pankreatektomie in Kombination mit mesentericoportaler Venenresektion. 19 Studien mit 661 Patienten mit Venenresektion (VR) und 1586 Patienten ohne Venenresektion wurden eingeschlossen. Trotz signifikant längeren Operationszeiten und erhöhtem Blutverlust zeigte sich hinsichtlich der Gesamtmorbidität mit 41,9% für Patienten mit VR und 44,0% für die ohne VR kein Unterschied in beiden Gruppen. Signifikant erhöht war die Pankreasfistelrate ( $p=0,002$ ) in der Gruppe der Patienten ohne VR. Alle anderen Komplikationen wie Reoperation, Wundinfekt, Blutungen, Magenentleerungsstörungen und intraabdominale Abszesse waren in beiden Gruppen vergleichbar. Auch hinsichtlich der Mortalität mit 3,3% und 3,7% für Patienten mit VR bzw. ohne VR bestand kein signifikanter Unterschied (Zhou et al. 2012). In Tabelle 1.7 sind die Ergebnisse der jüngsten Studien zum Thema venöse Resektion

**Tabelle 1.7:** Morbidität, Mortalität und medianes Überleben bei Pankreatektomie mit Venenresektion (VR+) im Vergleich zu Pankreatektomie ohne Venenresektion (VR-) (z.T. analog zu Zhou et al.)

Studie	n		Morbidität (%)		Mortalität (%)		medianes Überleben*		Histo+ (%)**
	VR+	VR-	VR+	VR-	VR+	VR-	VR+	VR-	
Banz 2012	51	275	27,5	28,4	13,7	5,1	14,5	14,8	
Castlebury2012	281	3301	39,9	33,3	5,7	2,9			
Ouaissi 2010	59	82	54,9	56,1			17,5	18,7	
Boggi 2009	84	182	32,1	40,1	2,4	5,6	15	18	65,0
Martin 2009 <sup>1</sup>	36	557	35,0	39,0	0,0	2,0	18	19	
Müller 2009	110	378	41,8		3,6		14,5		
Kurosaki 2008	35	42	34,2	23,8	2,9	0,0	20	20,3	42,9
Yekebas 2008 <sup>1</sup>	136	449	40,3	39,7	3,7	4,0			
Al Hadded 2007	22	54			0,0	0,0			73,0
Fukuda 2007	37	84	32,4	38,1	2,7	2,4			
Carreré 2006	45	88	56,0	64,0	4,0	5,7	15	19	64,0
Riediger 2006	40	123	42,0	35,0	3,8	4,1	22		60,0
Shimada 2006	86	63			1,2	0,0	14	35	67,4
<i>total</i>	<i>850</i>	<i>4672</i>	<i>39,4</i>	<i>39,6</i>	<i>4,0</i>	<i>2,9</i>	<i>16,6</i>	<i>21,0</i>	<i>62,1</i>

\* medianes Überleben in Monaten, \*\* mikroskopisch nachgewiesene Gefäßinfiltration

<sup>1</sup> Werte nicht in Berechnung eingegangen, da teilweise auch arterielle Resektion

zusammengefasst. Sie zeigen ähnliche Ergebnisse wie Zhou. Patienten mit Pankreatektomie plus Venenresektion wiesen hier ein durchschnittliches medianes Überleben von 16,6 Monaten auf verglichen mit 21 Monaten bei Pankreatektomie ohne Venenresektion. Zu beachten ist jedoch das inhomogene Studiendesign sowie die kleinen Fallzahlen der Studien. Martin und Yekebas schlossen neben venösen Resektionen auch arterielle Resektionen ein (Yekebas et al. 2008; Martin et al. 2009). Da diese jedoch mit erhöhter Morbidität, Mortalität sowie verringertem Überleben einhergehen, wurden beide Studien nicht für die Berechnungen berücksichtigt (Mollberg et al. 2011).

Bei Zhou lagen die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten nach Venenresektion bei 61,3%, 19,4% und 12,3%, in der Gruppe ohne VR bei 61,8%, 26,6% und 17,0%. Sie zeigen keinen signifikanten Unterschied (Zhou et al. 2012).

Mikroskopische Tumordinfiltration wurde bei 56,9% der Venenresezierten gefunden. In 43,1% wurde keine Tumordinvasion sondern eine entzündliche Adhärenz histologisch nachgewiesen (Zhou et al. 2012). Diese Zahlen zeigen die Schwierigkeit der intraoperativen Beurteilung einer wirklichen Tumordinfiltration. Nur wenige Studien gehen auf diese Subgruppe ein. Yekebas beschrieb für die Patienten mit Venenresektion und tatsächlicher mikroskopischer Veneninfiltration ein medianes Überleben von 15 Monaten verglichen mit denen ohne Venenresektion 16 Monate und den Patienten mit Venenresektion aber ohne Infiltration 23 Monate (Yekebas et al. 2008). Ein medianes Überleben von 12,2 Monaten mit venöser Resektion und Infiltration der Venen im Vergleich zu 20,0 Monaten mit venöser Resektion und histologischem Ausschluss einer Veneninfiltration zeigten Kurosaki und Kollegen. In dieser Studie zeigten Patienten ohne venöse Resektion mit 20,3 Monaten Gesamtüberleben ein annähernd identisches Ergebnis verglichen mit letztgenannten (Kurosaki et al. 2008). Auch die Tiefe der Tumordinfiltration in die Vene spielt eine Rolle für das Überleben (Fukuda et al. 2007). Patienten mit oberflächlicher Tumordinvasion bis in die Tunica adventitia der Vene zeigten ein ähnliches Überleben verglichen mit Patienten ohne Venenresektion oder Patienten mit VR ohne mikroskopisch nachgewiesene Veneninfiltration. Die 1- und 3-Jahres-Überlebensraten betragen dabei 65,8% und 32,9% verglichen mit 66,7% und 40% bei Patienten ohne Beteiligung der Vene. Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit einer tieferen Invasion bis in die Tunica media oder Tunica intima mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 21,5% ein schlechteres Überleben auf ( $p=0.07$ ). Die 3-Jahres-Überlebensrate war signifikant mit der Tiefe der Veneninvasion assoziiert, wobei es auch in der Gruppe der tieferen Veneninfiltration einen Langzeitüberleber gab (Fukuda et al. 2007).

Die Problematik bezüglich des Themas Venenresektionen stellt die Frage nach dem Langzeitüberleben dar. Welches Patientenkollektiv profitiert von einer mesentericoportalen Venenresektion und wie lässt sich diese Gruppe präoperativ identifizieren.

## 1.3 Zielsetzung

Pankreaskarzinome stellen die 4. häufigste Krebstodesursache dar (Robert-Koch-Institut 2012). Ein Langzeitüberleben ist nur durch eine radikale Tumorresektion möglich. Aufgrund der unspezifischen Symptome und deren später Manifestation ist zum Zeitpunkt der Diagnose jedoch nur noch in weniger als 20% eine kurative operative Therapie möglich (Hidalgo 2010). Lange Zeit wurde über eine simultane Venenresektion der mesentericoportalen Venen kontrovers diskutiert. Inzwischen stellt eine Venenresektion ein sicheres Standardprozedere in High-Volume Zentren dar und kann zum potentiellen Erreichen tumorfreier Resektionsränder (R0) bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen durchgeführt werden (Witzigmann et al. 2010). Dies ging mit einem Anstieg der Resektionsraten einher. Trotzdem wird weiterhin über die klinischen Konsequenzen diskutiert.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, bei Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas und Tumorresektion mit simultaner Resektion der mesentericoportalen Venen verglichen mit Patienten mit Tumorresektion ohne Venenresektion Komplikationsraten zu kalkulieren und Prognoseparameter für das Gesamtüberleben zu identifizieren.

Zusätzlich soll in einer Subgruppenanalyse die histopathologisch nachgewiesene Veneninfiltration im Vergleich zur histopathologisch ausgeschlossenen Veneninfiltration in der Venenresektionsgruppe hinsichtlich Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben analysiert werden.





## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkohorten

Aus der Pankreasdatenbank der Chirurgischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München wurden retrospektiv alle Patienten identifiziert bei denen ein Adenokarzinom des Pankreas reseziert wurde.

Eingeschlossen wurden in die Studie somit nur Patienten, die eine chirurgische Therapie erfuhren. Palliative Chemotherapien wurden wie auch explorative Laparotomien ohne Tumorresektion und rein palliativ chirurgische Verfahren (Anlage einer biliodigestiven Anastomose und/oder Gastroenterostomie) nicht berücksichtigt.

Zwischen Juli 2007 und Juli 2011 wurde in der Chirurgischen Klinik am Klinikum rechts der Isar bei 215 Patienten mit einem Adenokarzinom (Duktales Adenokarzinom, muzinöses nicht-zystisches Karzinom, adenosquamöses Karzinom, anaplastisches Karzinom und gemischtes duktales-endokrines Karzinom) eine Pankreatektomie durchgeführt (siehe Tabelle 3.4).

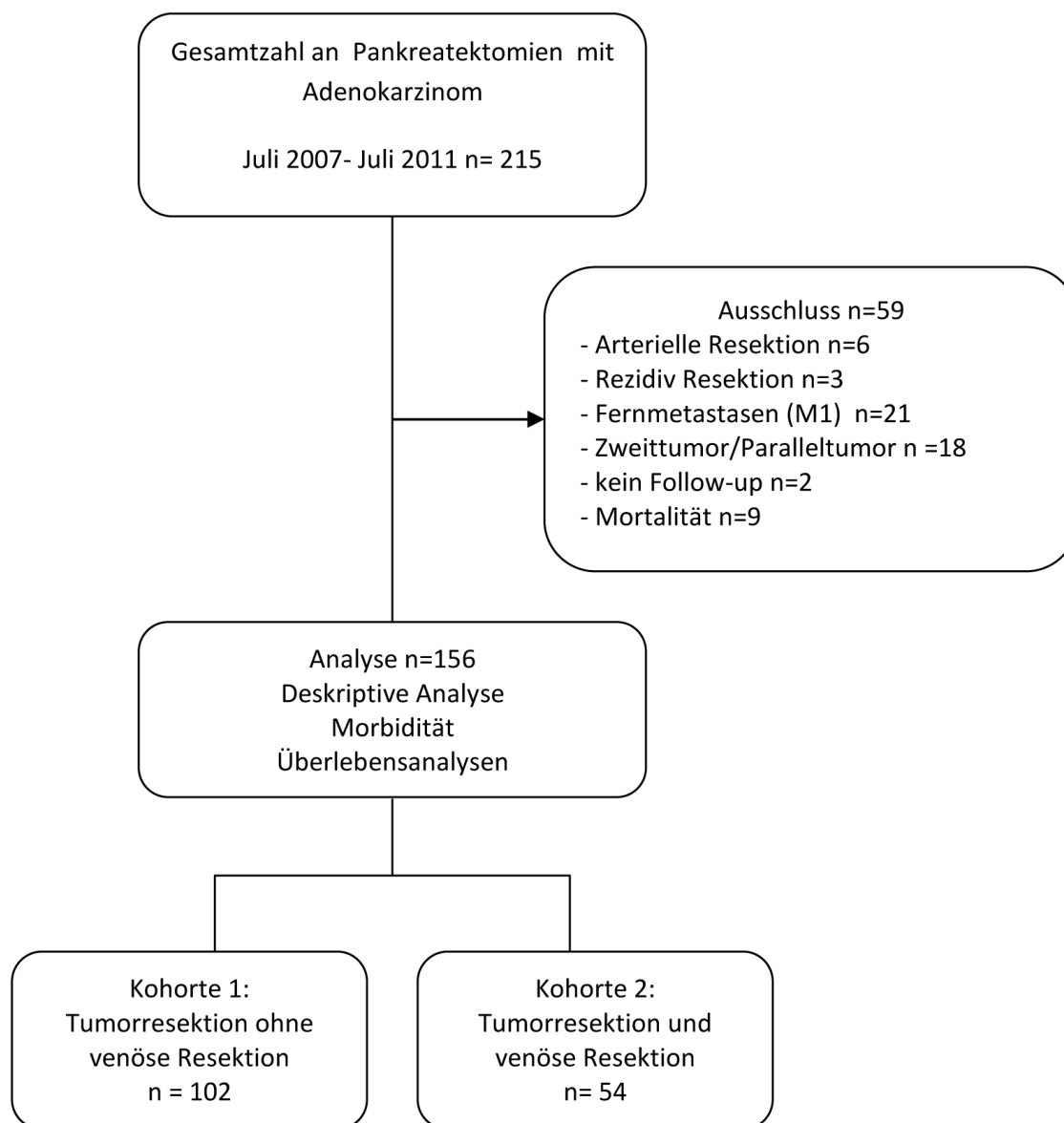
Ausgeschlossen wurden sowohl neuroendokrine Karzinome, Azinuszell- und Zystadenokarzinome sowie nichtepitheliale Tumoren (Sarkome, Lymphome), ampulläre Adenokarzinome und distale Gallengangskarzinome.

Sowohl arterielle Resektionen ( $n=6$ ), als auch Patienten mit Fernmetastasen (M1) ( $n=21$ ) wurden wegen der erhöhten Morbidität und Mortalität sowie dem verringerten Gesamtüberleben ausgeschlossen (Mollberg et al. 2011). Bei 18 Patienten mit Pankreaskarzinom trat parallel oder in der Vorgeschichte ein anderer Tumor auf. Diese wurden ausgeschlossen, da die Effekte der unterschiedlichen Tumoren und Therapien schlecht abzuschätzen sind. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellten Resektionen eines Pankreaskarzinomrezidivs ( $n=3$ ) dar. Da bei zwei Patienten kein aktuelles Follow-up vorhanden war, wurden diese beiden ebenfalls aus den Analysen ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war Mortalität. Postoperativ betraf dies in der Patientenkohorte ohne Venenresektion 5 Patienten, in der mit Venenresektion 4 Patienten.

Somit gehen insgesamt 156 Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas in die deskriptiven Analysen ein (siehe Abbildung 2.1).

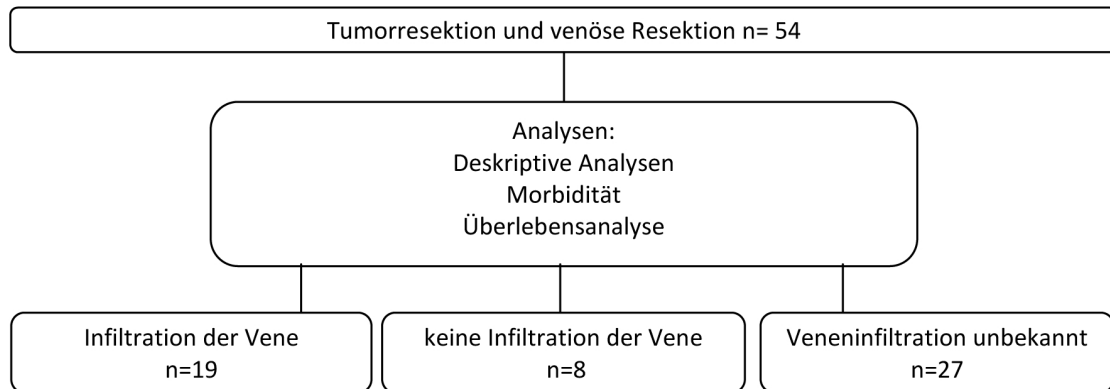
Diese Gesamtkohorte wird stratifiziert nach simultaner Venenresektion bei intraoperativem Verdacht auf eine Tumordinfiltration. Die erste Kohorte berücksichtigt alle Patienten bei denen eine Pankreatektomie ohne Venenresektion durchgeführt wurde. Dies war bei 102 Patienten der Fall. Für die zweite Kohorte konnten 54 Patienten identifiziert werden bei denen eine Pankreatektomie mit Venenresektion durchgeführt wurde. Berücksichtigt wurden Resektionen der Vena portae und/oder der Vena mesenterica superior. Alle durchgeführten Resektionstechniken (Segmentresektion, Wedgeresektion) und Rekonstruktionstechniken

(End-zu-End-Anastomose, Wedgeresektion, Goretex<sup>®</sup>- Patch) wurden berücksichtigt. Eine Übersicht über die Verteilung der Patienten findet sich in Abbildung 2.1.



**Abbildung 2.1:** Übersicht der Verteilung der in die Analysen eingegangenen Patienten sowie den Ausschlusskriterien

Zur Subgruppenanalyse wurde die Patientenkohorte mit venöser Resektion nach histologisch nachgewiesener mikroskopischer Tumorf infiltration der Vene stratifiziert. Wie in Abbildung 2.2 dargestellt, wurden 19 Patienten mit histologisch nachgewiesener Veneninfilt ration berücksichtigt. Keine mikroskopische Infiltration der Vene konnte bei 8 Patienten nachgewiesen werden, während bei 27 Patienten keine histologische Untersuchung des Venenresektats erfolgte.



**Abbildung 2.2:** Patientenverteilung für die Subgruppenanalysen, stratifiziert nach histologisch nachgewiesener mikroskopischer Tumordinfiltration der Vene

### 2.1.1 Präoperative Evaluierung

Bei allen Patienten wurde präoperativ eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Zudem wurden Routine-Laborparameter bestimmt und ein Röntgenthorax durchgeführt. Die Patienten erhielten eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel. Das Serumlevel des Tumormarkers CA 19-9 wurden präoperativ nur bei 32% aller Patienten bestimmt.

### 2.1.2 Follow-up

Als Follow-up dienten Daten aus der Tumornachsorge im Klinikum rechts der Isar München. Für Patienten, die ihre Tumornachsorge nicht in der Klinik wahrnahmen, wurden die Patienten, Angehörige und/oder Hausärzte telefonisch kontaktiert. Zusätzlich wurden Fragebögen an die Patienten verschickt. Das Follow-up war bei 2 (1,3%) Patienten unvollständig. Diese wurden aus den Analysen ausgeschlossen, so dass bei allen analysierten Patienten ein aktuelles Follow-up vorlag. Der mediane Beobachtungszeitraum der Patienten war für beide Kohorten 17,7 Monate, minimal 3,3, maximal 60,7 Monate. Patienten mit venöser Resektion wiesen ein medianes Follow-up von 15,2 (3,3-57,5) Monaten, Patienten ohne venöse Resektion eines von 18,7 (3,5-60,7) Monaten auf.

### 2.1.3 Definitionen

Alle Tumoren wurden histologisch nach den TNM-Kriterien für exokrine Pankreastumoren von 2007 und 2010 (6./7. Auflage) klassifiziert (Wittekind 2010). Das Gesamtüberleben wurde festgelegt auf die Zeit von der Pankreasresektion (OP-Datum) bis zum Tod (Todesdatum) oder bis zum Datum des letzten Follow-up des jeweiligen Patienten.

Die postoperative Mortalität wurde definiert als Tod während des Krankenhausaufenthalts oder Tod aufgrund von postoperativen Komplikationen.

Morbidität wurde definiert als Auftreten von Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Operation. Postoperative Komplikationen wurden nach der Dindo und Clavien Klassifikation kategorisiert, wie in Tabelle 2.1 dargestellt (Dindo et al. 2004).

**Tabelle 2.1:** Postoperative Komplikationen nach der Dindo und Clavien Klassifikation, angepasst für Pankreaschirurgie (DeOliveira et al. 2006)

---

Grad	Definition
I	Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf, die keine medikamentöse, chirurgische, endoskopische und radiologische Interventionen bedürfen. Zulässige therapeutische Regime sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Schließt auch bettseitige Eröffnung von Wundinfekten ein.
II	Bedarf einer medikamentösen Behandlung mit anderen Medikamenten als für Grad I Komplikationen zulässig. Auch Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung.
III	Verlangt chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention.
IIIa	Intervention nicht unter Allgemeinanästhesie
IIIb	Intervention unter Allgemeinanästhesie
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen (auch Komplikationen des ZNS **)
IVa	Dysfunktion eines Organs (einschließlich Dialyse)
IVb	Multiorgan Dysfunktion
V	Tod des Patienten

---

\*\* Hirnblutung, Ischämischer Schlaganfall, Subarachnoidalblutung, aber nicht Transitorisch ischämische Attacke

## 2.2 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 19.0.

Kategoriale Variablen wurden mittels Häufigkeitsverteilung und Kontingenztafeln dargestellt. Mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson und dem Fisher-Exakt-Test wurde auf statistisch signifikante Differenzen untersucht. Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf  $\alpha=0,05$  festgelegt.

Zum Vergleich von stetigen Variablen wie Alter, Tumorgröße und OP-Dauer wurde der t-Test oder Mediantest angewandt. Diese Variablen werden beschrieben durch Mittelwert (+/- Standardabweichung), Median und Spannweite, je nach Bedarf.

Die Gesamtüberlebensanalyse erfolgt mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Mit dem Log-Rank-Test erfolgte die Prüfung auf statistische Signifikanz. Berichtet werden medianes Gesamtüberleben sowie 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten.

Zur Identifizierung von Prognosefaktoren, die mit dem Überleben bei Pankreatektomie mit Venenresektion assoziiert sind, wurden univariate Analysen adjustiert für venöse Resektion und eine multivariate Analyse durchgeführt. Folgende Variablen wurden in der univariaten Analyse untersucht: Alter, Geschlecht, ASA, präoperatives Stenting, präoperativer Diabetes mellitus, Operationsart, UICC-Stadium, T-Status, N-Status, Grading, Resektionsstatus, Tumorlokalisation, Veneninfiltration, Komplikationen, Pfortaderthrombose und Magenentleerungsstörung.

Zur Ermittlung unabhängiger Prognosefaktoren mittels Cox-proportional-Hazard-Regression wurden alle Variablen deren Signifikanz  $p < 0,05$  betrug in die multivariate Analyse eingeschlossen. Hiermit kann der Einfluss der wichtigsten Faktoren unter Anpassung aller anderen signifikanten Einflussgrößen geschätzt werden (Bradburn et al. 2003).

Die Risikoeinschätzung der venösen Resektion auf den postoperativen Verlauf, insbesondere das Auftreten von Komplikationen, Pfortaderthrombose sowie die Notwendigkeit einer Bluttransfusion, erfolgt mittels binärer logistischer Regression. Die Kohorte ohne Venenresektion gilt hierbei als Referenz.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Analyse

An der Chirurgischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München wurde von Juli 2007 bis Juli 2011 bei 215 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas eine Pankreatektomie durchgeführt. Nach Ausschluss (siehe Kapitel 2.1) blieben 156 Patienten für Analysen in der Gesamtkohorte. Daraus konnten 102 Patienten mit Pankreatektomie ohne Venenresektion (VR-) sowie 54 Patienten mit Pankreatektomie und Venenresektion (VR+) identifiziert werden.

#### 3.1.1 Demographische Faktoren

**Tabelle 3.1:** Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten mit venöser Resektion verglichen mit der Patientengruppe ohne venöse Resektion

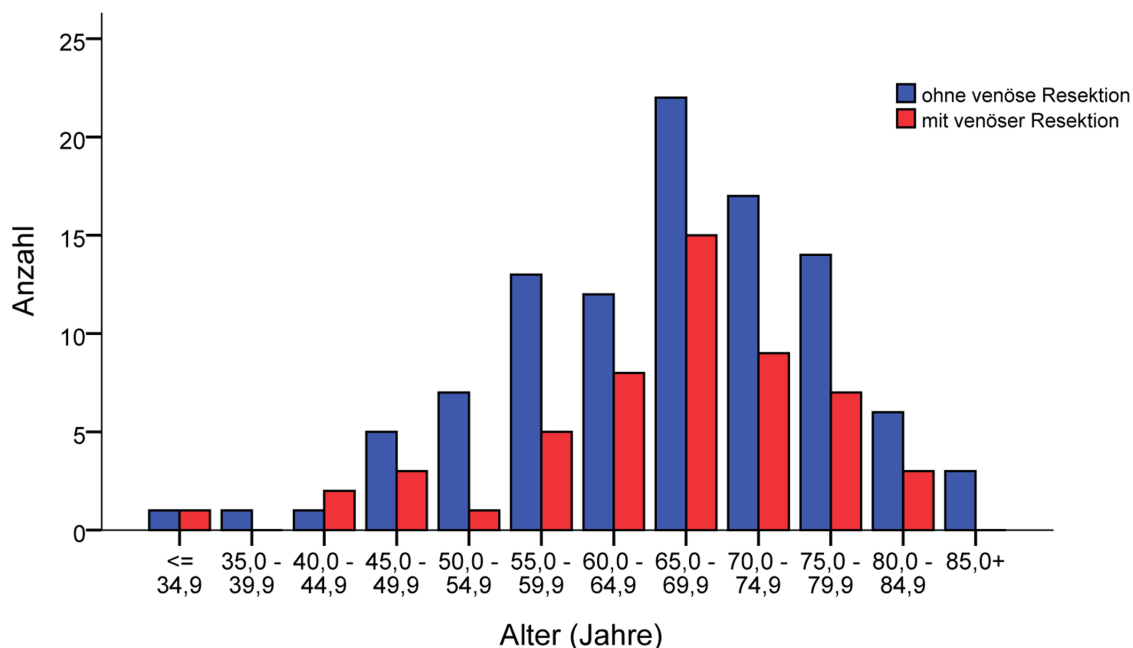
	Venöse Resektion		ohne venöse Resektion		p-Wert
	n= 54		n=102		
Geschlecht					0,240 <sup>1</sup>
Männer	27	50,0%	61	59,8%	
Frauen	27	50,0%	41	40,2%	
Diagnosealter (Jahre)					0,949 <sup>2</sup>
Gesamt					
Median, Spannweite	67,8	34-83	67,2	32-88	
Mittelwert, +/- STD	66,0	10,7	66,1	11,0	
Männer					
Median, Spannweite	68,7	41-81	66,6	32-88	
Mittelwert, +/- STD	65,9	10,6	64,8	11,1	
Frauen					
Median, Spannweite	65,8	34-83	68,0	42-87	
Mittelwert, +/- STD	66,0	11,0	68,0	10,7	
Sterbealter (Jahre)					0,954 <sup>2</sup>
Median, Spannweite	68,8	45-84	68,0	33-89	
Mittelwert, +/- STD	67,1	9,4	67,3	11,4	

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup> t-Test

In der Gruppe ohne Venenresektion waren 59,8% (61) Männer und 40,2% (41) Frauen. Das durchschnittliche Alter am Operationstag betrug 66,1 Jahre (Männer: 64,8, Frauen: 68,0). Der jüngste Patient war 32 Jahre, der älteste Patient 88 Jahre alt. Die Venenresektionsgruppe setzt sich aus 50% (27) Männern und 50% (27) Frauen zusammen. Das durchschnittliche Alter betrug hier 66,0 Jahre (Männer: 65,9, Frauen: 66,0). Die jüngste Patientin war 34



Jahre, die älteste Patientin 83 Jahre alt. Die Altersverteilung in beiden Kohorten ist in Abbildung 3.1, die Charakteristiken der beiden Gruppen bezüglich Geschlecht und Alter in Tabelle 3.1 dargestellt. Das Sterbealter lag für Männer und Frauen bei durchschnittlich 67,3 Jahren für Patienten ohne Venenresektion und bei 67,1 Jahren für Patienten mit Venenresektion. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung und des Diagnosealters, auch zwischen den Geschlechtern, bestanden keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Patientenkohorten.



**Abbildung 3.1:** Altersverteilung der Patientenkohorten mit und ohne venöse Resektion

### 3.1.2 Präoperative Charakteristiken

Zur präoperativen Beschreibung der beiden Patientenkohorten wurden die relevanten Parameter Diabetes mellitus, präoperative Stentimplantation und der präoperative Status des Patienten anhand der ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) erhoben. Dies wird in Tabelle 3.2 dargestellt, einschließlich der Chemotherapien.

Die Rate der Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus präoperativ war mit 29,6% (VR+) und 26,5% (VR-) in beiden Patientengruppen ähnlich. Vor Pankreatektomie wurde 38,2% (39) der Patienten aus der Gruppe ohne Venenresektion ein Stent implantiert, was vergleichbar war mit 33,3% (18) der Patienten aus der Venenresektionsgruppe. In der Gruppe ohne venöse Resektion wurden 7,8% (8) Patienten mit einem ASA-Score von 1, 56,9% (58) mit ASA 2 und 35,3% (36) mit ASA 3 bewertet. In der Gruppe der Patienten mit venöser Resektion war die Verteilung des ASA-Scores nahezu identisch, mit 5,6% (3) ASA 1, 57,4% (31) ASA 2 und 37,0% (20) ASA 3. Bezogen auf das Geschlecht fällt in dieser Studie eine signifikant unterschiedliche Verteilung des ASA-Scores auf ( $p=0,013$ ). Männer wiesen mit 44,3% (39) deutlich häufiger ASA 3 auf als Frauen mit 25% (17).

Eine neoadjuvante Therapie erhielten 5,9% (6) der Patienten ohne Venenresektion. Patienten mit Venenresektion erhielten in 7,4% (4) eine neoadjuvante Therapie. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Therapieverfahren waren Gemcitabine-Mono (2 Patienten), Gemcitabine plus Oxaliplatin (GEMOX) (2), alleinige Radiochemotherapie (RCTx) (1), RCTx plus 5-FU (2). Ein Patient erhielt sowohl eine RCTx plus 5-FU sowie Gemcitabine plus Cisplatin sowie Gemcitabine plus Erlotinib. Eine weitere Patientin erhielt bei primärem Verdacht auf ein Magenkarzinom eine Chemotherapie aus Oxaliplatin, Epirubicin und Xeloda. Die neoadjuvanten Therapien wurden teilweise außerhalb der Klinik durchgeführt. Nach Operation erhielten 84,4% (81) der Patienten ohne venöse Resektion und 90,2% (46) der Patienten mit venöser Resektion eine adjuvante oder additive Chemotherapie. Hier bestand kein signifikanter Unterschied.

**Tabelle 3.2:** Präoperative Charakteristiken einschließlich neoadjuvanter Therapie und adjuvanter/additiver Chemotherapie der beiden Patienten-Kohorten

	Venöse Resektion		ohne venöse Resektion		p-Wert <sup>1</sup>
	n= 54		n=102		
ASA					0,863
1	3	5,6%	8	7,8%	
2	31	57,4%	58	56,9%	
3	20	37,0%	36	35,3%	
Diabetes mellitus präoperativ	16	29,6%	27	26,5%	0,674
Stenting präoperativ	18	33,3%	39	38,2%	0,545
neoadjuvante Therapie	4	7,4%	6	5,9%	0,435
adjuvante Therapie	46	90,2%	81	84,4%	0,327

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test

### 3.1.3 Chirurgisches Vorgehen

Die meisten Patienten erhielten eine pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie (pp-Whipple). In der Gruppe ohne Venenresektion waren dies 56,9% (58) der Patienten, mit Venenresektion waren es 48,1% (26). Die klassische Whipple-Operation wurde bei 10,8% (11) bzw. 16,7% (9) der Patienten ohne Venenresektion bzw. mit Venenresektion durchgeführt. Eine totale Pankreatektomie musste häufiger bei Patienten mit gleichzeitiger venöser Resektion durchgeführt werden. Mit einem p-Wert von 0,004 war dieser Unterschied signifikant. 8,8% (9) der Patienten ohne Venenresektion und 25,9% (14) der Patienten mit venöser Resektion benötigten eine totale Pankreatektomie. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten ohne Venenresektion häufiger, wenn auch nicht signifikant, eine distale Pankreatektomie mit durchgeführt. Dies betraf 21,6% (22) der Patienten ohne und 9,3%

(5) der Patienten mit venöser Resektion. Bei zwei Patienten ohne venöse Resektion war eine distale Pankreatikoduodenektomie mit partieller Pankreaskopfresektion notwendig. Das chirurgische Vorgehen ist in Tabelle 3.3 zusammengestellt.

**Tabelle 3.3:** Operationsmethoden und Operationsdauer in beiden Patientenkohorten sowie Venenrekonstruktionstechnik nach venöser Resektion

Operation	Venöse Resektion		ohne venöse Resektion		p-Wert
	n= 54		n=102		
Operation					0,013 <sup>1</sup>
pp-PD (Whipple)	26	48,1%	58	56,9%	
c-PD (Whipple)	9	16,7%	11	10,8%	
t-PD	14	25,9%	9	8,8%	
DP	5	9,3%	22	21,6%	
DP mit part. Pankreaskopfresektion	0	0%	2	2,0%	
Venenresektion, Technik					
End-zu-End Anastomose	33	61,1%			
Wedge-Resektion	15	27,8%			
Goretex <sup>®</sup> -Patch	6	11,1%			
Operationszeit (min)					<0,0001 <sup>2</sup>
Median, Spannweite	382	155-640	311	121-538	
Mittelwert, +/-STD	378	103	317	85	

pp-PD, pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie; c-PD, klassische Duodenopankreatektomie; t-PD, totale Duodenopankreatektomie; DP, Distale Pankreatektomie mit/ohne Splenektomie

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup> t-Test

Die Operationsdauer unterschied sich zwischen der Patientenkohorte ohne venöse Resektion und der Kohorte mit venöser Resektion signifikant ( $p < 0,0001$ ). Patienten mit Venenresektion haben durchschnittlich längere Operationszeiten als Patienten ohne Venenresektion. Die durchschnittliche Operationszeit bei venöser Resektion betrug 382 Minuten. Die minimale Dauer war 155 Minuten, die maximale Dauer 640 Minuten. Bei Patienten ohne Venenresektion waren durchschnittlich 311 Minuten vom Schnitt bis zur letzten Naht notwendig. Die minimale Dauer betrug 121 Minuten, die maximale Dauer 538 Minuten.

Eine venöse Resektion wurde nur bei intraoperativem Verdacht auf Infiltration des Tumors in die Vene durchgeführt. Reseziert wurden die Pfortader und/oder Vena mesenterica superior. Die häufigste Rekonstruktionstechnik nach Segmentresektion stellte die End-zu-End-Anastomose dar. Dieses Verfahren wurde bei 61,1% (33) der Patienten gewählt. Ein Goretex<sup>®</sup>-Patch bei längeren Segmentresektionen erhielten 11,1% (6) der Patienten. Es wurden sowohl ringverstärkte Patches als auch Patches ohne Ringverstärkung verwendet. Bei 27,8% (15) der Patienten wurde eine Wedge-Resektion der Vene vorgenommen.

### 3.1.4 Histologie

Das histopathologische Ergebnis der Pankreasresektate ist in Tabelle 3.4 dargestellt. In beiden Patientenkohorten stellte das duktales Adenokarzinom mit 95,1% (97) und 94,4% (51) der Patienten ohne venöse bzw. mit venöser Resektion das mit Abstand häufigste Adenokarzinom dar. In der Patientengruppe ohne Venenresektion war das muzinöse nicht-zystische Karzinom bei 2,9% (3) der Patienten vertreten. Die Varianten adenosquamöses Karzinom und undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom traten bei jeweils einem Patienten aus dieser Kohorte auf. Bei jeweils einem Patienten mit venöser Resektion traten die Varianten adenosquamöses Karzinom, muzinöses nicht-zystisches Karzinom und gemischtes duktales-neuroendokrines Karzinom auf. Die Verteilung der Tumorvarianten war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

**Tabelle 3.4:** Histologie nach WHO-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren 2000

	Venöse Resektion		ohne venöse Resektion		p-Wert
	n= 54		n=102		
Adenokarzinom					0,593 <sup>1</sup>
Duktales Adenokarzinom	51	94,4%	97	95,1%	
Adenosquamöses Karzinom	1	1,8%	1	1,0%	
Muzinös nicht-zystisches Karzinom	1	1,8%	3	2,9%	
Anaplastisches Karzinom	0	0,0%	1	1,0%	
Gemischt duktales-neuroendokrines Karzinom	1	1,8%	0	0,0%	

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test

Die Tumoren waren in beiden Kohorten am häufigsten im Pankreaskopf lokalisiert. In der Gruppe ohne venöse Resektion war dies bei 69,9% (71) der Patienten der Fall, mit venöser Resektion bei 74,1% (40). Letztere wiesen häufiger multifokale Tumoren 18,5% (10) auf als Patienten ohne Venenresektion 6,9% (7) ( $p=0,033$ ). Umgekehrt zeigten sich in der Kohorte ohne Venenresektion häufiger Tumoren im Pankreasschwanz 12,7% (13) verglichen zur Venenresektionsgruppe 1,8% (1) ( $p=0,035$ ). Tumoren im Pankreaskorpus traten in 5,6% (3) mit VR und 10,8% (11) ohne VR auf wie in Tabelle 3.5 dargestellt.

**Tabelle 3.5:** Patientencharakteristika nach Tumorlokalisation

	Venöse Resektion		ohne venöse Resektion		p-Wert <sup>1</sup>
	n= 54		n=102		
Pankreaskopf	40	74,1%	71	69,6%	0,584
Pankreaskorpus	3	5,6%	11	10,8%	0,382
Pankreasschwanz	1	1,8%	13	12,7%	0,035
multifokal	10	18,5%	7	6,9%	0,033

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test

Die mediane Tumorgröße in der Patientenkohorte ohne venöse Resektion war 3,5 cm. Der kleinste Tumor war 1,2 cm groß, der größte 8,5 cm. In der Kohorte mit venöser Resektion betrug die mediane Tumorgröße 4,4 cm. Der kleinste Tumor war 1,5 cm groß, der größte mit 12 cm achtmal so groß. Die mediane Tumorgröße war somit in der Venenresektionsgruppe im Vergleich zur Gruppe ohne Venenresektion mit  $p < 0,0001$  signifikant größer. Zu beachten ist jedoch, dass die Tumorgröße nur bei 65% der Patienten bekannt war.

**Tabelle 3.6:** Histopathologische Ergebnisse der 156 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas

	Venöse Resektion		ohne venöse Resektion		p-Wert
	n= 54		n=102		
Tumorgröße (cm)					$<0,0001^2$
Median, Spannweite	4,4	1,5-12	3,5	1,2-8,5	
Differenzierungsgrad					0,237 <sup>1</sup>
G1	1	1,8%	9	8,8%	
G2	24	44,5%	41	40,2%	
G3	29	53,7%	52	51,0%	
T-Stadium					0,359 <sup>1</sup>
T1	1	1,8%	4	3,9%	
T2	2	5,6%	7	6,9%	
T3	41	75,9%	83	81,4%	
T4	9	16,7%	8	7,8%	
Lymphknotenstatus					0,822 <sup>1</sup>
N0	16	29,6%	32	31,4%	
N1	38	70,4%	70	68,6%	
Resektionsstatus					0,050 <sup>1*</sup>
R0	22	40,7%	60	58,8%	
R1	24	44,4%	31	30,4%	
R2	0	0,0%	1	1,0%	
Rx	8	14,8%	10	9,8%	

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup> Median-Test

\*R0 vs. R1/R2

Die Verteilung der Differenzierungsgrade G2 und G3 war in beiden Patientenkohorten ähnlich. Eine G2-Differenzierung lag bei 40,2% (41) und bei 44,5% (24) der Patienten ohne bzw. mit venöser Resektion vor. In der Gruppe ohne Venenresektion waren 51,9% (52) der Tumoren G3 differenziert, in der Venenresektionsgruppe 53,7% (29). Im Vergleich zu Patienten mit venöser Resektion 1,8% (1) wiesen Patienten ohne venöse Resektion mit 8,8% (9) deutlich häufiger einen differenzierteren Tumor (G1) auf. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Eine signifikant unterschiedliche Verteilung des Gradings fällt allerdings bezüglich des Geschlechts auf ( $p=0,018$ ). 60,2% der Männer (53) hatten einen G3-Tumor, während dies nur bei 41,2% (28) der Frauen der Fall war.

Das Tumor-Stadium T3 lag in beiden Patientenkohorten am häufigsten vor. In der Gruppe ohne venöse Resektion hatten 81,4% (83) der Patienten ein T3-Stadium, gefolgt von 7,8% (8) mit T4, 6,9% (7) mit T2 und 3,9% (4) mit T1. In der Venenresektionsgruppe wiesen 75,9% (41) ein T3-Stadium auf, ebenfalls gefolgt von T4 mit 16,7% (9), T2 mit 5,6% (2) und T1 bei einem Patienten. Zwar lagen in der Kohorte mit venöser Resektion mehr Tumoren mit T4 vor, dieser Unterschied war aber wie auch in den anderen Tumorstadien nicht signifikant.

Die Verteilung des Lymphknotenstatus zwischen beiden Patientenkohorten war annähernd identisch. In 31,4% (32) und 29,6% (16) der Fälle ohne bzw. mit venöser Resektion waren keine regionären Lymphknoten befallen. Bei Patienten mit VR- kam es bei 68,6% (70) der Patienten zum Lymphknotenbefall. In der Venenresektionsgruppe wiesen 70,4% (38) einen Lymphknotenstatus N1 auf.

Der Resektionsrand war in insgesamt 18 Pankreasresektaten nicht zu beurteilen (Rx). Bei einem Patienten ohne venöse Resektion waren noch makroskopische Tumorreste zu sehen (R2). Die R0-Rate war zwischen beiden Kohorten signifikant verschieden. 58,8% (60) der Patienten ohne Venenresektion konnten R0 reseziert werden. Im Gegensatz dazu war dies aber nur bei 40,7% (22) der Patienten mit venöser Resektion möglich ( $p=0,043$ ). Mikroskopische Tumoranteile am Resektionsrand (R1) fanden sich bei 44,4% (24) der venenresezierten Patienten, in der Gruppe ohne Resektion bei 30,4%(31) ( $p=0,112$ ).

**Tabelle 3.7:** Verteilung der UICC-Stadien in beiden Patienten-Kohorten

UICC-Stadium	Venöse Resektion		ohne venöse Resektion		p-Wert <sup>1</sup>
	n= 54		n=102		
0	0	0,0%	0	0,0 %	0,333
IA	1	1,8%	2	2,0%	
IB	3	5,6%	3	2,9%	
IIA	12	22,2%	27	26,5%	
IIB	29	53,7%	62	60,8%	
III	9	16,7%	8	7,8%	
IV	0	0,0%	0	0,0%	

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test

Die Verteilung der UICC-Stadien in beiden Patientenkohorten zeigte keine signifikanten Differenzen. Wie in Tabelle 3.7 zu sehen, gab es keinen Patienten mit Stadium 0. Da alle Patienten mit Fernmetastasen (M1) ausgeschlossen wurden, war Stadium IV in den Kohorten ebenfalls nicht vertreten. Ein Pankreaskarzinom Stadium IA hatten 2,0% (2), IB 2,9% (3), IIA 26,5% (27), IIB 60,8% (62) und III 7,8% (8) der Patienten ohne venöse Resektion. Dies unterschied sich nicht signifikant zur Gruppe mit venöser Resektion, wenn auch Stadium III, relativ betrachtet, in der Venenresektionsgruppe doppelt so häufig auftrat ( $p=0,333$ ). Hier zeigte sich in einem Fall (1,8%) ein Pankreaskarzinom Stadium Ia, in 5,6% (3) IB, in 22,2% (12) IIA, in 53,7% (29) IIB und in 16,7% (9) Stadium III.

### 3.1.5 Postoperative Komplikationen

Die Komplikationen, eingeteilt nach der Dindo und Clavien Klassifikation (siehe Tabelle 2.1, Seite 20), unterschieden sich nicht signifikant. Keine Komplikationen traten bei 38,2% (39) der Patienten ohne und bei 25,9% (14) der Patienten mit venöser Resektion auf. Der Komplikationsgrad I trat in 14,7% (15) der Patienten ohne Venenresektion und in 22,2% (12) mit Venenresektion auf. Zu Komplikationen Grad II kam es mit 35,2% (19) für VR+ und 37,3% (38) für VR- in beiden Gruppen ähnlich häufig. Gleichzeitig war dies der häufigste Komplikationsgrad gefolgt von Komplikationen Grad I und III. In der Venenresektionsgruppe zeigten 14,8% (8) Komplikationen Grad III verglichen mit 8,8% (9) in der Gruppe ohne Venenresektion. In beiden Gruppen traten bei jeweils einem Patienten Komplikationen Grad IV auf.

Für die Analysen wurden die Patienten mit Mortalität wegen chirurgischen und medizinischen Komplikationen ausgeschlossen. Auf alle 215 Patienten mit Adenokarzinom und Pankreatektomie im Zeitraum Juni 2007 bis Juli 2011 bezogen, also vor Ausschluss, betrug die 60-Tages-Mortalitätsrate 3,8%. Dies betraf einen Patienten mit venöser Resektion und 5 Patienten ohne venöse Resektion, 3 weitere mit venöser Resektion verstarben innerhalb von 6 Monaten postoperativ.

In Tabelle 3.8 sind die einzelnen chirurgischen Komplikationen, die postoperativ aufgetreten sind, zusammengefasst. Bis auf Pfortaderthrombosen über den gesamten Beobachtungszeitraum (siehe Kapitel 3.1.6) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten festgestellt werden. Im Vergleich der Kohorte ohne venöse Resektion mit der Kohorte mit venöser Resektion kam es postoperativ mit 3,9% (4) vs. 3,7% (2) zu annähernd identischem Auftreten einer Pankreasfistel, in 3,9% (4) vs. 7,4% (4) zu Diarrhoe, in 4,9% (5) vs. 3,7% (2) zu einem intraabdominalen Abszess und in 7,8% (8) vs. 5,6% (3) zu einem Wundinfekt. In der Gruppe der Venenresezierten kam es verglichen mit nicht Venenresezierten häufiger zu Magenentleerungsstörungen mit 11,1% (6) vs. 3,9% (4) ( $p=0,096$ ). Eine Cholangitis trat mit 14,7% (15) verglichen mit 5,6% (3) bei Patienten mit venöser Resektion deutlich häufiger auf ( $p=0,116$ ). Bei jeweils zwei Patienten (2,7%) mit venöser Resektion kam es postoperativ zu einer Blutung oder einer Lymphfistel und bei einem Patienten zum Auftreten einer Leberischämie. Auch die Reoperationsraten waren vergleichbar. Bei 3,7% (2) der Patienten mit Venenresektion musste eine Relaparotomie vorgenommen werden, dies war bei 2,9% (3) der Patienten ohne Venenresektion notwendig.

Als medizinische Komplikationen traten in der Venenresektionsgruppe bei zwei Patienten ein Harnwegsinfekt und bei einem Patienten kardiale Dysfunktionen (Vorhofflimmern) auf. Zu kardialen Dysfunktionen kam es bei 2,9% (3) der Patienten ohne venöse Resektion gefolgt von Harnwegsinfekten 2,0% (2) und dem Auftreten einer Pneumonie bei einem Patienten.

Die Häufigkeit und Verteilung von Bluttransfusionen und Antibiotikagabe innerhalb des Komplikationsgrades II sind in Tabelle 3.9 aufgelistet. Von den 38 Patienten ohne venöse

**Tabelle 3.8:** Postoperative Komplikationen (30 Tage) und Mortalität (60 Tage)

	Venöse Resektion		ohne venöse Resektion		p-Wert <sup>2</sup>
	n= 54		n=102		
Postoperative Komplikationen <sup>1</sup>					0,387
Grad I	12	22,2%	15	14,7%	
Grad II	19	35,2%	38	37,3%	
Grad III	8	14,8%	9	8,8%	
Grad IV	1	1,8%	1	1,0%	
Pfortaderthrombose					
30 Tage	1	1,8%	1	1,0%	0,695
Insgesamt	7	13,0%	1	1,0%	0,001
Pankreasfistel	2	3,7%	4	3,9%	
Lymphfistel	2	3,7%	0	0,0%	
Magenentleerungsstörung	6	11,1%	4	3,9%	0,096
Diarrhoe	4	7,4%	4	3,9%	
Intraabdominaler Abszess	2	3,7%	5	4,9%	
Cholangitis	3	5,6%	15	14,7%	0,116
Wundinfektion	3	5,6%	8	7,8%	
Leberischämie	1	1,8%	0	0,0%	
Blutung	2	3,7%	0	0,0%	
Reoperation	2	3,7%	3	2,9%	
Pneumonie	0	0,0%	1	1,0%	
Harnwegsinfekt	2	3,7%	2	2,0%	
Kardiale Dysfunktion	1	1,8%	3	2,9%	

<sup>1</sup> nach Dindo und Clavien Klassifikation (Dindo et al. 2004; DeOliveira et al. 2006)

<sup>2</sup> Chi-Quadrat-Test

**Tabelle 3.9:** Bluttransfusion und Antibiotikagabe bei Grad II Komplikation nach Dindo und Clavien Klassifikation

	Venöse Resektion		ohne venöse Resektion		p-Wert <sup>1</sup>
	n= 19		n=38		
Bluttransfusion	9	47,4%	4	10,5%	0,012
Antibiotika	6	31,6%	21	55,3%	0,183
Bluttransfusion und Antibiotika	1	5,3%	4	10,5%	0,660

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test

Resektion mit Grad II Komplikationen erhielten 55,3% (21) eine Therapie mit Antibiotika. Bei Patienten mit Venenresektion waren dies mit 31,6% (6) weniger Patienten. Dieser Unterschied war jedoch mit  $p=0,183$  nicht signifikant. Bluttransfusionen plus Antibiotikagabe waren bei 10,5% (4) der Patienten ohne venöse Resektion relativ betrachtet ungefähr doppelt so häufig notwendig wie bei Patienten mit Venenresektion. Dieser Therapie be-



durfte es in dieser Gruppe nur bei einem Patienten. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten konnte bei der Notwendigkeit der Gabe von Bluttransfusionen ( $p=0,012$ ) festgestellt werden. Von 19 Patienten mit Komplikationen Grad II benötigten 47,4% (9) der Patienten mit venöser Resektion Bluttransfusionen. In der Patientenkohorte ohne venöse Resektion waren dies nur 10,5% (4) der Patienten.

#### 3.1.6 Pfortaderthrombose

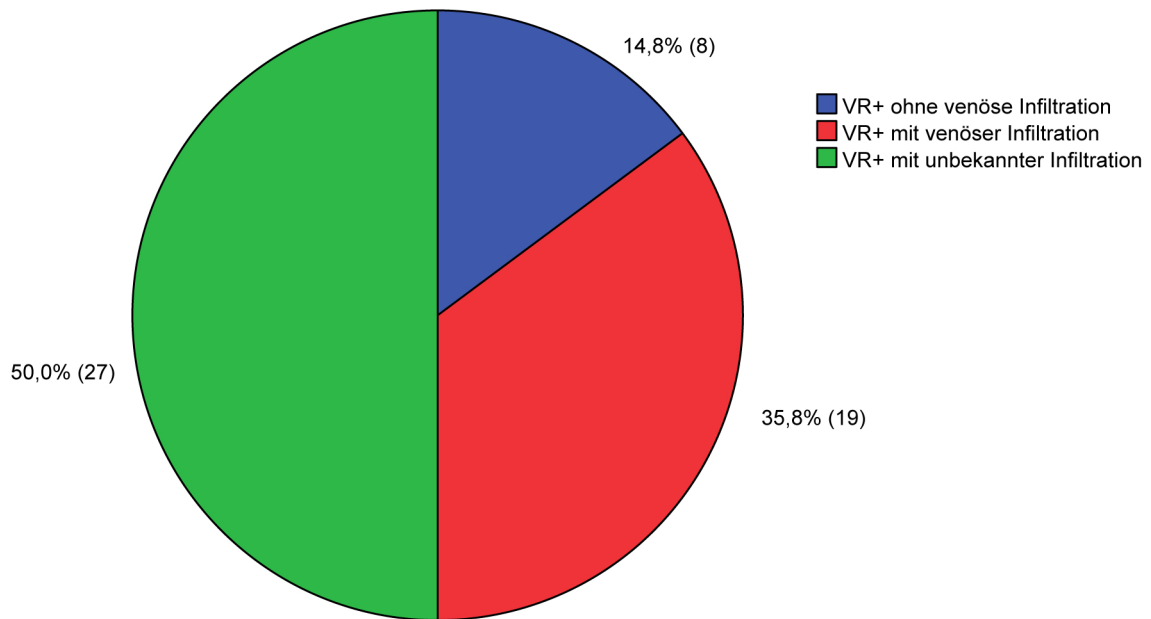
Innerhalb der 30-Tages-Morbidität unterschied sich die Pfortaderthromboserate nicht signifikant ( $p=0,695$ ) zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 3.8). Bei einem Patienten mit venöser Resektion und bei einem Patienten ohne venöse Resektion kam es zu einer Thrombose in der Pfortader. Wird jedoch der gesamte Follow-up-Zeitraum berücksichtigt, trat mit einem  $p$ -Wert von 0,001 eine Pfortaderthrombose signifikant häufiger bei Patienten mit venöser Resektion auf. Bei Patienten ohne Venenresektion trat insgesamt nur eine Pfortaderthrombose auf. Im Gegensatz dazu kam es insgesamt bei 13,0% der Patienten mit venöser Resektion zu einer Pfortaderthrombose. Absolut waren dies 7 Patienten. Zum Auftreten einer Pfortaderthrombose kam es im Median nach 3,9 Monaten (0,33-8,6 Monate). In der Venenresektionsgruppe kam es bei 5 Patienten mit End-zu-End-Anastomose und bei zwei Patienten mit Wedgeresektion zu einer Thrombose. Nach Rekonstruktion mittels Goretex<sup>®</sup>-Patch kam es in keinem der Fälle zu einer Pfortaderthrombose.

Neben der Resektion konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Venenresektion mit Infiltration vs. Tumorsektion mit/ohne venöse Resektion ohne Veneninfiltration für die Pfortaderthrombose gesichert werden,  $p=0,004$ . Ansonsten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich Pfortaderthrombose identifiziert werden. Dies gilt auch für die Tumormerkmale wie Lymphknotenstatus N0/N1 ( $p=0,226$ ), Grading 1/2 vs. G3 ( $p=0,911$ ), Resektionsrand R0 vs. R1 ( $p=0,473$ ) und das Tumorstadium T1/T2 vs. T3/T4 ( $p=0,344$ ). Alle Pfortaderthrombosen traten, wenn auch nicht signifikant, bei Patienten mit T3 auf und waren dementsprechend nur in UICC-Stadium IIA und IIB zu finden. Auch die unterschiedlichen Rekonstruktionsverfahren der Vene nach Resektion in dieser Gruppe konnten nicht als signifikante Parameter identifiziert werden ( $p=0,596$ ).

#### 3.1.7 Infiltration der Vene

In der Patientenkohorte mit venöser Resektion bei intraoperativem Verdacht auf Tumoringfiltration der Vene lag in nur 35,2% (19) der Resektate eine gesicherte mikroskopische Infiltration vor. Bei 14,8% (8) der Patienten konnte eine mikroskopische Invasion der Vene ausgeschlossen werden. Bei der Hälfte der Patienten (27) war, wie in Abbildung 3.2 dargestellt, die Infiltration unbekannt.

Zur Untersuchung des Einflusses einer histologisch nachgewiesenen mikroskopischen Infiltration der resezierten Vene wurden die zwei Subgruppen, Patienten mit Venenresektion



**Abbildung 3.2:** Häufigkeit der mikroskopisch nachgewiesenen Infiltration der Vene nach venöser Resektion

mit Infiltration und Patienten mit Venenresektion ohne Infiltration, verglichen.

Wie in Tabelle 3.10 dargestellt, konnten 8 Patienten mit venöser Resektion ohne Infiltration der Vene identifiziert werden. Davon waren 62,3% (5) Männer und 37,4% (3) Frauen. Das durchschnittliche Alter am Operationstag betrug 61,7 Jahre. Die jüngste Patientin war 34 Jahre, der älteste Patient 77 Jahre alt. In der Gruppe mit Infiltration befanden sich 19 Patienten. Davon waren 42,1% (8) Männer und 57,9% (11) Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug 65,0 Jahre. Der jüngste Patient war 44, die älteste Patientin 83 Jahre alt. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung.

**Tabelle 3.10:** Demographische Faktoren der Subgruppen venöse Resektion mit Infiltration vs. venöse Resektion ohne Infiltration der Vene

	keine Infiltration		mit Infiltration		p-Wert
	n= 8		n=19		
Geschlecht					0,333 <sup>1</sup>
Männer	5	62,3%	8	42,1%	
Frauen	3	37,4%	11	57,9%	
Alter (Jahre)					0,484 <sup>2</sup>
Median, Spannweite	63,7	34-77	65,8	44-83	
Mittelwert, +/- STD	61,7	13,2	65,0	10,3	
ASA					0,233 <sup>1</sup>
1/2	4	50,0%	14	73,7%	
3	4	50,0%	5	26,3%	
neoadjuvante CTx	3	25,0%	0	0,0%	0,024 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup> t-Test

Im Gegensatz zur Verteilung des ASA-Scores zeigte eine neoadjuvante Therapie einen signifikanten Unterschied, bei jedoch sehr geringer Fallzahl.

Charakteristiken der beiden Subgruppen bezüglich Operation sind in Tabelle 3.11 zusammengestellt. Die Operationsverfahren waren in beiden Subgruppen ähnlich verteilt. Unterschiede bei der Rekonstruktionstechnik nach Venenresektion sowie die Unterschiede bezüglich der Operationsdauer waren nicht signifikant. Dabei erhielten 15,8% der Patienten, bei denen eine Infiltration nachgewiesen werden konnte, einen Goretex<sup>®</sup>-Patch.

Auch die postoperativen Komplikationen sind ähnlich verteilt. Keine Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf traten bei 25,0% (2) der Patienten ohne Infiltration auf. In der anderen Gruppe hatten 21,0% (4) der Patienten keine Komplikationen.

**Tabelle 3.11:** OP-Verfahren und postoperative Komplikationen in den Subgruppen venöse Resektion mit vs. ohne Infiltration der Vene

	keine Infiltration		mit Infiltration		p-Wert
	n= 8		n=19		
Operation					0,551 <sup>2</sup>
pp-PD/c-PD	6	75,0%	12	63,2%	
t-PD	2	25,0%	7	36,8 %	
Rekonstruktionstechnik					0,197 <sup>2</sup>
End-zu-End-Anastomose	6	75,0%	15	78,9%	
Wedge-Resektion	2	25,0%	1	5,3%	
Goretex <sup>®</sup> -Patch	0	0,0%	3	15,8%	
Operationszeit (min)					0,226 <sup>3</sup>
Median, Spannweite	404	365-498	378	260-580	
Mittelwert, +/- STD	416	42	379	85	
Postoperative Komplikationen <sup>1</sup>					0,760 <sup>2</sup>
Grad I/II	4	50,0%	11	57,9%	
Grad III/IV	2	25,0%	4	21,1%	

<sup>1</sup> nach Dindo und Clavien Klassifikation (Dindo et al. 2004; DeOliveira et al. 2006)

<sup>2</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>3</sup> t-Test

Die mediane Tumorgröße betrug bei Patienten mit histopathologisch nachgewiesener Infiltration der Vene 4,5 cm. Der kleinste Tumor war 3,0 cm, der größte 12,0 cm groß. In der Gruppe ohne Infiltration betrug die mediane Tumorgröße 3,9 cm. Der kleinste Tumor war 2,5 cm, der größte 4,5 cm groß. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant.

Signifikanz wiesen auch die Unterschiede in der Verteilung T1/T2 vs. T3/T4 zwischen beiden Subgruppen auf ( $p=0,001$ ). Alle Patienten mit Infiltration hatten einen T3/T4 Tumor während dies bei Patienten ohne Infiltration nur bei 50,0% (4) der Patienten der Fall war. Auch der Lymphknotenstatus N0 vs. N1 war mit  $p=0,038$  signifikant verschieden. Bei 75,0% (6) der Patienten ohne Infiltration waren keine Lymphknoten (N0) befallen. In der Infiltrationsgruppe war dies nur bei 31,6% (6) der Patienten der Fall, während 68,4% (13)

N1 waren. Während 63,2% (12) der Patienten mit Infiltration mikroskopisch Tumoranteile am Resektionsrand (R1) aufwiesen, hatten nur 25% der Patienten ohne Infiltration einen R1- Status. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch mit einem p-Wert von 0,131 nicht signifikant. Auch die Unterschiede in der Verteilung des Differenzierungsgrads G1/2 vs. G3 wie auch in der Tumorlokalisation wiesen keine Signifikanz auf.

Entsprechend des T-Status und des Lymphknotenstatus war die Verteilung der UICC-Stadien. In der Gruppe ohne Infiltration waren Tumore mit je 50% (4) ausschließlich auf die UICC-Stadien Ia/Ib und IIa/IIb verteilt, während diese in der Infiltrationsgruppe ausschließlich auf die UICC-Stadien IIa/IIb (78,9%) und III (21,1%) verteilt waren. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,003 signifikant.

**Tabelle 3.12:** Histopathologische Ergebnisse in den Subgruppen venöse Resektion mit vs. ohne Infiltration der Vene

	keine Infiltration		mit Infiltration		p-Wert
	n= 8		n=19		
Tumorgröße (cm)					
Median, Spannweite	3,9	2,5-4,5	4,5	3,0-12,0	0,223 <sup>2</sup>
Differenzierungsgrad					0,333 <sup>1</sup>
G2	5	62,5%	8	42,1%	
G3	3	37,5%	11	57,9%	
T-Stadium					0,001 <sup>1</sup>
T1/T2	4	50,0%	0	0,0%	
T3/T4	4	50,0%	19	100%	
Lymphknotenstatus					0,038 <sup>1</sup>
N0	6	75,0%	6	31,6%	
N1	2	25,0%	13	68,4%	
Resektionsstatus					0,131 <sup>1</sup>
R0	4	50,0%	6	31,6%	
R1	2	25,0%	12	63,2%	
Rx	2	25,0%	1	5,3%	
UICC-Stadium					0,003 <sup>1</sup>
Ia/Ib	4	50,0%	0	0,0%	
IIa/IIb	4	50,0%	15	78,9%	
III	0	0,0%	4	21,1%	
Tumorlokalisation					0,099 <sup>1</sup>
Pankreaskopf	7	87,5%	14	73,7%	
multifokal	1	12,5%	5	26,3%	

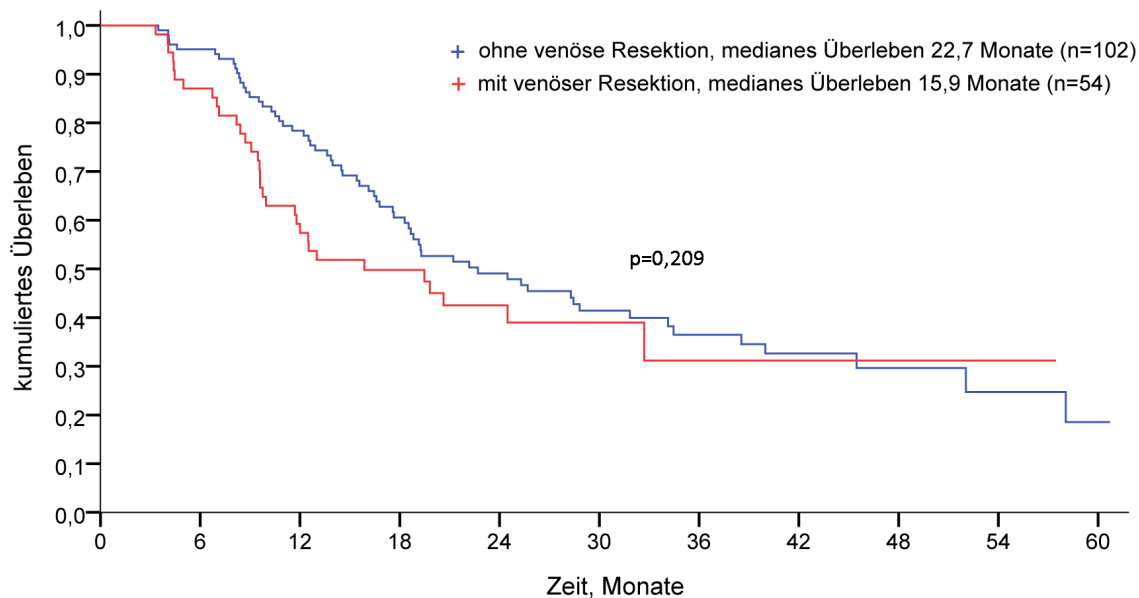
<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup> Median-Test

## 3.2 Überlebensanalysen

Für die Überlebensanalysen verblieben nach Ausschluss (siehe Kapitel 2.1) 102 Patienten mit Pankreatektomie ohne venöse Resektion und 54 Patienten mit Pankreatektomie und venöser Resektion in den beiden Kohorten.

Der Einfluss tumorrelevanter Merkmale auf die medianen Überlebenszeiten sowie die geschätzten 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten, in Abhängigkeit einer venösen Resektion, sind in den folgenden Tabellen und Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt.

Das mediane Überleben in der Gruppe ohne venöse Resektion betrug 22,7 Monate. Das kürzeste Überleben war 3,5 Monate, das längste 60,7 Monate. Die Patientengruppe mit venöser Resektion wies ein medianes Überleben von 15,9 Monaten (3,3-57,5) auf ( $p=0,209$ ).



**Abbildung 3.3:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach venöser Resektion

Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten lagen bei 57,4%, 42,5% und 31,2% für Patienten mit venöser Resektion, für Patienten ohne Venenresektion bei 78,4%, 49,1% und 36,5%. In der Venenresektionsgruppe waren noch 4 Patienten mit einem Überleben > 36 Monate am Leben, in der anderen Gruppe waren dies zwei Patienten mit einem Überleben > 60 Monate.

**Tabelle 3.13:** Gesamtüberleben der Patienten mit vs. ohne venöse Resektion

Überleben	n	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	3 Jahre (%)	medianes OS (Monate)	p-Wert <sup>1</sup>
VR+	54	57,4	42,5	31,2	15,9	0,209
VR-	102	78,4	49,1	36,5	22,7	

<sup>1</sup> Log-Rank-Test

### 3.2.1 Gesamtüberleben nach patientenbezogenen Merkmalen

Das mediane Überleben bei Frauen mit venöser Resektion (n=27) betrug 24,5 Monate, ohne venöse Resektion (n=41) 31,8 Monate. Während Patientinnen ohne Venenresektion mit 85,3% verglichen mit 59,3% bei Patientinnen mit Venenresektion eine deutlich höhere 1-Jahres-Überlebensrate aufwiesen, waren die 2- und 3-Jahres-Überlebensraten ähnlich. Das mediane Gesamtüberleben der Männer mit Venenresektion (n=27) war mit 13,0 Monaten (4,4-57,5) verglichen mit 18,8 Monaten (3,5-60,5) ohne venöse Resektion (n=61) deutlich geringer, allerdings nicht signifikant (p=0,348). Auch bei den Überlebensraten gab es Unterschiede. Während nach einem Jahr noch 73,8% der männlichen Patienten ohne Venenresektion am Leben waren, traf dies nur auf 59,3% der männlichen Patienten mit Venenresektion zu, siehe auch Abbildung 3.4. Das innerhalb beider Patientenkohorten auffallende deutlich längere mediane Gesamtüberleben der Frauen im Vergleich zu den Männern war sowohl innerhalb der Venenresektionsgruppe (p=0,302) als auch in der Gruppe ohne Venenresektion (p=0,069) nicht signifikant.

**Tabelle 3.14:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Venenresektion nach Sex und Alter

Überleben	n	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	3 Jahre (%)	medianes OS (Monate)	p-Wert <sup>1</sup>
Frauen						0,324
VR+	27	59,3	50,1	43,9	24,5	
VR-	41	85,3	58,7	49,3	31,8	
Männer						0,348
VR+	27	59,3	38,1	19,0	13,0	
VR-	61	73,8	42,6	28,2	18,8	
<70 Jahre						0,233
VR+	35	60,0	37,9	33,7	15,9	
VR-	62	79,0	51,3	36,2	24,5	
≥70 Jahre						0,773
VR+	19	57,9	57,9	28,9	32,7	
VR-	40	77,3	45,4	34,1	21,2	

<sup>1</sup> Log-Rank-Test

Wie in Abbildung 3.5 aufgezeigt, wiesen Patienten <70 Jahre mit Venenresektion (n=35) mit 15,9 Monaten (4,0-45,0) im Vergleich zu Patienten ohne Venenresektion (n=62) mit 24,5 Monaten (3,5-60,7) ein geringeres medianes Überleben auf. Mit p=0,233 war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten ≥70 Jahre mit venöser Resektion (n=19) war 32,7 (3,3-57,5) Monate vs. 21,2 (4,6-60,5) Monate bei Patienten ohne venöse Resektion (n=40). Auch für diesen Unterschied konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Während die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne venöse Resektion mit 77,3% höher war als bei Patienten mit venöser Resektion (57,9%), war dies bei der 2-Jahres-Überlebensrate umgekehrt, da in letztgenannter Gruppe innerhalb dieser Zeit kein Patient verstarb.

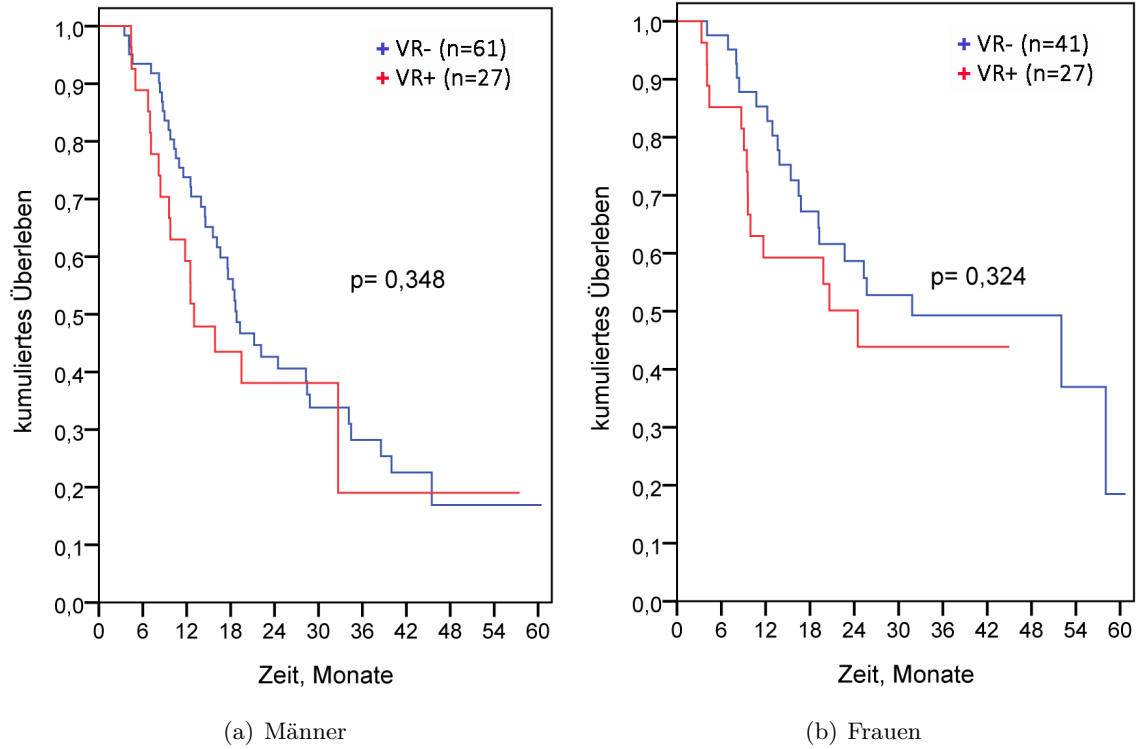


Abbildung 3.4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit einer Venenresektion nach Geschlecht

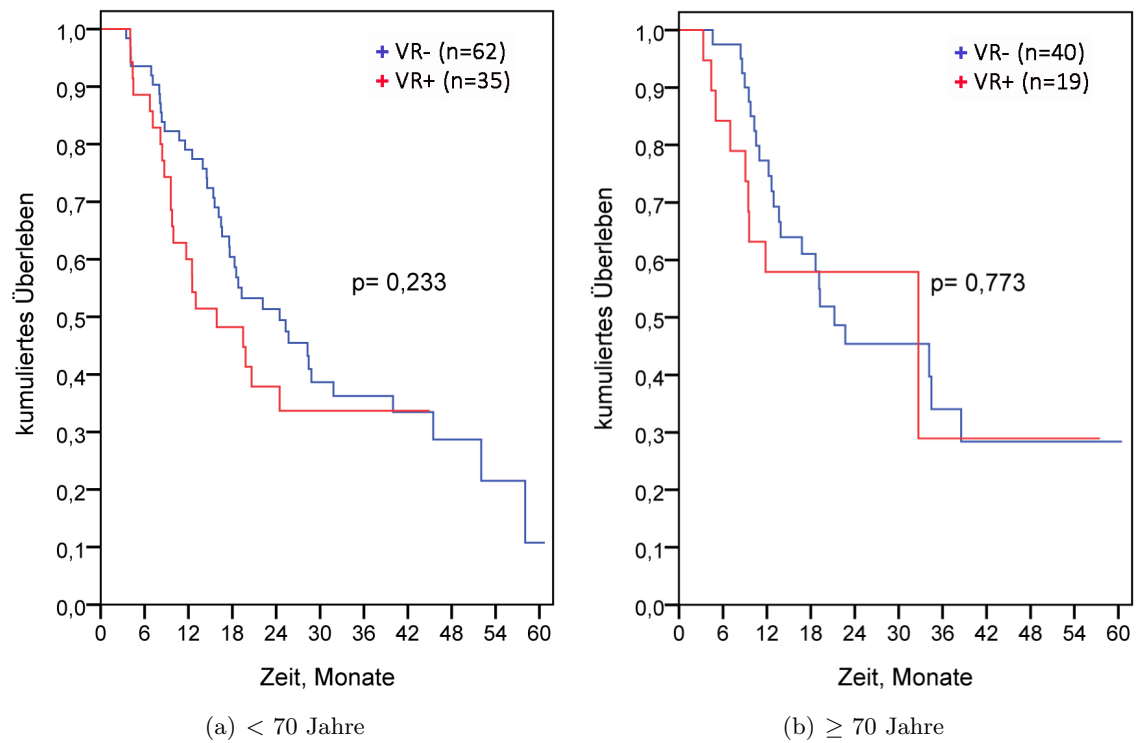


Abbildung 3.5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit einer Venenresektion nach Alter

Wie in Tabelle 3.15 dargestellt, war das mediane Gesamtüberleben, wie auch die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten, bei Patienten mit einem ASA-Score 1/2 zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Mit ASA 3 hingegen, zeigten Patienten mit venöser Resektion (n=20) mit 9,6 Monaten (3,3-57,5) ein deutlich schlechteres medianes Überleben im Vergleich zur Gruppe ohne Venenresektion mit 28,5 (4,1-60,5), wenn auch knapp nicht signifikant (p=0,069). Die 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne venöse Resektion war mit 54,4% höher als die 1-Jahres-Überlebensrate bei venöser Resektion mit 45,0%.

**Tabelle 3.15:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer venösen Resektion bei ASA 1/2 und ASA 3 sowie präoperativem Diabetes mellitus

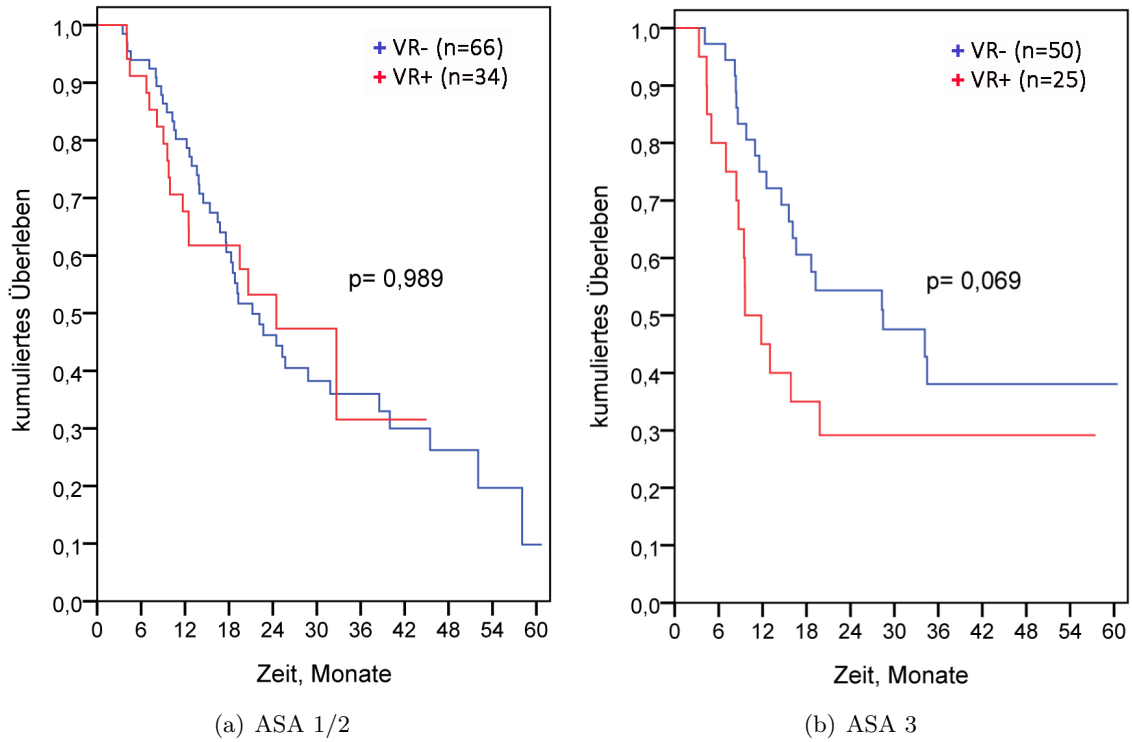
Überleben	n	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	3 Jahre (%)	medianes OS (Monate)	p-Wert <sup>1</sup>
ASA 1/2						0,989
VR+	34	67,6	53,2	31,5	24,5	
VR-	36	80,2	46,2	36,0	21,2	
ASA 3						0,069
VR+	20	45,0	29,2	29,2	9,6	
VR-	36	75,0	54,4	38,0	28,5	
Diabetes mellitus nein						0,711
VR+	38	57,9	46,7	33,9	19,5	
VR-	75	75,9	44,9	35,3	19,3	
Diabetes mellitus ja						0,093
VR+	16	62,5	31,3		15,9	
VR-	27	85,2	60,4	40,6	28,8	

<sup>1</sup> Log-Rank-Test

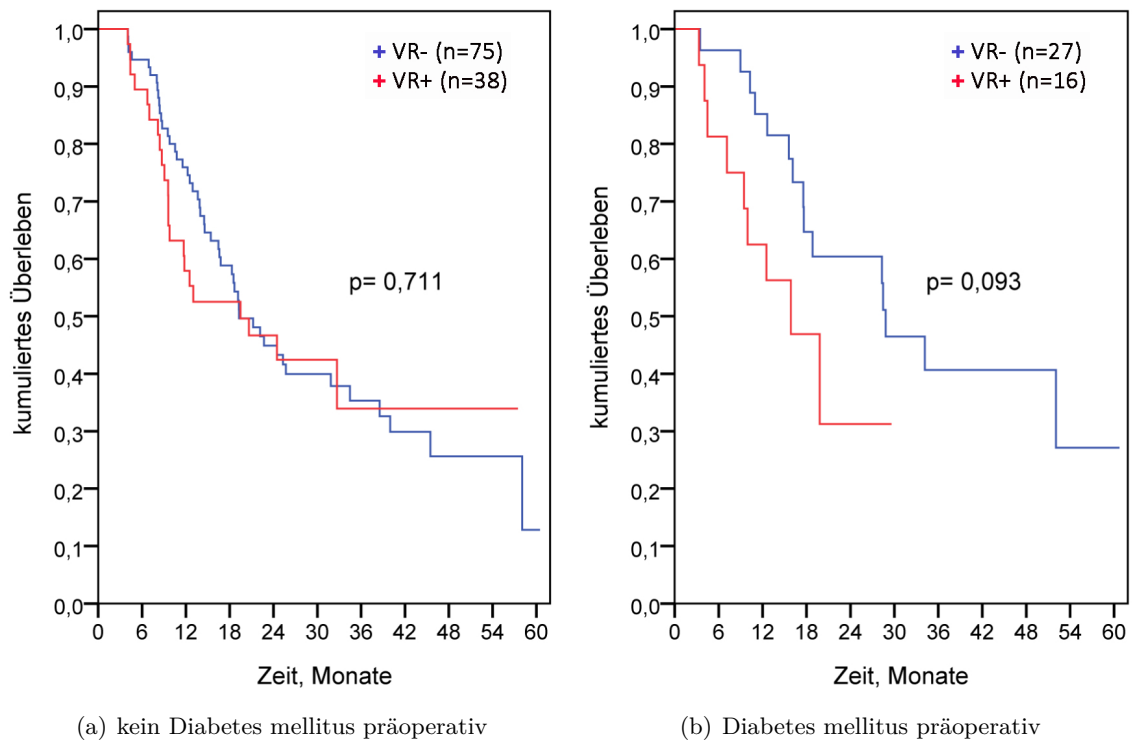
Für die Patienten der beiden Gruppen ohne präoperativen Diabetes mellitus bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich medianem Gesamtüberleben: 19,5 Monate (VR+) vs. 19,3 Monate (VR-) sowie den Überlebensraten, welche in Tabelle 3.15 aufgezeigt sind. Bei präoperativ bekanntem Diabetes mellitus wiesen Patienten mit venöser Resektion (n=16) ein medianes Überleben von 15,9 Monaten auf verglichen mit 28,8 Monaten für VR- (n=27). Mit p=0,093 war dieser Unterschied allerdings nicht signifikant. Ohne venöse Resektion war die 2-Jahres-Überlebensrate annähernd identisch mit der 1-Jahres-Überlebensrate und doppelt so groß wie die 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit venöser Resektion. In dieser Gruppe war ein Patient nach 29 Monaten noch am Leben.

Das mediane Überleben zwischen beiden Gruppen unterschied sich auch für weitere Faktoren nicht signifikant. Patienten mit venöser Resektion ohne präoperatives Stenting hatten ein medianes Überleben von 19,5 Monaten verglichen mit 21,2 Monaten bei VR- (p=0,635). Bei Patienten mit präoperativem Stenting und venöser Resektion betrug das mediane Gesamtüberleben 11,8 Monate, ohne venöse Resektion 24,5 Monate (p=0,286).



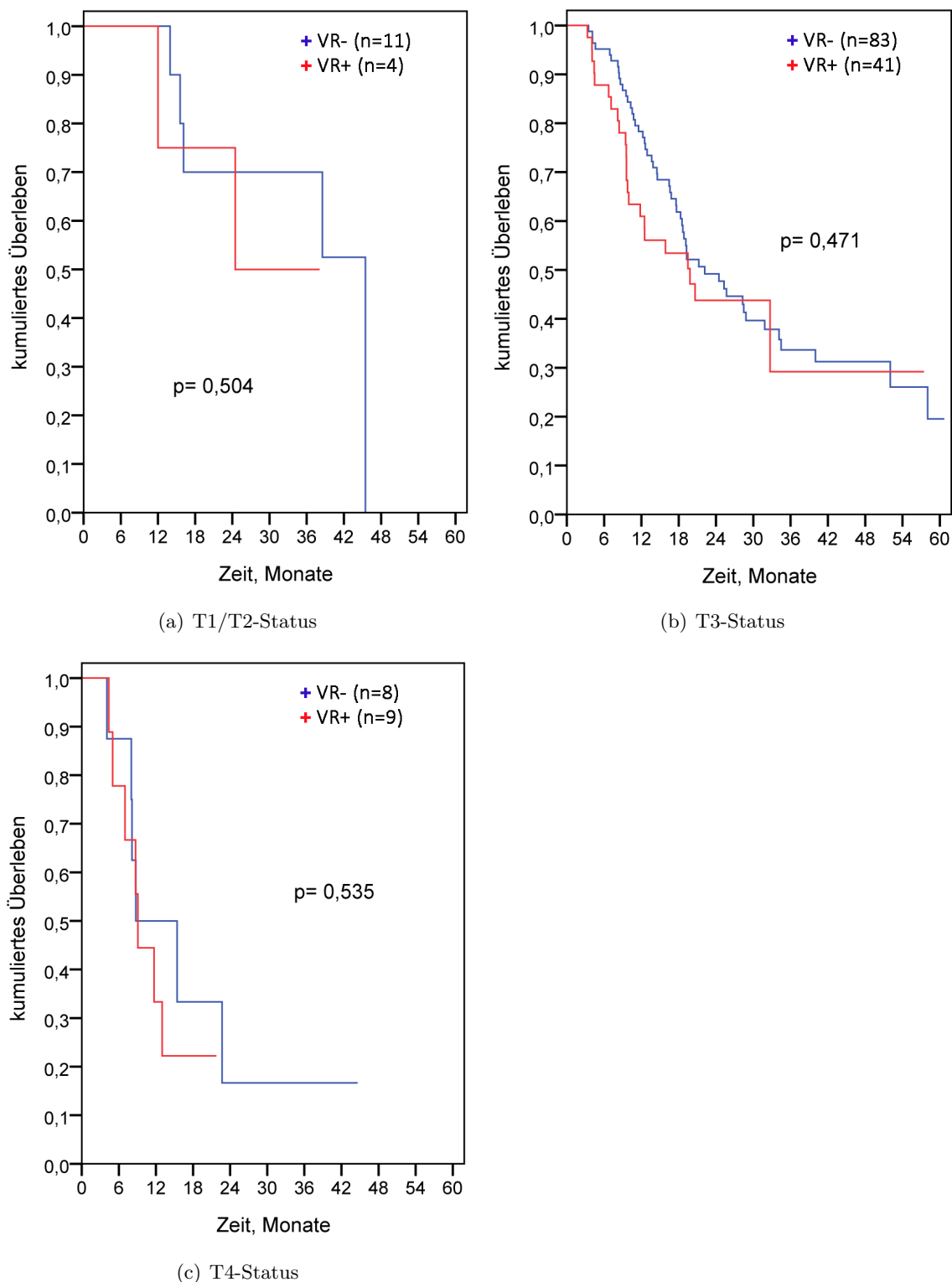


**Abbildung 3.6:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach ASA-Score in Abhängigkeit einer Venenresektion



**Abbildung 3.7:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach präoperativem Diabetes mellitus in Abhängigkeit einer Venenresektion

## 3.2.2 Gesamtüberleben nach tumorrelevanten Merkmalen



**Abbildung 3.8:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach T-Status in Abhängigkeit einer Venenresektion

Mehr als die Hälfte der Patienten mit einem T1- oder T2-Tumor waren noch am Leben, so dass aufgrund der hohen Zensurrate und der kleinen Fallzahl kein medianes Überleben

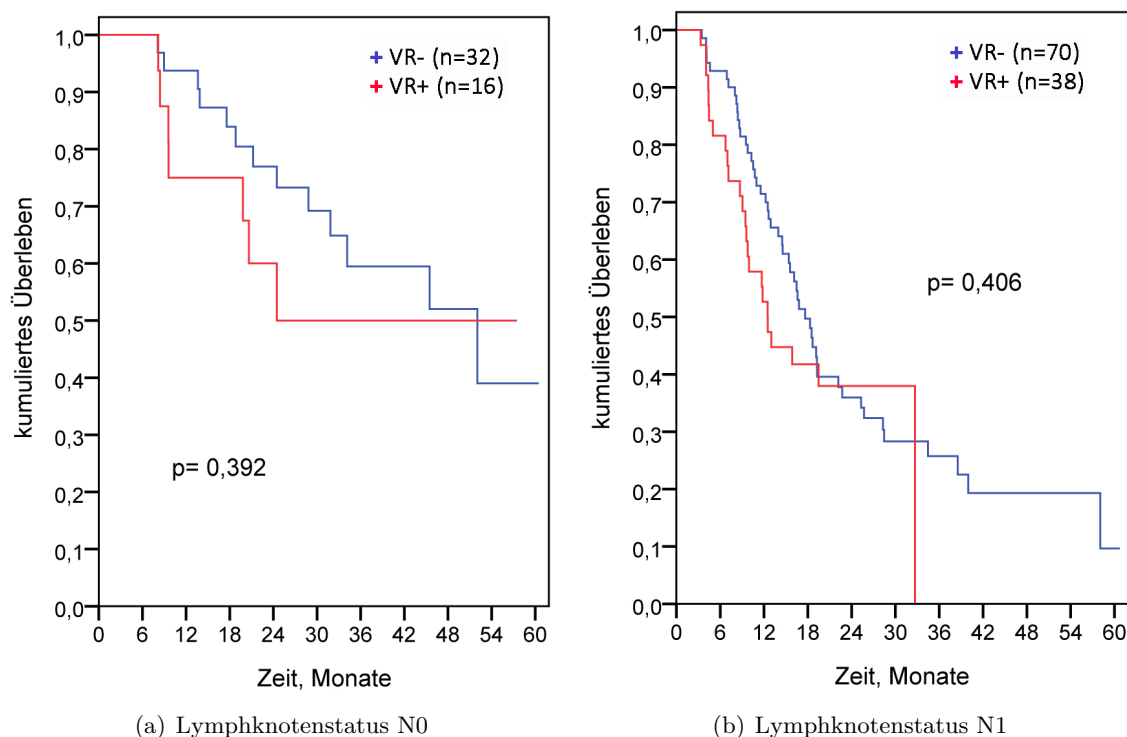
und keine Überlebensraten berechnet werden konnten. In der Venenresektionsgruppe (n=4) verstarb ein Patient mit T1-Status nach 38,5 Monaten, alle anderen waren noch am Leben. Das mediane Überleben bei T2-Status war ohne Venenresektion 45,5 Monate (n=7) bei einer 1- und 2-Jahres-Überlebensrate von 100% und 57,1%. In der Venenresektionsgruppe (n=3) lag das mediane Überleben bei 24,5 Monaten (p=0,542), die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten bei 66,7% und 33,3%. Das mediane Überleben bei Patienten mit T3-Tumorstatus und venöser Resektion (n=41) war mit 19,8 Monaten (3,3-57,5) geringer als bei Patienten ohne venöse Resektion (n=83) mit 22,2 Monaten (3,5-60,7), aber nicht signifikant (p=0,471). Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten waren in der Venenresektionsgruppe geringer. Zwei Patienten mit venöser Resektion waren 45 und 57,4 Monaten postoperativ noch am Leben. Patienten mit einem T4-Tumor und Venenresektion (n=9) wiesen mit 9,1 Monaten ein ähnliches medianes Gesamtüberleben wie Patienten ohne Venenresektion (n=8) mit 8,7 Monaten auf (p=0,535).

**Tabelle 3.16:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer venösen Resektion nach T- und N-Status

Überleben	n	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	3 Jahre (%)	medianes OS (Monate)	p-Wert <sup>1</sup>
T1/T2						0,504
VR+	4	75,0	50,0		24,5	
VR-	11	100	70,0		45,4	
T3						0,471
VR+	41	61,0	43,8	29,2	19,8	
VR-	83	78,3	49,2	33,7	22,2	
T4						0,535
VR+	9	33,3			9,1	
VR-	8	50,0	16,7		8,7	
N0						0,392
VR+	16	75,0	60,0	50,0	24,5	
VR-	32	93,8	76,9	59,5	52,0	
N1						0,406
VR+	38	52,6	38,0	0,0	12,5	
VR-	70	71,4	36,0	25,8	17,6	

<sup>1</sup> Log-Rank-Test

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abbildung 3.9 zeigt für N0-Tumoren ein geringeres Überleben für die Gruppe mit Venenresektion (n=16) mit einem medianen Überleben von 24,5 Monaten (8,1-57,4) verglichen mit der Gruppe ohne Venenresektion (n=32) mit 52,0 Monaten (8,1-60,5) (p=0,392). Dieses Ergebnis ist allerdings durch die hohe Zensurrate nur eingeschränkt zu beurteilen. Für Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1) ist das mediane Überleben mit venöser Resektion (n=38) 12,5 Monate, ohne venöse Resektion (n=70) 17,6. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten sind ähnlich. Nach drei Jahren war kein Patient mit venöser Resektion mehr am Leben, während in der anderen Gruppe noch 25,8% der Patienten am Leben waren.



**Abbildung 3.9:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Lymphknotenstatus N in Abhängigkeit einer Venenresektion

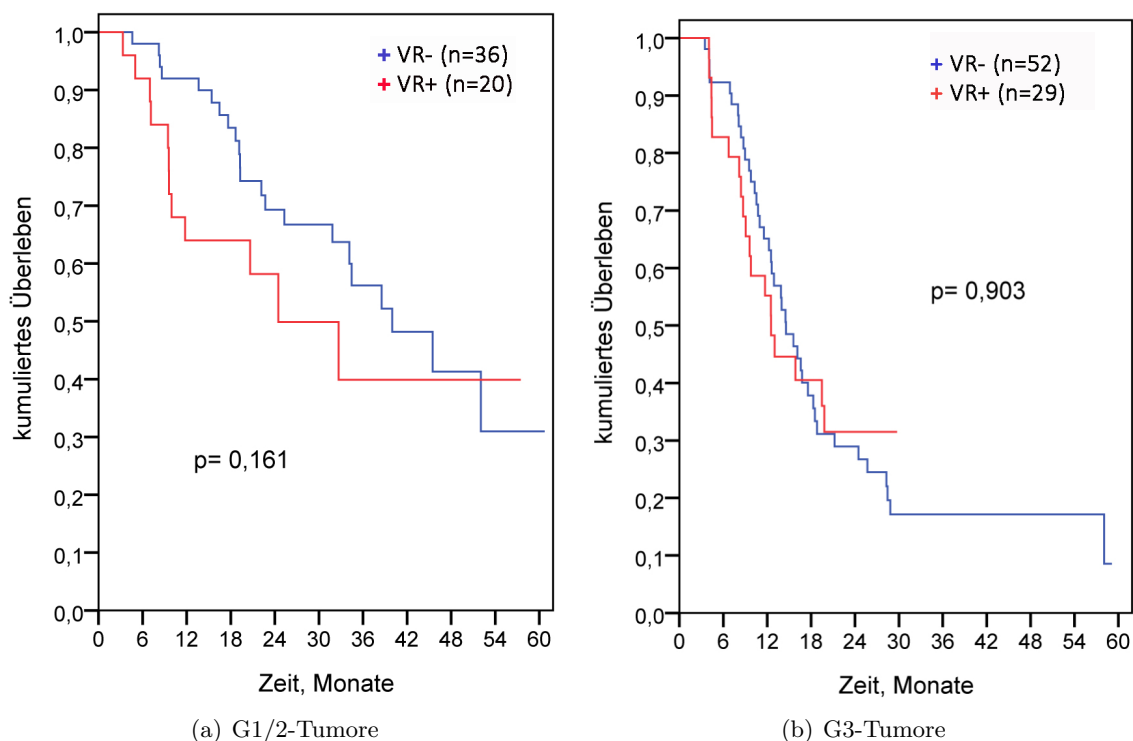
Betrachtet man den Lymphknotenstatus gemeinsam über beide Gruppen, so war ein Lymphknotenbefall mit 16,6 Monaten vs. 45,5 Monaten bei N0 mit einem deutlich schlechteren Überleben assoziiert ( $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 3.17:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer venösen Resektion nach Grading G und R-Status

Überleben	n	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	3 Jahre (%)	medianes OS (Monate)	p-Wert <sup>1</sup>
G1/G2						0,161
VR+	25	64,0	58,2	39,9	24,5	
VR-	50	92,0	69,3	56,2	40,0	
G3						0,903
VR+	29	55,2	31,5		12,5	
VR-	52	65,1	28,9	17,1	14,6	
R0						0,782
VR+	22	68,2	63,6	55,7		
VR-	52	88,1	58,8	50,8	40,0	
R1						0,265
VR+	24	50,0	23,1	0,0	9,8	
VR-	31	58,1	37,6	17,1	14,6	

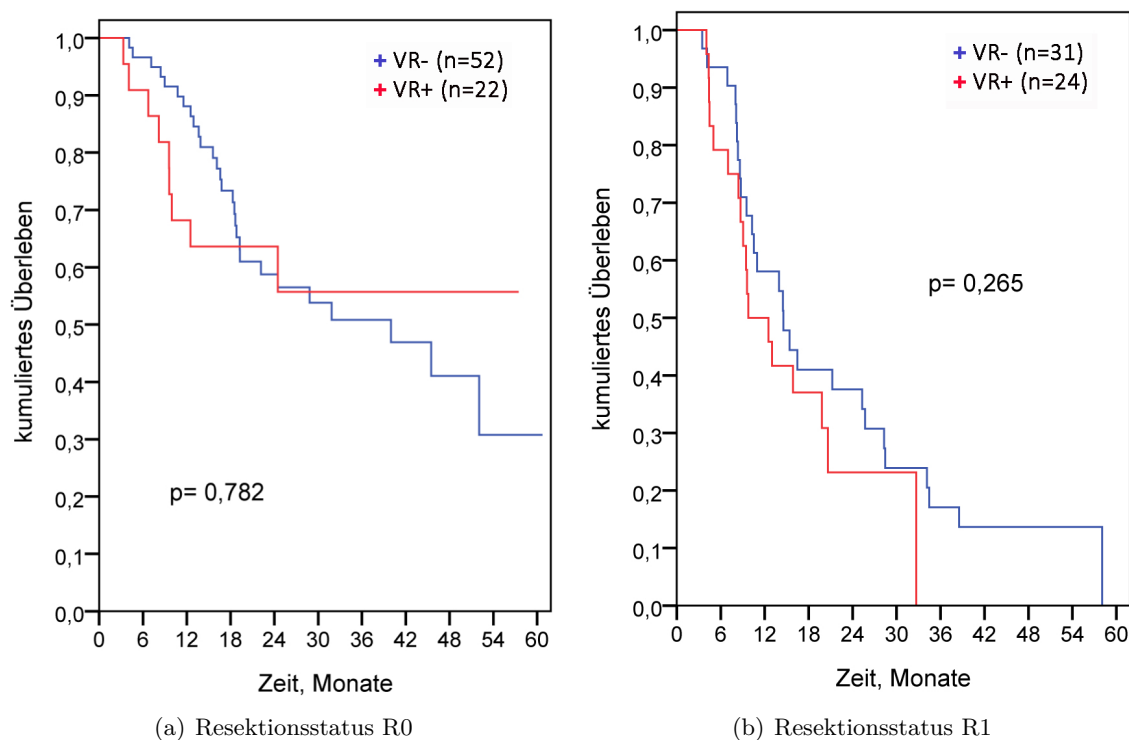
<sup>1</sup> Log-Rank-Test

Das mediane Überleben bei G1/G2-Tumoren bei Patienten ohne venöse Resektion ( $n=50$ ) betrug 40,0 Monate (4,6-60,7) und war damit höher als in der Venenresektionsgruppe ( $n=25$ ) mit 24,5 Monaten (3,3-57,4), mit  $p=0,161$  aber nicht signifikant. Nach einem Jahr waren prozentual betrachtet mit 64,0% weniger Patienten mit venöser Resektion am Leben als Patienten ohne venöse Resektion nach 2 Jahren (69,3%). Wie in Abbildung 3.10 und Tabelle 3.17 aufgezeigt, wiesen G3-Tumoren ein schlechteres Überleben auf. Das mediane Überleben von 12,5 (4,0-29,8) Monaten vs. 14,6 (3,5-59,1) Monaten in den Gruppen mit ( $n=29$ ) und ohne ( $n=52$ ) Venenresektion war wie auch die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten ähnlich. Auch das Grading war wie der Lymphknotenstatus für beide Gruppen gemeinsam analysiert signifikant. G1/G2-Tumoren zeigten mit einem medianen Gesamtüberleben von 38,5 Monaten ein wesentlich besseres Überleben als G3-Tumoren mit 14,0 Monaten ( $p<0,0001$ ).



**Abbildung 3.10:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Grading G in Abhängigkeit einer Venenresektion

Bei Patienten mit venöser Resektion ( $n=22$ ) und keinem mikroskopischen Anteil des Tumors am Resektionsrand (R0) konnte aufgrund der hohen Zensurrate kein medianes Überleben berechnet werden. In der Gruppe ohne venöse Resektion ( $n=59$ ) waren dies 40,0 Monate. Die 3-Jahres-Überlebensraten waren mit 55,7% (VR+) und 50,8% (VR-) annähernd identisch. Patienten mit R1-Tumor und venöser Resektion ( $n=24$ ) zeigten ein medianes Überleben von 9,8 Monaten (4,0-32,7) verglichen mit 14,6 Monaten (3,5-58,2) ohne venöse Resektion ( $n=31$ ). Während die 3-Jahres-Überlebensrate in dieser Gruppe bei 17,1% lag, waren nach drei Jahren keine Patienten mit venöser Resektion mehr am Leben. Die Patientin mit R2-Resektion verstarb 22,7 Monate postoperativ (pT4pN1G1).



**Abbildung 3.11:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit einer Venenresektion nach Resektionsstatus R

Egal ob mit venöser Resektion oder ohne, zeigte sich ein jeweils schlechteres Gesamtüberleben für R1-Resektionen ( $p < 0,0001$ ). Das mediane Überleben für beide Gruppen gemeinsam betrug 40,0 Monate nach R0 vs. 14,0 Monate nach R1.

Patienten mit Venenresektion verglichen mit Patienten ohne Venenresektion wiesen bei Tumorlokalisation im Kopf ein medianes Überleben von 22,2 Monaten vs. 24,5 Monaten auf. Für multifokale Tumoren war der Unterschied mit 6,7 Monaten für Venenresezierte ( $n=10$ ) und 17,6 Monate ohne Venenresektion ( $n=7$ ) deutlich, jedoch nicht signifikant ( $p=0,209$ ). Aufgrund der kleinen Fallzahl ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt. Bei Lokalisation im Pankreaskorpus war das mediane Gesamtüberleben bei venöser Resektion ( $n=3$ ) mit 9,8 Monaten signifikant geringer als bei Patienten ohne venöse Resektion ( $n=11$ ) mit 28,3 Monaten ( $p=0,002$ ). Alle drei Patienten mit venöser Resektion verstarben innerhalb der ersten zwölf Monate postoperativ, während die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten in der anderen Gruppe bei 90,9%, 58,9% und 47,1% lagen. Zwar war das mediane Überleben bei Tumorlokalisation im Pankreasschwanz signifikant verschieden, aufgrund der kleinen Fallzahl (VR+,  $n=1$ ) hat dieses Ergebnis jedoch keine Aussagekraft.

### 3.2.3 Gesamtüberleben nach Behandlung

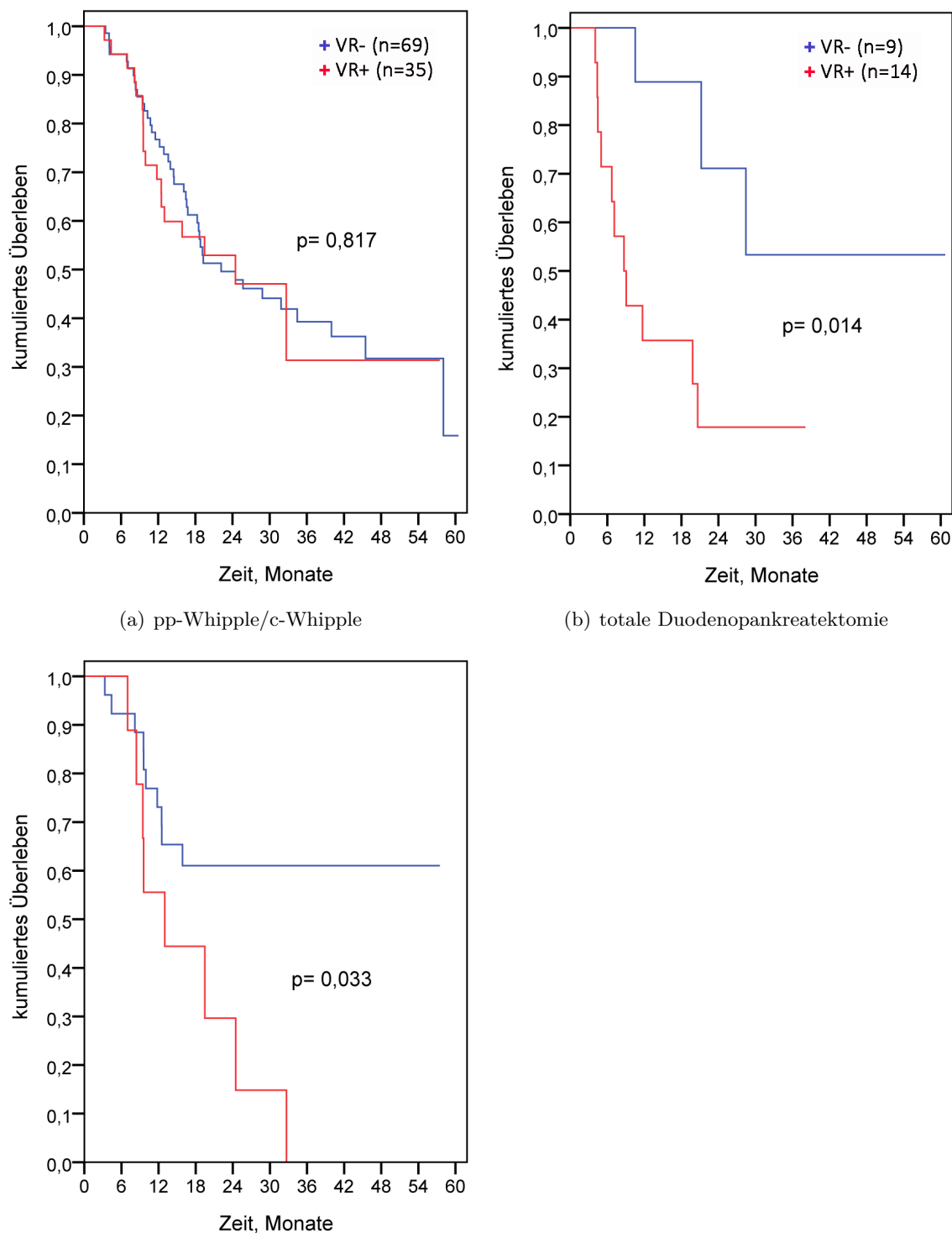
Bei pyloruserhaltender Duodenopankreatektomie zeigten sich ähnliche Gesamtüberleben und Überlebensraten zwischen beiden Gruppen, während beim klassischen Whipple Patienten mit Venenresektion schlechtere Überlebensraten sowie Gesamtüberleben (13 vs.

22,2 Monate) zeigten ( $p=0,083$ ), siehe Abbildung 3.12 Seite 47. Ein signifikanter Unterschied konnte innerhalb der Venenresektionsgruppe für die Operationsart pp-Whipple und c-Whipple festgestellt werden. Ein pp-Whipple war mit einem besseren Gesamtüberleben sowie einer 1-Jahres-Überlebensrate von 69,2% vs. 44,4% für c-Whipple assoziiert ( $p=0,033$ ). Die Aussagekraft ist jedoch aufgrund der hohen Zensurrate (14 Patienten waren noch am Leben) bei Patienten mit pp-Whipple und Venenresektion eingeschränkt. Aufgrund der kleinen Fallzahl ( $n=5$ ) und der hohen Zensurrate konnte für Patienten mit distaler Splenopankreatektomie und Venenresektion kein medianes Gesamtüberleben berechnet werden. Dies war bei Patienten ohne Venenresektion ( $n=22$ ) 17,6 Monate. Für Patienten mit venöser Resektion und totaler Pankreatektomie ( $n=14$ ) hingegen lag das mediane Gesamtüberleben bei nur 8,7 Monaten (4,0-38,1). Dies war signifikant geringer ( $p=0,014$ ) als bei Patienten ohne venöse Resektion ( $n=9$ ) mit einer Spannweite von 4,1-60,7 Monaten. Aufgrund der hohen Zensurrate wurde jedoch kein medianes Überleben berechnet. Während in dieser Gruppe nach drei Jahren noch 53,3% der Patienten am Leben waren, traf dies auf nur 17,9% bei VR+ zu.

**Tabelle 3.18:** Gesamtüberleben nach Operationsverfahren und postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit einer venösen Resektion

Überleben	n	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	3 Jahre (%)	medianes OS (Monate)	p-Wert <sup>1</sup>
pp-PD						0,400
VR+	26	69,2				
VR-	58	72,2	48,6	35,5	24,5	
c-PD						0,083
VR+	9	44,4	14,8	0,0	13,0	
VR-	11	81,8	36,4		22,2	
DP						0,728
VR+	5	60,0	60,0			
VR-	22	81,8	37,7	26,9	17,6	
t-PD						0,014
VR+	14	35,7	17,9	17,9	8,7	
VR-	9	88,9	71,1	53,3		
ohne Komplikationen						0,691
VR+	14	78,6	54,4	36,3	32,9	
VR-	39	76,9	50,1	37,7	24,5	
leichte Komplikationen						0,210
VR+	31	51,6	40,6	33,9	12,5	
VR-	53	75,3	44,8	35,5	19,3	
schwere Komplikationen						0,305
VR+	9	55,6	37,0	37,0	19,5	
VR-	10	100,0	67,5	36,0	34,1	

<sup>1</sup> Log-Rank-Test



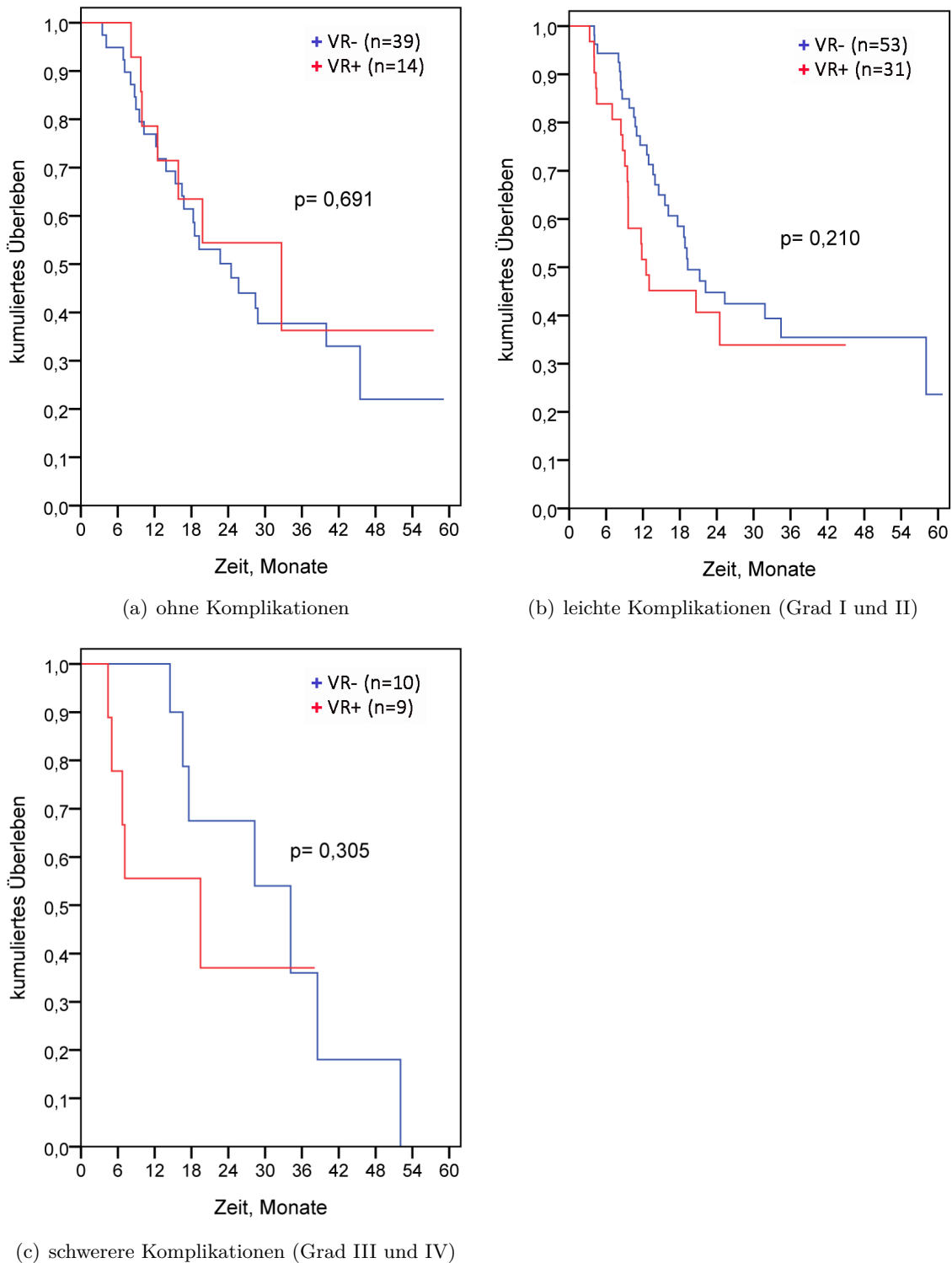
(c) pp-Whipple (blau, n=26) vs. c-Whipple (rot, n=9) bei Venenresektion

**Abbildung 3.12:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Operationsverfahren in Abhängigkeit einer Venenresektion

Für Patienten ohne postoperative Komplikationen gab es keine Unterschiede im medianen Gesamtüberleben und in den Überlebensraten. Abbildung 3.13 zeigt, dass bei leichten Komplikationen (Grad I/II nach Clavien und Dindo) sowohl das mediane Überleben 12,5



vs. 19,3 Monate als auch die 1-Jahres-Überlebensrate 51,6% vs. 75,3% in der Venenresektionsgruppe geringer war als in der Gruppe ohne VR, jedoch nicht signifikant. Dies war auch bei schwereren postoperativen Komplikationen (Grad III/IV nach Clavien und Dindo) der Fall. Hier betrug das mediane Überleben für Venenresezierte (n=9) 19,5 Monate (4,4-38,1) verglichen mit 34,1 Monaten (14,5-52,0) ohne venöse Resektion (n=10) (p=0,305).



**Abbildung 3.13:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit einer Venenresektion

Während nach einem Jahr alle Patienten mit schwereren Komplikationen ohne Venenresektion noch am Leben waren, traf dies nur auf die Hälfte der Patienten mit Venenresektion zu. Hier lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 55,6%. Die 3-Jahres-Überlebensraten waren hingegen bei beiden Gruppen fast identisch.

Die einzelnen Komplikationen, wie in Tabelle 3.8 Seite 31 dargestellt, zeigten keinen signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen. Dies trifft auch auf die in der Venenresektionsgruppe signifikant häufiger aufgetretene Pfortaderthrombose zu ( $p=0,104$ ). Einzige Ausnahme stellt die Magenentleerungsstörung dar. Patienten mit Magenentleerungsstörung und venöser Resektion ( $n=6$ ) wiesen mit 20,6 Monaten ein signifikant geringeres Überleben auf verglichen mit Patienten ohne venöse Resektion ( $n=4$ ) mit 34,5 Monaten ( $p=0,041$ ). Während nach zwei Jahren kein Patient mit venöser Resektion mehr am Leben war, war die 2-Jahres-Überlebensrate in der anderen Gruppe 75,0%. Auf Grund der kleinen Fallzahlen ist die Aussagekraft jedoch stark eingeschränkt.

Auch für eine adjuvante oder additive Chemotherapie galt ähnliches. Patienten ohne venöse Resektion zeigten ein höheres, wenn auch nicht signifikant höheres, medianes Überleben. Das mediane Überleben ohne Chemotherapie war bei VR+ 9,8 Monate, bei VR- 16,6 Monate mit  $p=0,338$ , für Patienten mit Chemotherapie 20,6 Monate für VR+ und 28,3 Monate für VR- ( $p=0,483$ ). Eine neoadjuvante Therapie zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen ( $p=0,352$ ).

Selbes gilt für Bluttransfusionen. Patienten ohne Bluttransfusionen intra- und/oder postoperativ hatten ein medianes Überleben von 15,9 Monaten (VR+) und 18,8 Monaten (VR-) bei  $p=0,608$ . Für Patienten, die Bluttransfusionen erhielten, lag das mediane Gesamtüberleben mit venöser Resektion ( $n=19$ ) bei 24,5 Monaten verglichen mit 28,5 Monaten ohne venöse Resektion ( $n=26$ ) ( $p=0,185$ ).

### 3.2.4 Gesamtüberleben nach Veneninfiltration

In den folgenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abbildung 3.14 und 3.15) wurde die Gruppe mit histologisch nachgewiesener mikroskopischer Infiltration ( $n=19$ ) mit der Gruppe mit Venenresektion aber nachweislich keiner Infiltration der Vene ( $n=8$ ) sowie mit allen Patienten mit Tumorresektion und sicherem Ausschluss einer Veneninfiltration ( $n=110$ ) verglichen.

In der Gruppe mit venöser Resektion und Infiltration der Vene lag das mediane Gesamtüberleben bei 12,5 Monaten. Das minimale Überleben betrug 4,0 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 57,9%. Die 2- und 3-Jahres-Überlebensraten betragen jeweils 39,5%, da innerhalb dieser Zeit kein Patient verstarb. Ein Patient war nach 45 Monaten postoperativ noch am Leben.

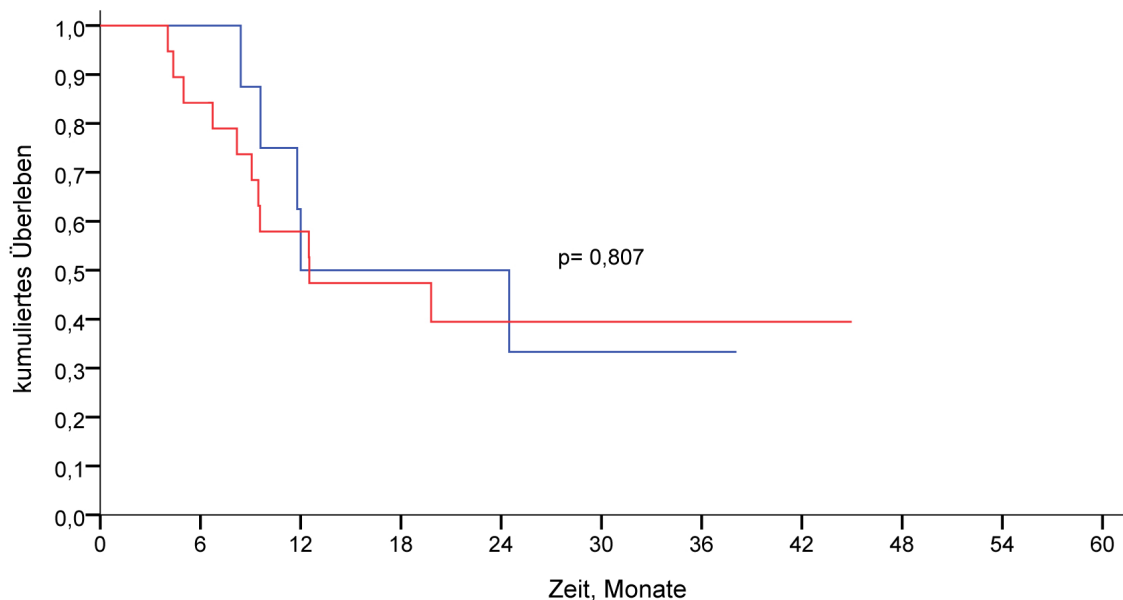
Patienten mit Venenresektion und histologisch ausgeschlossener Infiltration der Vene hatten ein medianes Gesamtüberleben von 12,0 Monaten (8,4-38,1). Dies stimmte somit annähernd

**Tabelle 3.19:** Gesamtüberleben der Patienten mit venöser Resektion und mikroskopischer Infiltration der Vene vs. Venenresektion ohne Infiltration vs. alle PD ohne Infiltration

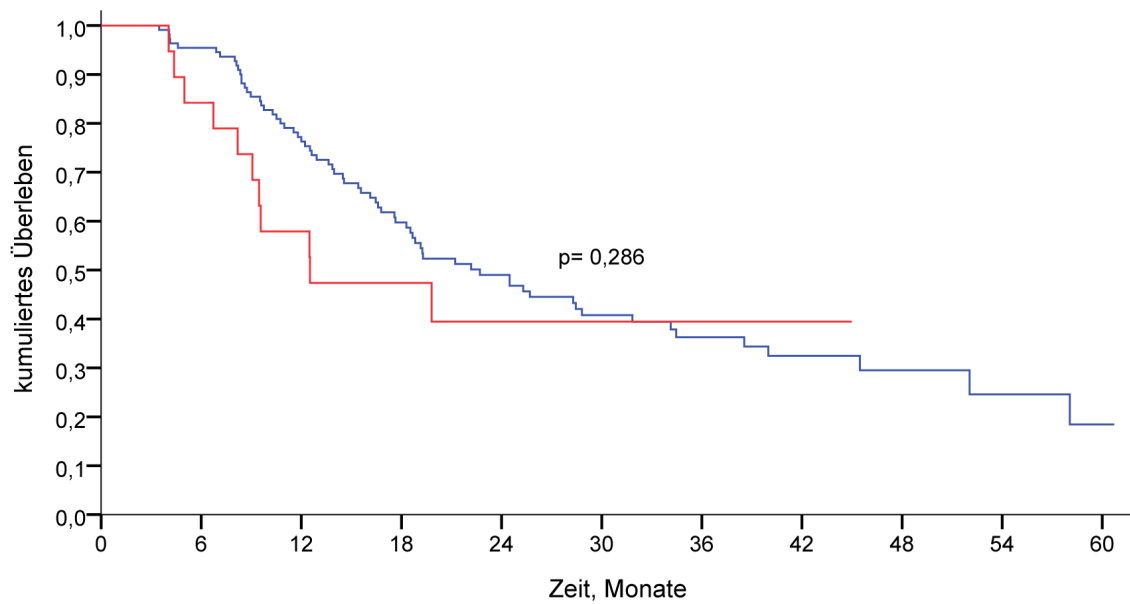
Überleben	n	1 Jahre (%)	2 Jahre (%)	3 Jahre (%)	medianes OS (Monate)	p- Wert <sup>1</sup>
VR+, mit Infiltration	19	57,9	39,5		12,5	
VR+, ohne Infiltration	8	50,0	33,3	33,3	12,0	0,807
alle PD ohne Infiltration	110	77,2	49,0	36,3	22,7	0,286

<sup>1</sup> Log-Rank-Test

mit dem medianen Überleben der Gruppe mit Venenresektion und Veneninfiltration mit 12,5 Monaten (3,5-60,7) überein. Die Subgruppe ohne Infiltration sowohl mit als auch ohne Venenresektion zeigte mit 22,7 Monaten ein deutlich längeres medianes Überleben (3,5-60,7). Keiner der Unterschiede war signifikant.



**Abbildung 3.14:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach mikroskopischer Veneninfiltration bei venöser Resektion; rot: mit Infiltration, blau: ohne Infiltration



**Abbildung 3.15:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Veneninfiltration unabhängig einer venösen Resektion; rot: VR+ mit Infiltration, blau: alle PD ohne Infiltration

### 3.3 Cox-Regressionsmodell

#### 3.3.1 Univariate Analyse

Die Tabelle 3.20 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse der Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben. Eine venöse Resektion stellte keinen signifikanten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dar. Alle weiteren Faktoren wurden jeweils adjustiert für venöse Resektion. Ein signifikanter Zusammenhang konnte für das Geschlecht dargestellt werden. Männer hatten ein 1,56-fach höheres Sterberisiko als Frauen ( $p=0,038$ ). Patienten mit einem Tumor des UICC-Stadiums IIa/IIb wiesen eine Risikoerhöhung um den Faktor 3,99 auf, knapp nicht signifikant. Patienten mit UICC-Stadium III zeigten ein 8,5 mal höheres Risiko verglichen mit UICC-Stadium Ia/Ib ( $p=0,005$ ). Zu berücksichtigen ist allerdings die geringe Fallzahl. Ähnliches gilt für den T-Status, welcher mitbestimmend für das UICC-Stadium ist und somit ein ähnliches Ergebnis zeigt. Patienten mit einem T4-Tumorstatus wiesen, im Gegensatz zu T3, eine signifikante Risikoerhöhung um 3,99 im Vergleich zu T1/T2 auf. Weitere für das Gesamtüberleben signifikanten Prädiktoren konnten für den Lymphknotenstatus, das Grading sowie den Resektionsstatus identifiziert werden (jeweils  $p<0,0001$ ). Ein Lymphknotenbefall war mit einer Risikoerhöhung um den Faktor 2,72 verbunden. G3-Tumoren zeigten verglichen mit G2-Tumoren ein 2,52-faches Risiko. G1-Tumoren wurden aufgrund der kleinen Fallzahl nicht berücksichtigt. Resttumoranteile am Resektionsrand (R1) waren mit einem 2,56-fachen Risiko assoziiert verglichen mit R0. Alle anderen getesteten Variablen stellten keinen signifikanten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben nach Pankreatektomie bei Adenokarzinomen des Pankreas dar.

**Tabelle 3.20:** Univariate Analyse der Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben, adjustiert für venöse Resektion

Variable	Kategorie	Tod/N	HR	95%CI	p-Wert
Venenresektion	nein	63/102	1		0,211
	ja	31/54	1,32	0,85-2,03	
-----					
Alter	<70	62/97	1		0,523
	≥ 70	32/59	0,87	0,57-1,33	
Geschlecht	F	35/68	1		0,038
	M	59/88	1,56	1,02-2,38	
ASA	1/2	60/100	1		0,838
	3	34/56	1,05	0,69-1,59	
Stent	nein	63/99	1		0,574
	ja	31/57	0,88	0,57-1,36	
Diabetes mellitus	nein	70/113	1		0,559
	ja	24/43	0,87	0,55-1,39	
OP-Art	pp-Whipple	45/84	1		0,583
	c-Whipple	15/20	1,30	0,73-2,34	0,376
	DP	18/27	1,40	0,81-2,42	0,224
	totale PD	19/23	1,26	0,69-2,31	0,448
UICC-Stadium	Ia/Ib	2/9	1		0,007
	IIa/IIb	80/132	3,99	0,98-16,31	0,054
	III	12/16	8,5	1,89-38,26	0,005
T-Status	T1/T2	6/15	1		0,007
	T3	75/124	1,71	0,79-3,73	0,175
	T4	13/17	3,93	1,55-9,96	0,004
N-Status	N0	20/48	1		<0,0001
	N1	74/108	2,72	1,65-4,51	
Grading	G2	29/65	1		<0,0001
	G3	60/81	2,52	1,61-3,96	
R-Status	R0	37/81	1		<0,0001
	R1	45/55	2,56	1,65-3,98	
Tumorlokalisation	Kopf	62/111	1		0,287
	Korpus	10/14	1,32	0,67-2,61	0,422
	Schwanz	11/14	1,47	0,75-2,87	0,258
	multifokal	11/17	1,72	0,90-3,28	0,099
Veneninfiltration (nur VR+) <sup>1</sup>	nein	4/8	1		0,807
	ja	11/19	1,14	0,39-3,31	
Komplikationen	keine	32/53	1		0,844
	leichte	50/84	1,14	0,73-1,78	0,567
Fortsetzung folgt ...					

**Tabelle 3.20:** Univariate Analyse der Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben, adjustiert für venöse Resektion (Fortsetzung)

Variable	Kategorie	Tod/N	HR	95%CI	p-Wert
Pfortaderthrombose	schwere	12/19	1,12	0,58-2,18	0,739
	nein	91/148	1		0,236
	ja	2/8	0,49	0,15-1,60	
Magenentleerungsstörung	nein	89/146	1		0,474
	ja	5/10	0,719	0,29-1,76	
Blut	nein	64/104	1		0,498
	ja	27/45	0,86	0,55-1,34	

HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall;

<sup>1</sup> ohne Adjustierung

### 3.3.2 Multivariate Analyse

Die in den univariaten Analysen untersuchten Variablen, deren Signifikanz  $p < 0,05$  betrug, wurden in der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression berücksichtigt. Ausnahme stellt auf Grund der geringen Fallzahl in den jeweiligen Stadien das UICC-Stadium sowie T-Stadium dar. Es wurden ausschließlich Fälle eingeschlossen, für die alle Angaben vollständig waren. Somit verblieben 127 Patienten im Modell.

**Tabelle 3.21:** Multivariate Analyse der Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben

Variable	Kategorie	HR	95%CI	p-Wert
Geschlecht	M vs. F	1,07	0,67-1,73	0,767
N-Status	N1 vs. N0	1,85	1,07-3,22	0,029
R-Status	R1 vs. R0	1,85	1,16-2,97	0,010
Grading	G3 vs. G2	2,30	1,39-3,79	0,001
Resektion	VR+ vs. VR-	1,29	0,79-2,10	0,303

HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall

Das multivariate Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell ist in Tabelle 3.21 dargestellt. Unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben sind der Lymphknotenstatus N, der Resektionsstatus R sowie die Differenzierung des Tumors G. Das Geschlecht stellt keinen unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dar. Eine venöse Resektion ist mit einer Risikoerhöhung von 1,29 assoziiert ist. Mit einem p-Wert von 0,303 zeigt dies aber keine Signifikanz.

Die in der multivariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren wurden in einem neuen Modell zusammengefasst (siehe Tabelle 3.22). Ein positiver Lymphknotenstatus sowie Tumorreste am Resektionsrand sind mit Risikoerhöhung um den Faktor 1,86 sowie 1,88

**Tabelle 3.22:** Multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben

Variable	Kategorie	HR	95%CI	p-Wert
N-Status	N1 vs. N0	1,86	1,07-3,23	0,029
R-Status	R1 vs. R0	1,88	1,17-3,01	0,009
Grading	G3 vs. G2	2,31	1,41-3,78	0,001

HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall

verbunden (N,  $p=0,029$ ; R,  $p=0,010$ ). G3-Tumoren haben eine Risikoerhöhung von 2,3 im Gegensatz zu G2-Tumoren.

### 3.4 Logistische Regression

Die Analyse des individuellen Risikos nach einer venösen Resektion postoperative Komplikationen zu bekommen, wurde mittels logistischer Regression durchgeführt. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 3.23 dargestellt.

Patienten mit venöser Resektion hatten eine 63% höhere Chance Komplikationen im postoperativen Verlauf zu bekommen verglichen mit Patienten ohne venöse Resektion. Für schwere Komplikationen war die Chance unter Patienten mit Venenresektion 2,5-mal so hoch wie unter Patienten ohne Venenresektion. Dies war jedoch nicht signifikant.

Eine venöse Resektion zeigte jedoch signifikanten Einfluss auf das postoperative Auftreten von Pfortaderthrombosen ( $p=0,012$ ). Die Chance eine Pfortaderthrombose zu bekommen war unter Patienten mit venöser Resektion 15-mal so hoch wie unter Patienten ohne venöse Resektion. Das große Konfidenzintervall ist möglicherweise auf die geringe Fallzahl zurückzuführen. Berücksichtigt wurden alle Pfortaderthrombosen die im gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum der jeweiligen Patienten auftraten. Auch die Notwendigkeit einer postoperativen Bluttransfusion stellte einen signifikanten Zusammenhang mit einer Venenresektion dar ( $p=0,010$ ). Unter Venenresezierten war die Chance eine Bluttransfusion zu benötigen 4,4-mal so hoch wie unter Patienten ohne Venenresektion.

**Tabelle 3.23:** Univariante Risikoanalyse für venöse Resektion

Variable	Kategorie	N	Odds ratio	95%CI	p-Wert
Thrombose	nein	148	Ref.		
	ja	8	15,04	1,80-125,78	0,012
Komplikationen	keine	53	Ref.		0,215
	leichte	84	1,629	0,77-3,47	0,205
	schwere	19	2,506	0,85-7,44	0,098
Blut postoperativ	nein	141	Ref.		
	ja	15	4,409	1,42-13,66	0,010

CI, Konfidenzintervall; Ref, Referenz

## 4 Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse wurden ausschließlich Daten der Chirurgischen Klinik am Klinikum rechts der Isar München von 2007-2011 betrachtet. Somit sind die ausgewerteten Daten relativ jung und berücksichtigen das Operations- und Therapieregime nach dem neusten Erkenntnisstand. Zudem bilden die Daten einen im Vergleich zu anderen Studien kurzen Zeitraum ab (Ferrone et al. 2012; Ouaiissi et al. 2010; Kurosaki et al. 2008; Yekebas et al. 2008; Carrère et al. 2006; Hartel et al. 2002). Dies bringt Vorteile wie ein gleichbleibendes Behandlungsregime, gleiche Operateure und konstante Tumorklassifikationen mit sich und fördert somit die Qualität und die Aussagekraft dieser Analyse. Jedoch stellen die abgebildeten Daten ein hoch selektiertes Patientenkollektiv dar, da ausschließlich Patienten mit resektablen Tumoren des Pankreas berücksichtigt wurden. Diese Daten sind dadurch nicht vergleichbar mit populationsbezogenen Daten, wie in Kapitel 1.1.1 beschrieben und müssen im Kontext der Selektionskriterien betrachtet werden. Zudem unterliegt diese zentrumsbasierte Arbeit mit großer Wahrscheinlichkeit einem Selektionsbias, da diese Klinik ein spezialisiertes Zentrum darstellt und somit häufiger eine Zuweisung von Patienten mit fortgeschritteneren Tumoren erfolgt, ähnlich wie in anderen Studien (Hartwig et al. 2011). Obwohl die Fallzahl, insbesondere für Venenresektionen, im Vergleich zu anderen Studien groß ist (Al-Haddad et al. 2007; Fukuda et al. 2007; Martin et al. 2009), lassen sich dennoch zum Teil aufgrund der mangelnden Fallzahl keine aussagekräftigen Ergebnisse darstellen. Dies zeigt die dringende Notwendigkeit zentrums- und länderübergreifender Studien um aussagekräftige Zusammenhänge und Prognosefaktoren zu identifizieren und bezüglich Venenresektion/Veneninfiltration neue Erkenntnisse gewinnen zu können.

### 4.1 Patientenmerkmale

Die populationsbasierten Daten des Robert-Koch-Instituts zeigen ein mittleres Erkrankungsalter von 70 Jahren für Männer und 76 Jahren für Frauen (Robert-Koch-Institut 2012). Im Vergleich dazu ist das Patientenkollektiv dieser Arbeit mit 65,9 Jahren (VR+) bzw. 64,8 Jahren (VR-) für Männer und 66,0 Jahren (VR+) bzw. 68 Jahren (VR-) für Frauen deutlich jünger. Diese Zahlen sind jedoch vergleichbar mit Studien in denen ebenfalls nur Daten von Patienten mit Resektion eines Pankreaskarzinoms berücksichtigt wurden (Hartwig et al. 2011; Ouaiissi et al. 2010). Während die Gruppe ohne Venenresektion ein jüngerer Erkrankungsalter für Männer (64,8) als für Frauen (68,0) aufzeigt, ist die identische Altersverteilung zwischen den Geschlechtern in der Venenresektionsgruppe auffallend. Frauen bei denen eine venöse Resektion durchgeführt wurde, waren im Mittel 2 Jahre jünger als Patientinnen ohne venöse Resektion. Das seltene Auftreten von Pankreaskarzinomen bei jüngeren Patienten zeigte sich auch in unserem Patientenkollektiv. Vergleichbar zu den SEER-Daten aus den USA waren 3,2% der Patienten jünger als 44 Jahre (National Cancer



Institute 2011).

Während in der Literatur höhere altersstandardisierte Inzidenzraten für Männer beschrieben werden, sind die absoluten Zahlen sowie die rohe Inzidenzrate für Frauen aufgrund der höheren Lebenserwartung und des höheren Diagnosealters höher (Robert-Koch-Institut 2012). In der vorliegenden Analyse war das Diagnosealter beider Geschlechter jedoch annähernd gleich. Der Anteil der Männer betrug insgesamt 56,4%. Während sich die Venenresektionsgruppe jeweils zur Hälfte aus Frauen und Männern zusammensetzte, betrug der Männeranteil in der Patientenkohorte ohne Venenresektion 59,8%. Diese Zahlen korrelieren mit anderen Studien, in denen ebenfalls ausschließlich Patienten mit Pankreasresektion berücksichtigt wurden. Hartwig berichtet von einem Anteil von 55,9% Männern, Bilimoria von 51,1% (Hartwig et al. 2011; Bilimoria et al. 2007). Dies zeigt, dass bei Frauen weniger häufig eine Pankreasresektion durchgeführt wird. Dies könnte im Zusammenhang mit dem höheren Diagnosealter von Frauen stehen und dem in der Literatur beschriebenen Sachverhalt, dass ältere Patienten weniger häufig eine operative Behandlung erhalten (Baxter et al. 2007).

Die Verteilung der präoperativ erhobenen Werte wie ASA-Score, Diabetes mellitus und Stentimplantation waren vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Werten (Hartwig et al. 2011; Müller et al. 2009).

## 4.2 Tumor- und behandlungsspezifische Merkmale

### Histologie und Lokalisation

Die Verteilung der Tumorlokalisation war für die Lokalisation Pankreaskopf mit 74,1% in der Venenresektionsgruppe bzw. 69,9% in der Kohorte ohne Venenresektion analog zur Literatur (70%). Ähnliches traf, insgesamt betrachtet, auch für die Lokalisationen Pankreaskorpus und -schwanz sowie multifokale Tumorausbreitung zu. Wobei verglichen mit der Literatur in dieser Analyse mit insgesamt 12,7% mehr multifokale Tumoren auftraten und dafür etwas weniger Korpus- (8,2%) und Schwanztumoren (7,3%) (Hartwig et al. 2011). Auffallend ist die signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen den Patienten mit und ohne venöse Resektion bei multifokaler und Pankreasschwanz Lokalisation. Während nur 1,8% der Patienten mit venöser Resektion einen Tumor des Schwanzes aufwiesen, waren dies 12,7% der Patienten ohne venöse Resektion. Im Gegensatz dazu hatten 18,5% der Patienten mit venöser Resektion eine multifokale Tumorausbreitung (ohne Venenresektion 6,9%). Dies könnte mit den im Mittel größeren Tumoren bei diesen Patienten assoziiert sein.

Die Tumorgröße unseres Patientenkollektivs war mit einer medianen Größe von 4,4 cm bei Venenresezierten und 3,5 cm in der Kontrollgruppe mit den Daten von Boggi vergleichbar (Boggi et al. 2009). In den meisten anderen Studien wird von geringeren Tumorgrößen

(2,7-3,3 cm) berichtet (Müller et al. 2009; Ouaiissi et al. 2010; Carrère et al. 2006). Jedoch ist zu beachten, dass nur in 65% der vorliegenden Daten eine Aussage bezüglich Tumorgröße getroffen wurde und die Aussagekraft dieser retrospektiven Studie somit eingeschränkt wird. Wie schon in anderen Pankreasresektionsstudien aufgezeigt, wiesen auch in dieser Analyse Patienten mit venöser Resektion signifikant größere Tumoren als Patienten ohne venöse Resektion auf (Ouaiissi et al. 2010; Carrère et al. 2006). Dies bestätigt den in der Literatur vermuteten Zusammenhang, dass eine Adhäsion oder Infiltration der Vene durch ein Adenokarzinom des Pankreas die Konsequenz eines lokal fortgeschrittenen Tumors ist (Harrison et al. 1996; Fuhrman et al. 1996).

Aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit Fernmetastasen (M1) und dem Fehlen von Carcinoma in Situ (Tis) in der vorliegenden Analyse traten nur Pankreaskarzinome der UICC-Stadien I-III auf. Das Stadium IIb kam mit insgesamt 57,3% am häufigsten vor und war damit vergleichbar mit anderen Pankreasstudien (45,1-65,3%) (Ferrone et al. 2012; Hartwig et al. 2011; Ouaiissi et al. 2010). Das Auftreten eines T4-Status definiert das UICC-Stadium III. Insgesamt wiesen 12,3% der Tumoren ein UICC-Stadium III auf, was vergleichbar war mit den Resektionsdaten von Bilimoria (13,2%) (Bilimoria et al. 2007). Differenziert man beide Gruppen, so fällt auf, dass Patienten ohne venöse Resektion in 7,8% einen Tumor des UICC-Stadiums III und somit einen T4-Status hatten. Was bei Patienten mit venöser Resektion mit 16,7% deutlich häufiger auftrat. Ouaiissi beschreibt für seine Venenresektionsgruppe mit 18,6% vergleichbare Zahlen (Ouaiissi et al. 2010). Die meisten anderen Studien beschreiben nur in 2-5,7% ein Tumorstadium T4 (Müller et al. 2009; Yekebas et al. 2008; Hartwig et al. 2011). Mit 75,9% (VR+) und 81,4% (VR-) war das Tumorstadium T3 das häufigste, analog zu Resektionsdaten der Literatur mit 52-94,6% (Ferrone et al. 2012; Müller et al. 2009; Yekebas et al. 2008; Hartwig et al. 2011).

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen geht ebenfalls in die UICC-Klassifikation ein. 70,4% der Patienten mit venöser Resektion und 68,9% der Patienten ohne venöse Resektion wiesen Lymphknotenmetastasen (N1) auf, vergleichbar mit 63-80,9% in der Literatur (Carrère et al. 2006; Boggi et al. 2009; Yekebas et al. 2008; Ferrone et al. 2012).

Die Verteilung der Differenzierungsgrade der Pankreaskarzinome war in der vorliegenden Analyse im Vergleich zur Literatur auffallend in Richtung gering differenzierte Tumoren verschoben. Während hier mehr als die Hälfte aller Tumoren gering differenziert (G3) war und G1-Tumoren mit 5,3% sehr selten waren, treten in der Literatur mit 48-63,5% G2-Tumoren am häufigsten auf (Yekebas et al. 2008; Boggi et al. 2009; Müller et al. 2009; Ouaiissi et al. 2010).

Die beobachtete Rate von mikroskopischen Tumoranteilen am Resektionsrand (R1) entsprach in etwa den Daten aus Heidelberg (Hartwig et al. 2011; Müller et al. 2009). In der weiteren Literatur variieren die R1-Raten jedoch stark, von 9,0% (Yekebas et al. 2008) bis 85,0% (Verbeke et al. 2006). Verantwortlich für die geringen R1-Raten wird die Untererfassung von mikroskopischer Randbeteiligung des Tumors gemacht (Verbeke et al. 2006; Esposito et al. 2008). Eine niedrige R1-Rate wird oft als Indikator für hochqualitative Chirurgie betrachtet. Einige Studien legen jedoch nahe, dass dies eher von der Standardisierung

und der Genauigkeit der pathologischen Untersuchung abhängig ist (Verbeke, Menon 2009; Verbeke et al. 2006; Esposito et al. 2008). Gründe für die große Variation der berichteten R1-Raten könnten das Fehlen von Standardisierung der pathologischen Untersuchung, unklare Nomenklatur und Kontroversen bezüglich der Definition einer mikroskopischen Randbeteiligung des Tumors sein (Verbeke, Menon 2009). So wird beispielsweise in einigen amerikanischen Studien nur ein R1-Status berichtet, wenn Tumorzellen oberflächlich am Rand auftreten, während in Europa R1 meist definiert wird als das Auftreten von Tumorzellen  $\leq 1\text{mm}$  vom Resektionsrand entfernt (Verbeke, Menon 2009). Die vorliegenden Daten zeigen einen signifikanten Unterschied in der Verteilung des R0-Status zwischen Patienten mit venöser Resektion und ohne venöse Resektion. Auch Ouaiissi zeigte, dass eine venöse Resektion mit geringeren R0-Resektionsraten im Vergleich zu Patienten ohne venöse Resektion einhergeht (Ouaiissi et al. 2010). Einige andere Studien konnten keinen Unterschied feststellen (Yekebas et al. 2008; Carrère et al. 2006). Dies könnte ebenfalls durch die Unterschiede in den pathologischen Untersuchungen erklärt werden.

### Operation

Die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie und klassische Kausch-Whipple-Operation wurden mit 66,3% am häufigsten durchgeführt, vergleichbar mit den Daten von Yekebas (Yekebas et al. 2008). Andere Studien zeigen prozentual höhere Anteile der Pankreaskopfresektion, wobei jedoch häufig distale Splenopankreatektomien aus den Studien ausgeschlossen wurden und dies somit erklärbar ist (Fukuda et al. 2007; Shimada et al. 2006; Müller et al. 2009). Die Operationsart ist abhängig von der Tumorlokalisation. So wurden in der Gruppe ohne Venenresektion, in der mehr Pankreasschwanzkarzinome auftraten, auch häufiger eine distale Splenopankreatektomie durchgeführt. Im Vergleich zur Literatur fällt die hohe Rate an totalen Pankreatektomien in dieser Analyse auf (Yekebas et al. 2008; Al-Haddad et al. 2007; Shimada et al. 2006). Einzig Boggi zeigte in seiner Studie mit 29,8% in der Venenresektionsgruppe ein ähnlich hohes Ergebnis (Boggi et al. 2009). Dieser Sachverhalt kann möglicherweise mit dem gehäuften Auftreten von multifokalen Läsionen und den im Vergleich zu anderen Studien größeren Tumoren erklärt werden. Im Gegensatz zur Literatur war mit 11,1% eine Goretex<sup>®</sup>-Prothese, welche zum Erhalt einer spannungsfreien Anastomose bei längeren Segmentresektionen verwendet wurde, relativ häufig notwendig (Müller et al. 2009). Dies könnte mit den in dieser Analyse größeren Tumoren assoziiert sein.

Die mediane Operationsdauer von 382 Minuten für Patienten mit venöser Resektion und 311 Minuten für Patienten ohne venöse Resektion lag unter den beobachteten Zeiten anderer Autoren. Zhou berichtet in einer jüngsten Meta-Analyse, welche 21 Studien mit Beobachtungszeiträumen von 1977-2008 einschließt, von einer medianen Operationsdauer von 497 Minuten in der Kohorte mit Venenresektion und 428 Minuten in der Kohorte ohne Venenresektion (Zhou et al. 2012). Die Daten der vorliegenden Analyse sind mit Operationsdaten aus den Jahren 2007-2011 deutlich jünger. Dies und der damit verbundene Fortschritt der

Operationstechnik im Vergleich zu früheren Jahren, sowie die Erfahrung der Chirurgen in einem High-Volume Zentrum können Erklärungen für die kürzeren Operationszeiten dieser Analyse sein. Korrelierend mit der Literatur zeigten sich bei Pankreasresektionen mit einer venösen Resektion signifikant längere Operationszeiten verglichen mit Pankreasresektionen ohne Venenresektion. Dies liegt an der deutlich komplexeren Technik, welche sowohl für die venöse Resektion als auch die Rekonstruktion notwendig ist.

## Komplikationen

Die postoperative Morbiditätsrate lag mit insgesamt 67,9% am ehesten im Bereich der Daten von Carrère und DeOliveira, jedoch deutlich höher als 43,0% in der Meta-Analyse von Zhou (Carrère et al. 2006; DeOliveira et al. 2006; Zhou et al. 2012). Wobei zu beachten ist, dass in der vorliegenden Analyse die postoperativen Komplikationen nach der Dindo und Clavien Klassifikation (angepasst für Pankreaschirurgie) erfasst wurden, welche nur in wenigen Studien verwendet wurde (DeOliveira et al. 2006; Ouaiissi et al. 2010). Danach werden Komplikationen nach den notwendigen medikamentösen, chirurgischen, endoskopischen und radiologischen Interventionen klassifiziert und nicht nach Diagnosen. So gehen bereits geringe Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf ein, welche in vielen anderen Studien nicht berücksichtigt werden. Dies trifft insbesondere auf Antibiotikatherapie und die Gabe von Bluttransfusionen zu, welche zu Grad II Komplikationen zählen. Im Vergleich zu den Komplikationsraten von Ouaiissi und DeOliveira fällt auf, dass es in dieser Analyse weniger schwere Komplikationen (Grad III und Grad IV) gab, dafür aber in insgesamt 54,7% zu leichten Komplikationen Grad I und Grad II kam. Obwohl es in der Kohorte mit Venenresektion mehr Komplikationen Grad I und auch Grad III gab, war dieser Unterschied nicht signifikant. Somit ging, wie auch in früheren Studien gezeigt, die Venenresektion nicht mit einer signifikant höheren Morbiditätsrate einher (Zhou et al. 2012; Yekebas et al. 2008; Carrère et al. 2006). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten wurde bei der Notwendigkeit der Gabe von Bluttransfusionen (Komplikation Grad II) festgestellt. Wie auch von anderen Autoren gezeigt, benötigten Patienten mit venöser Resektion häufiger Transfusionen (Shimada et al. 2006; Zhou et al. 2012). Dies traf auf annähernd die Hälfte aller Patienten mit Komplikationen Grad II zu. Die individuelle Risikoanalyse der vorliegenden Daten mittels logistischer Regression bestätigt diesen signifikanten Zusammenhang. Venenresezierte hatten eine 4,4-mal so hohe Chance eine Bluttransfusion zu benötigen als Patienten ohne Venenresektion. Betrachtet man die einzelnen Komplikationen nach Diagnosen, so lag das Vorkommen in dieser Analyse im jeweils unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte. Wobei die großen Differenzen in der Literatur auffallend sind. Dies mag trotz des Bestrebens nach einheitlichen Standards wie bei der Pankreasfistel oder Magenentleerungsstörungen daran liegen, dass diese Klassifikationen nicht in allen Studien Berücksichtigung finden (Bassi et al. 2005; Wente et al. 2007). Zudem ist das Erfassen von Komplikationen retrospektiv, wie auch in dieser Studie, grundsätzlich wenig präzise. Dies hat inhomogene nicht vergleichbare Studienergebnisse zur Konsequenz. Auffallend sind die geringen Reoperationsraten mit

3,7% (VR+) und 2,9% (VR-), welche sich im unteren Bereich der Literaturangaben befinden (2-22%) (Shimada et al. 2006; Ouaiissi et al. 2010; Carrère et al. 2006; Zhou et al. 2012). In einigen Studien wurden signifikant geringere Pankreasfistelraten in der Venenresektionsgruppe gezeigt (Carrère et al. 2006; Shimada et al. 2006). In dieser Analyse waren jedoch, bis auf das signifikant häufigere Auftreten einer Pfortaderthrombose in der Venenresektionsgruppe, alle Komplikationen ähnlich verteilt.

### **Pfortaderthrombose**

Die vorliegenden Daten zeigten eine signifikant höhere Pfortaderthromboserate in der Venenresektionsgruppe mit 13,0% im Vergleich zur Gruppe ohne Venenresektion mit 1% im gesamten Beobachtungszeitraum. Dieses Ergebnis entspricht dem von Carrère (p=0,04) (Carrère et al. 2006). In der Literatur finden sich jedoch inkonsistente Ergebnisse. Einige Autoren konnten keinen Zusammenhang zwischen Venenresektion und Pfortaderthrombose nachweisen (Kurosaki et al. 2008; Yekebas et al. 2008; Ansari et al. 2013). Insgesamt zeigt die Studienlage große Varianzen bezüglich der Thromboseraten bei Venenresektionen von 1,5-26% und 0-12% bei Patienten ohne Venenresektion (Yekebas et al. 2008; Ouaiissi et al. 2008; Leach et al. 1998; Stauffer et al. 2009; Smoot et al. 2006). Diese Unterschiede könnten durch das inhomogene Studiendesign erklärt werden. Während in den vorliegenden Daten ausschließlich Adenokarzinome des Pankreas untersucht wurden, gingen in anderen Studien auch benigne oder zystische Tumore, chronische Pankreatitiden und arterielle Resektionen mit ein. Smoot zeigte ein gehäuftes, jedoch nicht signifikantes, Auftreten von Pfortaderthrombosen bei Rekonstruktion mittels Goretex<sup>®</sup>-Patch (Smoot et al. 2006). Die vorliegenden Daten, wie auch die Daten von Stauffer und Leach bestätigten dies nicht (Stauffer et al. 2009; Leach et al. 1998). In München kam es zu keiner Pfortaderthrombose nach Goretex<sup>®</sup>-Patch. Insgesamt scheint es keinen Zusammenhang zwischen der Art der Rekonstruktion und einer postoperativen Pfortaderthrombose zu geben. Postoperativ kam es im Median nach 3,9 Monaten zum Auftreten einer Thrombose der Pfortader. Innerhalb von 30 Tagen kam es dazu nur in 1,8% (VR+) und 1% (VR-), alle anderen Fälle traten innerhalb von 8,6 Monaten postoperativ ein. Ähnliches zeigte Smoot, hier traten die meisten Thrombosen ebenfalls nach 30 Tagen auf. Jedoch mit einem medianen Auftreten von 11,1 Monaten deutlich später. Smoot assoziierte dies vor allem mit einem Tumorrezidiv bzw. -Progress (Smoot et al. 2006). Während Stauffers Daten keine Thrombose nach 6-12 Monaten zeigten und somit „Frühthrombosen“ waren (Stauffer et al. 2009). Dies könnte mit der Venenresektion assoziiert sein und den dadurch entstandenen Veränderungen der Venenwand. In unseren Daten zeigte sich zudem eine signifikant höhere Thromboserate bei Patienten mit Veneninfiltration im Vergleich zu Patienten mit histologisch ausgeschlossener Veneninfiltration bei allen Duodenopankreatektomien, unabhängig von einer Venenresektion. Dies würde eher für eine Assoziation zwischen Veneninfiltration und Pfortaderthrombose sprechen als für einen Zusammenhang mit einer Venenresektion. Dafür sind weitere Studien nötig. Auch das individuelle Risiko einer Thrombose war signifikant erhöht. Die Chance eine Pfortaderthrombose postoperativ zu bekommen war unter Venenresezierten 15-mal so

hoch als im Kontrollkollektiv.

Eine Schwäche dieser Studie ist das Fehlen der Analyse der Antikoagulation, da die Antikoagulation mit einer Thromboseentstehung bzw. Thromboseprophylaxe assoziiert sein könnte. Aufgrund der fehlenden Standards und der individuell sehr unterschiedlichen Antikoagulation war keine Analyse der Daten möglich. Jedoch zeigte Smoot keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Pfortaderthrombose bei Antikoagulation oder ohne Antikoagulation. In seiner Studie erhielten 53% der Patienten eine Antikoagulation mit ASS, Warfarin und oder Clopidogrel (Smoot et al. 2006). Auch Leach beschrieb keinen Schutz vor einer Pfortaderthrombose bei Antikoagulation mit ASS, dafür aber ein erhöhtes Blutungsrisiko (Leach et al. 1998). Ouaiissi verabreichte Patienten mit Goretex<sup>®</sup>-Patch und lateraler Wedgeresektion 500IE/kg/Tag für 10 Tage in Abhängigkeit der Prothrombinzeit (PTT). Eine Pfortaderthromboserate von 26% zeigte jedoch auch hier, dass eine postoperative Antikoagulation nicht vor einer Pfortaderthrombose schützt. Bisher sind keine klaren Empfehlungen zur Antikoagulation nach venöser Resektion etabliert (Ouaiissi et al. 2008).

### 4.3 Veneninfiltration

In der Venenresektionsgruppe fällt auf, dass nur in 50% der Fälle eine histopathologische Untersuchung zum Vorliegen einer tatsächlichen Veneninfiltration durchgeführt wurde. Dies bedeutet eine Einschränkung der Aussagekraft dieser Studie. In der älteren Literatur finden sich jedoch einige Studien in denen auf eine histopathologische Untersuchung der Venenresektate komplett verzichtet wurde und somit keine Differenzierung zwischen tatsächlicher Tumorinfiltration und entzündlichen Adhärenzen getroffen werden konnte (Fuhrman et al. 1996; Harrison et al. 1996). Dies zeigt wiederum die limitierte Vergleichbarkeit der einzelnen Studien durch sehr inhomogene Studiendesigns, bei zudem relativ geringen Fallzahlen, auf. In der vorliegenden Patientenkohorte lag in 35,3% (19) der Resektate eine mikroskopisch gesicherte Infiltration der Vene vor, vergleichbar mit 42,9% bei Kurosaki und 40,7% bei Ouaiissi (Kurosaki et al. 2008; Ouaiissi et al. 2010). In Zhou's Meta-Analyse fand eine Veneninfiltration nach Resektion in 15 Studien Berücksichtigung und zeigte eine Infiltrationsrate von 56,9% (Zhou et al. 2012). Dies verdeutlicht die Schwierigkeit der intraoperativen Beurteilung und Identifizierung einer tatsächlichen Tumorinfiltration der Vene und zeigt die Notwendigkeit einer histopathologischen Untersuchung aller Venenresektate, welche zudem die Bestimmung der Tiefe der Infiltration in die Vene einschließen sollte. Betrachtet man in der vorliegenden Analyse ausschließlich die histologisch gesicherten Befunde, so zeigt sich bei 70,4% der Patienten eine tatsächliche Veneninfiltration. Diese war verbunden mit größeren Tumoren, dem signifikant häufigeren Auftreten von T3/T4-Tumoren sowie Lymphknotenmetastasen N1 in 68,4% verglichen mit 25,0% ohne Veneninfiltration. Somit lassen die vorliegenden Daten einen Zusammenhang zwischen lokal fortgeschrittenen Tumoren, Metastasierung der Lymphknoten und einer Infiltration der Vene vermuten.

## 4.4 Überlebensanalysen

Das mediane Überleben in dieser Analyse zeigte wie auch in anderen Studien keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,209$ ) zwischen der Venenresektionsgruppe (15,9 Monate) und der Gruppe ohne Venenresektion (22,7 Monate) (Kurosaki et al. 2008; Carrère et al. 2006; Fukuda et al. 2007; Martin et al. 2009). Jedoch liegen die Kurven klar auseinander und der Unterschied in Monaten ist deutlich. Die Literatur ist diesbezüglich ebenfalls inkonsistent. Shimada und Ouaiissi zeigen ein signifikant kürzeres medianes Überleben für die Venenresektionsgruppe auf (Shimada et al. 2006; Ouaiissi et al. 2010). Hinsichtlich der Überlebensdauer zeigen die in Tabelle 1.7 auf Seite 13 zusammengefassten Studien ein ähnliches durchschnittliches medianes Überleben von 16,6 Monaten für Patienten mit VR und 21,0 Monaten für Patienten ohne VR. Die 1-Jahres-Überlebensraten in dieser Analyse waren mit 57,4% für VR+ und 78,4% für VR- analog der von Zhou kalkulierten Überlebensraten von 61,3% für VR+ und 61,8% für VR- (Zhou et al. 2012). Im Gegensatz dazu waren in der vorliegenden Analyse die 3-Jahres-Überlebensraten insbesondere in der Venenresektionsgruppe mit 31,2%, aber auch in der Patientenkohorte ohne Venenresektion mit 36,5% deutlich höher als von Zhou beschrieben.

Im Gegensatz zur Literatur, in der kein Unterschied im medianen Gesamtüberleben für das Geschlecht aufgezeigt wird, wiesen in der vorliegenden Studie Frauen ein signifikant höheres medianes Überleben als Männer auf ( $p=0,038$ ) (Ouaiissi et al. 2010; Yekebas et al. 2008; Kurosaki et al. 2008; Fukuda et al. 2007; Shimada et al. 2006). Da die Altersverteilung zwischen beiden Geschlechtern bei Operation annähernd identisch war, könnte die insgesamt höhere Lebenserwartung von Frauen ein Grund für das längere Überleben sein. Zudem wiesen Männer in dieser Studie signifikant häufiger G3 differenzierte Tumoren sowie einen ASA-Score von 3 auf als Frauen. Da das Grading als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben identifiziert wurde, ist dies als der entscheidende Parameter für den Überlebensunterschied zwischen den Geschlechtern anzusehen. Keines der Geschlechter profitierte von einer Venenresektion mehr als das andere. Beide wiesen nach Venenresektion ein vergleichbar kürzeres medianes Gesamtüberleben verglichen mit VR- auf.

Für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer venösen Resektion zeigten sich analog zur Literatur weder das Alter, der ASA-Score, ein präoperativer Diabetes mellitus noch die präoperative Stentimplantation als signifikante Parameter.

### Histologie und Lokalisation

Selbes galt für das mediane Gesamtüberleben im Hinblick auf die Tumormerkmale T-Status, Lymphknotenmetastasen, Resektionsrand und Grading. So wiesen beide Kohorten hinsichtlich des T-Status ein ähnliches Gesamtüberleben auf. Was zeigt, dass eine Venenresektion keinen Nachteil darstellt und zum Erreichen eines R0-Status sinnvoll sein kann. Zwar zeigten sich unter anderem für N0-Tumoren mit halb so langem Überleben (24,5 Monate) nach venöser Resektion verglichen mit dem Kollektiv ohne venöse Resektion (52,0 Monate)

deutliche Differenzen, diese wiesen, eingeschränkt durch die teils hohen Zensurraten, aber keine Signifikanz auf. Dies zeigt, dass eine venöse Resektion bei Adenokarzinomen des Pankreas unabhängig von den oben genannten tumorspezifischen Merkmalen durchgeführt werden kann und kein signifikant kürzeres Gesamtüberleben bedeutet.

Unabhängig von einer Venenresektion stellten analog zur Literatur die Tumormerkmale Lymphknotenbefall, Resektionsrand und Grading für das Gesamtkollektiv signifikante Parameter für das Überleben dar (Hartwig et al. 2011; Ferrone et al. 2012; Konstantinidis et al. 2013). So zeigten R1-Resektionen identisch zu Konstantinidis ein mit 14 Monaten deutlich schlechteres medianes Gesamtüberleben als R0-Resektionen. In seiner Studie war R0 mit Resektionsabstand  $\leq 1\text{mm}$  mit einem Überleben von 16 Monaten und Abstände  $>1\text{mm}$  mit 35 Monaten assoziiert (Konstantinidis et al. 2013). Letzteres entspricht der vorliegenden Studie mit 40 Monaten nach R0-Resektion, wobei jedoch Daten bezüglich des Resektionsabstandes nicht vorlagen. Diese Ergebnisse bekräftigen die Relevanz einer R0-Resektion und fordern als Ziel einen Sicherheitsabstand von  $>1\text{mm}$ .

Die Tumorlokalisation im Pankreaskorpus und -schwanz zeigte ein signifikant kürzeres medianes Gesamtüberleben nach Venenresektion. Aufgrund der geringen Fallzahl und der hohen Zensurrate hat dieses Ergebnis jedoch keine Aussagekraft und erfordert weitere Studien. Ein Vergleich mit der Literatur entfällt, da keine nähere Aussage zur Assoziation Lokalisation mit Venenresektion getroffen wurde und in einigen Studien ausschließlich Pankreaskopfkarzinome Berücksichtigung fanden (Müller et al. 2009; Kurosaki et al. 2008; Carrère et al. 2006; Shimada et al. 2006). Analog zu diesen Daten zeigten auch die Vorliegenden ein ähnliches Gesamtüberleben für Pankreaskopfkarzinome bei Venenresektion (Kurosaki et al. 2008).

## Operation und postoperative Komplikationen

Patienten mit totaler Pankreatektomie und Venenresektion wiesen ein signifikant geringeres Überleben (8,7 Monate) auf als Patienten ohne Venenresektion, jedoch bei hoher Zensurrate. Auffallend sind vor allem die Überlebensraten. Nach einem Jahr lebten noch 35,7% der Venenresezierten, während die 3-Jahres-Überlebensrate bei nicht Venenresezierten bei 54,4% lag. Die Gründe für das schlechte Ergebnis sind, neben der bekannten exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz nach totaler Resektion, unklar und müssen in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Mögliche Erklärungen hierfür könnten die in der Venenresektionsgruppe größeren Tumoren und die Lokalisation sein, welche einen komplexeren und größeren Eingriff für den Patienten bedeuten. Anhand dieser Daten stellt sich jedoch die Frage, ob Patienten überhaupt von einer totalen Pankreatektomie mit simultaner Venenresektion profitieren oder eine palliative Therapie angezeigt ist, wenn auch hier die Datenlage ein noch geringeres medianes Überleben von 7,2 bzw. 6 Monaten für Patienten ohne Metastasen aufzeigt (Bilimoria et al. 2007; Boggi et al. 2009). Vergleichbar mit Fukudas Daten stellte eine Pankreaskopfresektion keinen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben nach Venenresektion dar (Fukuda et al. 2007).

Postoperative Komplikationen (eingeteilt nach Dindo und Clavien und auch die einzelnen



Komplikationen nach Diagnosen) konnten in den vorliegenden Daten nicht als unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben zwischen beiden Patientenkollektiven identifiziert werden. Die Einteilung der Komplikationen nach der Dindo und Clavien Klassifikation angepasst für Pankreaschirurgie stellt eine gute Möglichkeit der einheitlichen Dokumentation chirurgischer postoperativer Komplikationen dar (DeOliveira et al. 2006). Jedoch stellen die einzelnen Grade I-IV keinen prognostischen Faktor für das jeweilige potenzielle mediane Gesamtüberleben dar. Komplikationen Grad I und II zeigten ein schlechteres medianes Überleben mit 12,5 Monaten (VR+) und 19,3 Monaten (VR-) als Komplikationen Grad III und IV mit 19,5 (VR+) und 34,1 Monaten (VR-).

### Veneninfiltration

Während eine Venenresektion in der vorliegenden Analyse wie auch in den meisten Studien der Literatur keinen signifikanten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben darstellt (Kurosaki et al. 2008; Carrère et al. 2006; Fukuda et al. 2007; Martin et al. 2009), wird der Einfluss einer tatsächlichen, histopathologisch nachgewiesenen Veneninfiltration, insbesondere deren Tiefe, kontrovers diskutiert. Die aktuelle Studienlage hierzu ist inkonsistent. Die mikroskopisch nachgewiesene Infiltration der Vene, ohne Berücksichtigung von deren Tiefe, zeigte in unserer Studie mit 12,5 Monaten ein annähernd identisches medianes Überleben verglichen mit dem Ausschluss einer Veneninvasion mit 12,0 Monaten. Analog der Daten von Ouaiissi, Martin und Yekebas stellte diese Differenz keine Signifikanz für das Gesamtüberleben dar (Ouaiissi et al. 2010; Martin et al. 2009; Yekebas et al. 2008). Wie von Carrère gezeigt, waren auch die 3-Jahres-Überlebensraten mit 20% für eine Infiltration und 26% für eine ausgeschlossene Infiltration der Venen vergleichbar (Carrère et al. 2006). All diese Studien treffen ausschließlich eine Aussage zur Veneninfiltration allgemein. Eine differenzierte Untersuchung der Tiefe der Infiltration in die Venenwandschichten fehlt. Auch die vorliegende Studie berücksichtigt diesen Sachverhalt nicht, was zusätzlich zur hohen Rate an unbekannter Veneninfiltration einen weiteren Mangel darstellt. Die Analyse der Infiltrationstiefe in die Vene zeigte bei Kurosaki ein medianes Gesamtüberleben von 11,1 Monaten bei Infiltration der Tunica intima oder -media. Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit einer oberflächlichen Infiltration bis in die Tunica adventitia ein medianes Überleben von 21,8 Monaten auf, vergleichbar mit ausgeschlossener Infiltration mit 20 Monaten (Kurosaki et al. 2008). Auch Fukudas Daten lassen eine Assoziation zwischen der Tiefe der Infiltration und dem Überleben erkennen. Die 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Veneninfiltration bis in die Tunica intima oder -media lag bei 21,5%, während eine Invasion der Tunica adventitia, wie auch bei Kurosaki, der von Patienten ohne Infiltration entsprach (Kurosaki et al. 2008; Fukuda et al. 2007). Obwohl es auch im Kollektiv der tiefen Veneninfiltration einen Langzeitüberleber gab, war die 3-Jahres-Überlebensrate signifikant mit der Tiefe der Veneninvasion verbunden (Fukuda et al. 2007). Zudem zeigt Fukuda einen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorgröße  $\geq 45$  mm und der Infiltrationstiefe (Fukuda et al. 2007). Diese beiden Studien und Boggis Studie (Boggi et al. 2009) zeigen die Relevanz einer differenzierten Untersuchung der Infiltrationstiefe für zukünftige Studien

und signalisieren eher einen Zusammenhang des Überlebens mit der Infiltrationstiefe der mesentericoportalen Venen anstatt einer Infiltration im Allgemeinen. Insbesondere die von Fukuda dargestellte Assoziation zwischen Tumorgöße und Infiltrationstiefe sollte Ansatzpunkt für weitere Studien sein (Fukuda et al. 2007).

## 4.5 Cox-Regressionsmodell

In der univariaten Analyse der Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben adjustiert für venöse Resektion der vorliegenden Daten zeigte sich signifikanter Einfluss des Geschlechts, Lymphknotenstatus N, Grading G und des Resektionsstatus R. Männer wiesen im Vergleich zu Frauen eine HR von 1,56 auf. In der multivariaten Analyse stellte das Geschlecht jedoch keinen unabhängigen Prognosefaktor dar, was durch die signifikant unterschiedliche Verteilung des Gradings und des ASA-Scores zwischen den Geschlechtern in dieser Studie zu erklären ist (siehe Seite 24). Wie auch von Ferrone berichtet (jedoch ohne Adjustierung für Venenresektion) war der Lymphknotenstatus N auch in der multivariaten Analyse unserer Daten signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (Ferrone et al. 2012). Ein Lymphknotenbefall N1 war mit einem 1,85-fachen Risiko verglichen mit einem N0-Status assoziiert ( $p=0,029$ ). Selbes zeigte sich, wie auch in den Studien von Ferrone und Hartwig dargestellt, für den Resektionsstatus (Ferrone et al. 2012; Hartwig et al. 2011). Ein Residualtumor R1 war mit einer HR von 1,85 mit einer signifikant geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden. Dieses Ergebnis bestätigt die Relevanz einer radikalen chirurgischen R0-Resektion für das Gesamtüberleben und zeigt, dass eine Resektion der mesentericoportalen Venen bei einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ein sinnvoller Schritt zum Erreichen eines R0-Status sein kann. Insbesondere da eine Venenresektion in der vorliegenden Analyse keine signifikante Risikoerhöhung impliziert. In der univariaten und multivariaten Analyse der Münchner Daten stellte sich analog zu Hartwigs Daten auch das Grading als relevanter Prognosefaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit dar (Hartwig et al. 2011). Ein gering differenzierter Tumor G3 war mit einem im Vergleich zu G2-Tumoren 2,3-fachen Risiko signifikant mit einer geringeren Lebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

**Schlussfolgernd** ist die Venenresektion nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate jedoch mit einem tendenziell geringeren Gesamtüberleben assoziiert. Sie kann zwar ein sinnvolles Prozedere zum Erreichen von R0-Resektionen darstellen, muss jedoch im Einzelfall abgewogen werden. Wenn weitere Faktoren „schlechter“ Tumor-Biologie vorliegen (Gewichtsverlust, Schmerzen, neu aufgetretener Diabetes mellitus, CA 19-9 Anstieg  $>200$ ) sollte eher eine neoadjuvante Therapie, als eine primäre Operation durchgeführt werden. Als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben wurden Resektionsstatus, Lymphknotenstatus sowie Grading identifiziert. Eine Venenresektion und Veneninfiltration waren nicht signifikant. Die Infiltrationstiefe wurde nicht untersucht, zeigt sich aber in einigen Studien als Prognosefaktor. Dieser Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben sollte in zukünftigen Studien weiter analysiert werden.



## 5 Zusammenfassung

Pankreaskarzinome haben eine schlechte Prognose. Eine kurative operative Therapie bei Diagnosestellung ist aufgrund des späten Auftretens von Symptomen nur noch in 20% der Fälle möglich. Ein Langzeitüberleben bedingt aber eine radikale Tumorresektion. Eine simultane Resektion der mesentericoportalen Venen gilt inzwischen als sicheres Routineverfahren zum potentiellen Erreichen tumorfreier Resektionsränder. Über die klinischen Konsequenzen wird in der Literatur jedoch weiterhin diskutiert. Zur Identifikation von Komplikationsraten und Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben nach Tumorresektion kombiniert mit Venenresektion verglichen mit alleiniger Tumorresektion wurden Daten aus der Chirurgischen Klinik am Klinikum rechts der Isar München analysiert. In die Studie gingen 156 Patienten (102 ohne Venenresektion, 54 mit Venenresektion) mit einem Adenokarzinom des Pankreas, welche im Zeitraum von 2007-2011 eine Pankreatektomie in kurativer Intention erhielten, ein.

Die Venenresektionsgruppe setzte sich aus jeweils 27 Frauen und Männern zusammen mit einem mittleren Alter von 66 Jahren, die Gruppe ohne Venenresektion aus 41 Frauen und 61 Männern mit einem mittleren Alter von 66,1 Jahren. Am häufigsten wurde in beiden Gruppen eine pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie durchgeführt. Eine totale Pankreatektomie wurde signifikant häufiger in der Venenresektionsgruppe mit 25,9% verglichen mit dem Patientenkollektiv ohne Venenresektion mit 8,8% durchgeführt. Dies könnte durch die signifikant größeren Tumoren (VR+ 4,7cm vs. VR- 3,7cm) sowie die häufigere multifokale Lokalisation des Tumors in der Venenresektionsgruppe erklärt werden. In diesem Kollektiv wurde in 61,1% eine End-zu-End-Anastomose, in 27,8% eine Wedge-Resektion und in 11,1% ein Goretex-Patch als Rekonstruktionsverfahren gewählt. Zudem zeigte sich, wie auch in der Literatur beschrieben, eine signifikant längere mittlere Operationsdauer für Venenresezierte mit 378 Minuten (VR- 317 Minuten). Dies waren im Vergleich zu anderen Studien deutlich geringere Operationszeiten. Zudem wiesen diese Patienten eine signifikant geringere R0-Rate auf.

Für die Subgruppenanalyse der Venenresektionsgruppe wurden 19 Patienten (35,8%) mit histopathologisch nachgewiesener Veneninfiltration und 8 Patienten (14,8%) mit abgeschlossener Veneninfiltration identifiziert. In 50% der Fälle war die Infiltration unbekannt. Diese hohe Rate sowie die geringen Fallzahlen stellen eine Schwäche dieser Daten dar und senken die Aussagekraft der daraus gewonnenen Ergebnisse. Es zeigte sich ein signifikant häufigeres Vorkommen von T3/T4-Tumoren sowie Lymphknotenmetastasen bei tatsächlicher Infiltration der Vene.

Das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe ohne venöse Resektion betrug 22,7 Monate. Patienten mit venöser Resektion wiesen ein medianes Überleben von 15,9 Monaten auf ( $p=0,209$ ). Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten waren nach venöser Resektion geringer, zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede. Sie lagen bei 57,4%, 42,5% und 31,2%

für Venenresezierte und bei 78,4%, 49,1% und 36,5% für VR-. In beiden Gruppen gab es Langzeitüberleber. Für Patienten mit Venenresektion und histopathologisch nachgewiesener Veneninfiltration betrug das mediane Überleben 12,5 Monate im Vergleich zu Patienten mit ausgeschlossener Veneninfiltration 12,0 Monate. Dies war somit annähernd identisch, wobei die geringen Fallzahlen zu beachten sind. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten waren mit 57,9% und 39,5% für VR+ mit Infiltration sowie 50,5% und 33,3% für VR+ ohne Infiltration ähnlich. In dieser Studie wurde die Tiefe der Infiltration in die Venenwand nicht analysiert. Betrachtet man jedoch die aktuelle Literatur, so wurde die Veneninfiltrationstiefe in einigen Studien als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben identifiziert. Diese Studien zeigen somit eher einen Zusammenhang des Gesamtüberlebens mit der Infiltrationstiefe anstatt einer Infiltration im Allgemeinen. Diese Ergebnisse sollten Ansatzpunkte künftiger Studien darstellen.

Venenresektion ist sicher und geht nicht mit einer erhöhten Morbidität einher. Einzig die höhere Bluttransfusionsrate sowie die höhere Pfortaderthromboserate nach venöser Resektion waren in dieser Analyse signifikant. Diese stellten jedoch keine Prognosefaktoren für das Überleben dar. In der multivariaten Analyse wurden der Lymphknotenstatus N0/N1, der Resektionsstatus R0/R1 sowie das Grading G2/G3 als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben identifiziert. Eine venöse Resektion war nicht signifikant. Somit stellt die Venenresektion eine mögliche Intervention zum Erreichen von tumorfreien Resektionsrändern dar, muss jedoch, bei tendenziell geringerem Gesamtüberleben, individuell abgewogen werden. Bei Zeichen „schlechter“ Tumor-Biologie sollte eine neoadjuvante Therapie eher einer primären Operation vorgezogen werden.

# Literaturverzeichnis

- Adler, G., Seufferlein, T., Bischoff, S.C., Brambs, H.J., Feuerbach, S., Grabenbauer, G., Hahn, S., Heinemann, V., Hohenberger, W., Langrehr, J.M., Lutz, M.P., Micke, O., Neuhaus, H., Neuhaus, P., Oettle, H., Schlag, P.M., Schmid, R., Schmiegel, W., Schlottmann, K., Werner, J., Wiedenmann, B., Kopp, I. S3-Leitlinie "Exokrines Pankreaskarzinom" 2007 - Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.-14.10.2006). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 45 (2007), S. 487–523.
- Al-Haddad, M., Martin, J.K., Nguyen, J., Pungpapong, S., Raimondo, M., Woodward, T., Kim, G., Noh, K., Wallace, M.B. Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study. *J Gastrointest Surg.* 11 (2007), S. 1168–1174.
- Ansari, D., Ansorge, C., Andrén-Sandberg, A., Ansari, D., Segersvärd, R. Portal venous system thrombosis after pancreatic resection. *World J Surg.* 37 (2013), S. 179–184.
- Arslan, A.A., Helzlsouer, K.J., Kooperberg, C., Shu, X.O., Steplowski, E., Mesquita, H.B., Bueno-de, Fuchs, C.S., Gross, M.D., Jacobs, E.J., Lacroix, A.Z., Petersen, G.M., Stolzenberg-Solomon, R.Z., Zheng, W., Albanes, D., Amundadottir, L., Bamlet, W.R., Barricarte, A., Bingham, S.A., Boeing, H., Boutron-Ruault, M.C., Buring, J.E., Chanoock, S.J., Clipp, S., Gaziano, J.M., Giovannucci, E.L., Hankinson, S.E., Hartge, P., Hoover, R.N., Hunter, D.J., Hutchinson, A., Jacobs, K.B., Kraft, P., Lynch, S.M., Manjer, J., Manson, J.E., McTiernan, A., McWilliams, R.R., Mendelsohn, J.B., Michaud, D.S., Palli, D., Rohan, T.E., Slimani, N., Thomas, G., Tjønneland, A., Tobias, G.S., Trichopoulos, D., Virtamo, J., Wolpin, B.M., Yu, K., Zeleniuch-Jacquotte, A., Patel, A.V. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med.* 170 (2010), S. 791–802.
- Artinyan, A., Anaya, D.A., McKenzie, S., Ellenhorn, J.D.I., Kim, J. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 117 (2011), S. 2044–2049.
- Bassi, C., Dervenis, C., Butturini, G., Fingerhut, A., Yeo, C., Izbicki, J., Neoptolemos, J., Sarr, M., Traverso, W., Buchler, M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138 (2005), S. 8–13.
- Baxter, N.N., Whitson, B.A., Tuttle, T.M. Trends in the treatment and outcome of pancreatic cancer in the United States. *Ann Surg Oncol.* 14 (2007), S. 1320–1326.
- Berrington Gonzalez, A. de, Sweetland, S., Spencer, E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 89 (2003), S. 519–523.
- Bilimoria, K.Y., Bentrem, D.J., Ko, C.Y., Ritchey, J., Stewart, A.K., Winchester, D.P., Talamonti, M.S. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 110 (2007), S. 738–744.
- Böcker, W., Aguzzi, A. *Pathologie*. 4. Aufl. München etc.: Urban & Fischer, 2008.

- Boggi, U., Del Chiaro, M., Croce, C., Vistoli, F., Signori, S., Moretto, C., Amorese, G., Mazzeo, S., Cappelli, C., Campani, D., Mosca, F. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery* 146 (2009), S. 869–881.
- Bradburn, M.J., Clark, T.G., Love, S.B., Altman, D.G. Survival analysis Part III: multivariate data analysis – choosing a model and assessing its adequacy and fit. *Br J Cancer* 89 (2003), S. 605–611.
- Burris, H.A., Moore, M.J., Andersen, J., Green, M.R., Rothenberg, M.L., Modiano, M.R., Cripps, M.C., Portenoy, R.K., Storniolo, A. M., Tarassoff, P., Nelson, R., Dorr, F.A., Stephens, C.D., Hoff, D.D. von. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 15 (1997), S. 2403–2413.
- Carrère, N., Sauvanet, A., Goere, D., Kianmanesh, R., Vullierme, M.P., Couvelard, A., Ruszniewski, P., Belghiti, J. Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. *World J Surg* 30 (2006), S. 1526–1535.
- Chari, S.T., Leibson, C.L., Rabe, K.G., Ransom, J., Andrade, M. de, Petersen, G.M. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 129 (2005), S. 504–511.
- Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouché, O., Guimbaud, R., Bécouarn, Y., Adenis, A., Raoul, J.L., Gourgou-Bourgade, S., La Fouchardière, C., Bennouna, J., Bachet, J.B., Khemissa-Akouz, F., Péré-Vergé, D., Delbaldo, C., Assenat, E., Chauffert, B., Michel, P., Montoto-Grillot, C., Ducreux, M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 364 (2011), S. 1817–1825.
- Coughlin, S.S., Calle, E.E., Teras, L.R., Petrelli, J., Thun, M.J. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol.* 159 (2004), S. 1160–1167.
- DeOliveira, M.L., Winter, J.M., Schafer, M., Cunningham, S.C., Cameron, J.L., Yeo, C.J., Clavien, P.A. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 244 (2006), S. 931–9.
- Diener, M.K., Knaebel, HP., Heukauf, C., Antes, G., Büchler, M.W., Seiler, C.M. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 245 (2007), S. 187–200.
- Dindo, D., Demartines, N., Clavien, P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. surg.* 240 (2004), S. 205–213.
- Durst, J., Rohen, J. *Bauchchirurgie: Operationslehre mit topographischer Anatomie: Standards der Viszeralchirurgie.* 2. Aufl. Stuttgart-New York: Schattauer-Verlagsges., 1998.

- Erkan, M., Adler, G., Apte, M.V., Bachem, M.G., Buchholz, M., Detlefsen, S., Esposito, I., Friess, H., Gress, T.M., Habisch, H.J., Hwang, R.F., Jaster, R., Kleeff, J., Klöppel, G., Kordes, C., Logsdon, C.D., Masamune, A., Michalski, C.W., Oh, J., Phillips, P.A., Pinzani, M., Reiser-Erkan, C., Tsukamoto, H., Wilson, J. StellaTUM: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. *Gut* 61 (2012), S. 172–178.
- Erkan, Mert, Reiser-Erkan, Carolin, Michalski, Christoph W., Deucker, Stefanie, Sauliunaitė, Danguole, Streit, Sylvia, Esposito, Irene, Friess, Helmut, Kleeff, Jörg. Cancer-stellate cell interactions perpetuate the hypoxia-fibrosis cycle in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Neoplasia* 11 (2009), S. 497–508.
- Esposito, I., Kleeff, J., Bergmann, F., Reiser, C., Herpel, E., Friess, H., Schirmacher, P., Büchler, M.W. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 15 (2008), S. 1651–1660.
- Feldmann, G., Beaty, R., Hruban, R.H., Maitra, A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 14 (2007), S. 224–232.
- Ferrone, C.R., Pieretti-Vanmarcke, R., Bloom, J.P., Zheng, H., Szymonifka, J., Wargo, J.A., Thayer, S.P., Lauwers, G.Y., Deshpande, V., Mino-Kenudson, M., Castillo, C. Fernández-del, Lillemoe, K.D., Warshaw, A.L. Pancreatic ductal adenocarcinoma: long-term survival does not equal cure. *Surgery* 152 (2012), S43–9.
- Fuhrman, G.M., Leach, S.D., Staley, C.A., Cusack, J.C., Charnsangavej, C., Cleary, K.R., El-Naggar, A.K., Fenoglio, C.J., Lee, J.E., Evans, D.B. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg*. 223 (1996), S. 154–162.
- Fukuda, S., Oussoultzoglou, E., Bachellier, P., Rosso, E., Nakano, H., Audet, M., Jaeck, D. Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg*. 142 (2007), S. 172–179.
- Genkinger, J.M., Spiegelman, D., Anderson, K.E., Bernstein, L., Brandt, P.A. van den, Calle, E.E., English, D.R., Folsom, A.R., Freudenheim, J.L., Fuchs, C.S., Giles, G.G., Giovannucci, E., Horn-Ross, P.L., Larsson, S.C., Leitzmann, M., Männistö, S., Marshall, J.R., Miller, A.B., Patel, A.V., Rohan, T.E., Stolzenberg-Solomon, R.Z., Verhage, B.A.J., Virtamo, J., Willcox, B.J., Wolk, A., Ziegler, R.G., Smith-Warner, S.A. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer* 129 (2011), S. 1708–1717.
- Genkinger, J.M., Spiegelman, D., Anderson, K.E., Bergkvist, L., Bernstein, L., Brandt, P.A. van den, English, D.R., Freudenheim, J.L., Fuchs, C.S., Giles, G.G., Giovannucci, E., Hankinson, S.E., Horn-Ross, P.L., Leitzmann, M., Männistö, S., Marshall, J.R., McCullough, M.L., Miller, A.B., Reding, D.J., Robien, K., Rohan, T.E., Schatzkin, A., Stevens, V.L., Stolzenberg-Solomon, R.Z., Verhage, B.A.J., Wolk, A., Ziegler, R.G., Smith-Warner, S.A. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 18 (2009), S. 765–776.



- Gooiker, G. A., Gijn, W. van, Wouters, M. W. J. M., Post, P. N., Velde, C. J. H. van de, Tollenaar, R. A. E. M. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg.* 98 (2011), S. 485–494.
- Hackert, T., Büchler, M.W. Pankreaskarzinom Standard der chirurgischen Therapie. *Visceralmedizin* 26 (2010), S. 97–102.
- Harrison, L.E., Klimstra, D.S., Brennan, M.F. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg.* 224 (1996), S. 342–349.
- Hartel, M., Niedergethmann, M., Farag-Soliman, M., Sturm, J.W., Richter, A., Trede, M., Post, S. Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur. J. Surg.* 168 (2002), S. 707–712.
- Hartwig, W., Hackert, T., Hinz, U., Gluth, A., Bergmann, F., Strobel, O., Büchler, M.W., Werner, J. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg.* 254 (2011), S. 311–319.
- Hidalgo, M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 362 (2010), S. 1605–1617.
- Hosein, P.J., Macintyre, J., Kawamura, C., Maldonado, J.C., Ernani, V., Loaiza-Bonilla, A., Narayanan, G., Ribeiro, A., Portelance, L., Merchan, J.R., Levi, J.U., Rocha-Lima, C.M. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC cancer* 12 (2012), S. 1–7.
- Howes, N., Lerch, M.M., Greenhalf, W., Stocken, D.D., Ellis, I., Simon, P., Truninger, K., Ammann, R., Cavallini, G., Charnley, R.M., Uomo, G., Delhaye, M., Spicak, J., Drumm, B., Jansen, J., Mountford, R., Whitcomb, D.C., Neoptolemos, J.P. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2 (2004), S. 252–261.
- Hüser, N., Michalski, C. W., Schuster, T., Friess, H., Kleeff, J. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 96 (2009), S. 711–719.
- Huxley, R., Ansary-Moghaddam, A., Berrington González, A. de, Barzi, F., Woodward, M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92 (2005), S. 2076–2083.
- International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence and Mortality worldwide in 2008. 2008. URL: <http://globocan.iarc.fr> (Stand 28.07.2012).
- Iodice, S., Gandini, S., Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 393 (2008), S. 535–545.
- Kleeff, J., Diener, M.K., Z'graggen, K., Hinz U. and Wagner, M., Bachmann, J., Zehetner, J., Müller, M.W., Friess, H., Büchler, M.W. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg.* 245 (2007), S. 573–582.
- Konstantinidis, I.T., Warshaw, A.L., Allen, J.N., Blaszkowsky, L.S., Castillo, C. F.D., Deshpande, V., Hong, T.S., Kwak, E.L., Lauwers, G.Y., Ryan, D.P., Wargo, J.A., Lillemoe, K.D., Ferrone, C.R. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Ann. surg.* 257 (2013), S. 731–736.

- Kurosaki, I., Hatakeyama, K., Minagawa, M., Sato, D. Portal vein resection in surgery for cancer of biliary tract and pancreas: special reference to the relationship between the surgical outcome and site of primary tumor. *J Gastrointest Surg.* 12 (2008), S. 907–918.
- Larsson, S. C., Wolk, A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 106 (2012), S. 603–607.
- Larsson, S.C., Orsini, N., Wolk, A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cancer* 120 (2007), S. 1993–1998.
- Leach, S.D., Lee, J.E., Charnsangavej, C., Cleary, K.R., Lowy, A.M., Fenoglio, C.J., Pisters, P.W., Evans, D.B. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg.* 85 (1998), S. 611–617.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Die S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0. 2013. URL: <http://www.springerlink.com/content/0541130376882619/?p=41a30334efcb41dbab7a88fe49dff3f6&pi=4> (Stand 17.03.2014).
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Cavallini, G., Ammann, R.W., Lankisch, P.G., Andersen, J.R., DiMagno, E.P., Andrén-Sandberg, A., Domellöf, L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 328 (1993), S. 1433–1437.
- Lynch, S.M., Vrieling, A., Lubin, J.H., Kraft, P., Mendelsohn, J.B., Hartge, P., Canzian, F., Steplowski, E., Arslan, A.A., Gross, M., Helzlsouer, K., Jacobs, E.J., Lacroix, A., Petersen, G., Zheng, W., Albanes, D., Amundadottir, L., Bingham, S.A., Boffetta, P., Boutron-Ruault, M.C., Chanock, S.J., Clipp, S., Hoover, R.N., Jacobs, K., Johnson, K.C., Kooperberg, C., Luo, J., Messina, C., Palli, D., Patel, A.V., Riboli, E., Shu, X.O., Rodriguez Suarez, L., Thomas, G., Tjønneland, A., Tobias, G.S., Tong, E., Trichopoulos, D., Virtamo, J., Ye, W., Yu, K., Zeleniuch-Jacquette, A., Mesquita, H.B. Bueno-de, Stolzenberg-Solomon, R.Z. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol.* 170 (2009), S. 403–413.
- Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Dig Dis.* 28 (2010), S. 645–656.
- Martin, R.C.G., Scoggins, C.R., Egnatashvili, V., Staley, C.A., McMasters, K.M., Kooby, D.A. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes. *Arch Surg.* 144 (2009), S. 154–159.
- Michalski, C. W., Kleeff, J., Wentz, M. N., Diener, M. K., Büchler, M. W., Friess, H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg.* 94 (2007), S. 265–273.
- Michalski, C.W., Weitz, J., Büchler, M.W. Surgery insight: surgical management of pancreatic cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 4 (2007), S. 526–535.
- Mollberg, N., Rahbari, N.N., Koch, M., Hartwig, W., Hoeger, Y., Büchler, M.W., Weitz, J. Arterial resection during pancreatotomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 254 (2011), S. 882–893.

- Moore, M.J., Goldstein, D., Hamm, J., Figer, A., Hecht, J.R., Gallinger, S., Au, H.J., Murawa, P., Walde, D., Wolff, R.A., Campos, D., Lim, R., Ding, K., Clark, G., Voskoglou-Nomikos, T., Ptasynski, M., Parulekar, W. 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. *J Clin Oncol.* 25 (2007), S. 1960–1966.
- Müller, S.A., Hartel, M., Mehrabi, A., Welsch, T., Martin, D.J., Hinz, U., Schmied, B.M., Büchler, M.W. Vascular resection in pancreatic cancer surgery: survival determinants. *J Gastrointest Surg.* 13 (2009), S. 784–792.
- National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Statistics Review, 1975-2008. 2011. URL: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/) (Stand 28.07.2012).
- Neoptolemos, J.P., Stocken, D.D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J.A., Hickey, H., Beger, H., Fernandez-Cruz, L., Dervenis, C., Lacaine, F., Falconi, M., Pederzoli, P., Pap, A., Spooner, D., Kerr, D.J., Büchler, M.W. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 350 (2004), S. 1200–1210.
- Neoptolemos, J.P., Stocken, D.D., Bassi, C., Ghaneh, P., Cunningham, D., Goldstein, D., Padbury, R., Moore, M.J., Gallinger, S., Mariette, C., Wente, M.N., Izbicki, J.R., Friess, H., Lerch, M.M., Dervenis, C., Oláh, A., Butturini, G., Doi, R., Lind, P.A., Smith, D., Valle, J.W., Palmer, D.H., Buckels, J.A., Thompson, J., McKay, C.J., Rawcliffe, C.L., Büchler, M.W. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 304 (2010), S. 1073–1081.
- Nimura, Y. Pancreatic Cancer. Hrsg. von Abbruzzese J. Büchler M.W. Neoptolemos J. Urrutia R. Bd. 2. Springer, 2010. Kap. Venous Resection in Pancreatic Cancer Surgery, S. 997–1013.
- Oettle, H., Neuhaus, P., Hochhaus, A., Hartmann, J.T., Gellert, K., Ridwelski, K., Niedergethmann, M., Zülke, C., Fahlke, J., Arning, M.B., Sinn, M., Hinke, A., Riess, H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310 (2013), S. 1473–1481.
- Olive, K.P., Jacobetz, M.A., Davidson, C.J., Gopinathan, A., McIntyre, D., Honess D. and Madhu, B. and Goldgraben M.A., Caldwell, M.E., Allard, D., Frese, K.K., Denicola, G., Feig, C., Combs, C., Winter, S.P., Ireland-Zecchini, H., Reichelt, S., Howat, W.J., Chang, A., Dhara, M., Wang, L., Rückert, F., Grützmann, R., Pilarsky, C., Izeradjene, K., Hingorani, S.R., Huang P. and Davies, S.E., Plunkett, W., Egorin, M., Hruban, R.H., Whitebread, N., McGovern, K., Adams, J., Iacobuzio-Donahue, C., Griffiths, J., Tuveson, D.A. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 324 (2009), S. 1457–1461.
- Ouaïssi, M., Sieleznoff, I., Pirro, N., Bon Mardion, R., Chaix, J.B., Merad, A., Berdah, S., Moutardier, V., Cresti, S., Emungania, O., Anderson, L., Christian, B., Bernard,

- S. Therapeutic anticoagulant does not modify thromboses rate vein after venous reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Gastroenterol Res Pract.* 2008 (2008), S. 1–5.
- Ouaissi, M., Hubert, C., Verhelst, R., Astarci, P., Sempoux, C., Jouret-Mourin, A., Loundou, A., Gigot, J.F. Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure. *World J Surg.* 34 (2010), S. 2648–2661.
- Permeth-Wey, J., Egan, K.M. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Familial Cancer* 8 (2009), S. 109–117.
- Risch, H.A., Yu, H., Lu, L., Kidd, M.S. ABO blood group, *Helicobacter pylori* seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 102 (2010), S. 502–505.
- Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Auflage. 2012.
- Sharma, C., Horowitz, D., Chabot, J., Saif, M.W. Adjuvant Therapy of Pancreatic Cancer. Highlights from the "2011 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; June 3-7, 2011. *JOP* 12 (2011), S. 343–346.
- Shimada, K., Sano, T., Sakamoto, Y., Kosuge, T. Clinical implications of combined portal vein resection as a palliative procedure in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 13 (2006), S. 1569–1578.
- Siewert, J. R., Rothmund, M., Schumpelick, V. *Praxis der Viszeralchirurgie.* 3. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin, 2010.
- Smoot, R.L., Christein, J.D., Farnell, M.B. Durability of portal venous reconstruction following resection during pancreaticoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 10 (2006), S. 1371–1375.
- Stauffer, J.A., Dougherty, M.K., Kim, G.P., Nguyen, J.H. Interposition graft with polytetrafluoroethylene for mesenteric and portal vein reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 96 (2009), S. 247–252.
- Stevens, R.J., Roddam, A.W., Beral, V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 96 (2007), S. 507–509.
- Stocken, D.D., Büchler, M.W., Dervenis, C., Bassi, C., Jeekel, H., Klinkenbijl, J.H.G., Bakkevold, K.E., Takada, T., Amano, H., Neoptolemos, J.P. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92 (2005), S. 1372–1381.
- Strobel, O., Berens, V., Hinz, U., Hartwig, W., Hackert, T., Bergmann, F., Debus, J., Jäger, D., Büchler, M.W., Werner, J. Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Surgery* 152 (2012), S. 33–42.
- Tramacere, I., Scotti, L., Jenab, M., Bagnardi, V., Bellocco, R., Rota, M., Corrao, G., Bravi, F., Boffetta, P., La Vecchia, C. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer* 126 (2010), S. 1474–1486.
- Trikudanathan, G., Philip, A., Dasanu, C.A., Baker, W.L. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *JOP* 12 (2011), S. 26–31.

- Verbeke, C. S., Leitch, D., Menon, K. V., McMahon, M. J., Guillou, P. J., Anthoney, A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 93 (2006), S. 1232–1237.
- Verbeke, C.S., Menon, K.V. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 11 (2009), S. 282–289.
- Wente, M.N., Bassi, C., Dervenis, C., Fingerhut, A., Gouma, D.J., Izbicki, J.R., Neoptolemos, J.P., Padbury, R.T., Sarr, M.G., Traverso, L.W., Yeo, C.J., Büchler, M.W. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142 (2007), S. 761–768.
- Wittekind, C., (Hrsg.) *TNM - Klassifikation maligner Tumoren.* 7. Aufl. Weinheim: Wiley-Blackwell und Wiley-VCH-Verl, 2010.
- Witzigmann, H., Jungnickel, H., Kissenkötter, S. Pancreatic cancer: Criteria and Limits of Resectability. *Visceralmedizin* 26 (2010), S. 78–82.
- Wolpin, B.M., Kraft, P., Gross, M., Helzlsouer, K., Mesquita, H.B. Bueno-de, Steplowski, E., Stolzenberg-Solomon, R.Z., Arslan, A.A., Jacobs, E.J., Lacroix, A., Petersen, G., Zheng, W., Albanes, D., Allen, N.E., Amundadottir, L., Anderson, G., Boutron-Ruault, M-C., Buring, J.E., Canzian, F., Chanock, S.J., Clipp, S., Gaziano, J. M., Giovannucci, E.L., Hallmans, G., Hankinson, S.E., Hoover, R.N., Hunter, D.J., Hutchinson, A., Jacobs, K., Kooperberg, C., Lynch, S.M., Mendelsohn, J.B., Michaud, D.S., Overvad, K., Patel, A.V., Rajkovic, A., Sánchez, M.J., Shu, X.O., Slimani, N., Thomas, G., Tobias, G.S., Trichopoulos, D., Vineis, P., Virtamo, J., Wactawski-Wende, J., Yu, K., Zeleniuch-Jacquotte, A., Hartge, P., Fuchs, C.S. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res.* 70 (2010), S. 1015–1023.
- Yekebas, E.F., Bogoevski, D., Cataldegirmen, G., Kunze, C., Marx, A., Vashist, Y.K., Schurr, P.G., Liebl, L., Thieltges, S., Gawad, K.A., Schneider, C., Izbicki, J.R. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg.* 247 (2008), S. 300–309.
- Zhou, Y., Zhang, Z., Liu, Y., Li, Bin, Xu, D. Pancreatectomy Combined with Superior Mesenteric Vein-Portal Vein Resection for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *World J Surg.* 36 (2012), S. 884–891.

# Danksagung

Zum Schluss möchte ich allen, die zum Gelingen meiner Dissertationsarbeit beigetragen haben, herzlich danken.

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. J. Kleeff für die Bereitstellung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Besonderer Dank gebührt meinen beiden Betreuern Herr PD Dr. med. Christoph Michalski und Herr Carsten Jäger, die mir stets die Möglichkeit zur kritischen Diskussion gaben und mir die gesamte Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Vielen Dank für die Motivation, die konstruktiven Ratschläge, Ideen und Korrektur.

Zu guter Letzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie für die Unterstützung in sämtlichen Lebenslagen bedanken. Ihr ist diese Dissertation gewidmet.

