

Aus der Klinik für  
Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. W. T. Knoefel

**Funktionelles und onkologisches Outcome  
von Gefäßrekonstruktionen  
nach Pankreaskarzinomresektionen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Annelies Veniere

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. med. Feride Kröpil

Zweitgutachter: PD Dr. med. Julian Kirchner

„Manuskripte brennen nicht“

Satan  
in „Der Meister und Margarita“,  
Michael Bulgakow (1967)

## ZUSAMMENFASSUNG:

Aufgrund der deutlich besseren Prognose nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms, wird seit vielen Jahren eine Erweiterung der Resektionsgrenzen angestrebt. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Pankreaskarzinomchirurgie mit Rekonstruktion der venösen mesenterikoportalen Achse (MPA) als sicher durchführbar und onkologisch sinnvoll erwiesen. Gefäßverschlüsse in Verbindung mit diesen Eingriffen werden in der Literatur wenig thematisiert und auch der Einfluss der Venenbeteiligung sowie der höheren Rate an unvollständigen Tumorresektionen (R1) auf das Überleben ist noch nicht in Gänze geklärt. Diese Aspekte wurden in der vorliegenden Studie untersucht.

Alle Patienten, die sich zwischen September 2003 und Februar 2018 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf einer kurativen Pankreaskarzinomresektion mit Rekonstruktion der MPA unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. Demographische und tumorcharakteristische Daten sowie Daten des Eingriffs, des postoperativen Verlaufes und der Durchgängigkeit der rekonstruierten MPA wurden retrospektiv gesammelt und statistisch verarbeitet.

Die Studie umfasst 144 Patienten (81 Männer und 63 Frauen) mit einem medianen Alter von 69 Jahren, bei denen eine Rekonstruktion der MPA entweder aufgrund einer Verletzung (5,8 %) oder des klinischen Verdachtes einer Tumordinfiltration bzw. -adhäsion durchgeführt wurde. Der klinische Verdacht einer Gefäßinfiltration bestätigte sich hierbei nur in 52,8 % der Fälle. MPA-Rekonstruktionen erfolgten End-zu-End, mittels Übernähung, Venenpatch oder Protheseninterponat. Eine vollständige Resektion (R0) wurde in 80,6 % der Fälle erreicht. Thrombosen der MPA traten in 9,0 % der Fälle auf. Sie traten nur in 4 Fällen innerhalb von 30 Tagen postoperativ auf und verliefen in 3 Fällen symptomatisch. Künstliche Prothesen zeigten signifikant mehr Thrombosen im Vergleich zu anderen Rekonstruktionsarten (Fisher Exact Test,  $p=0,001$ ). Im Falle von abdominalen Infektionen ist eine signifikant höhere Anzahl an Thrombosen zu verzeichnen (Fisher Exact Test,  $p=0,028$ ). In 96,1 % der Fälle wurde eine perioperative effektive Antikoagulation eingesetzt, welche insgesamt keinen Einfluss auf die Thromboserate hatte, allerdings auch nicht zu einem erhöhten Blutungsrisiko führte. Das mediane Gesamtüberleben betrug 9,5 Monate mit 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 42,3, 11,9 und 2,8 % bei einer medianen Beobachtungszeit von 4,6 Monaten. Höheres Alter, Metastasierung und Infiltration der MPA (unabhängig von der Vollständigkeit der Tumorresektion im Bereich der MPA) wurden als unabhängige negative Faktoren auf das Überleben identifiziert (Cox Regression,  $p=0,029$ ,  $0,009$  bzw.  $<0,001$ ). Eine MPA-Infiltration wurde zudem mit einer signifikant früheren Metastasierung assoziiert (Log-rank Test,  $p=0,050$ ). Ein Überlebensvorteil nach R0-Resektion zeigte sich erst nach Ausschluss zweier Ausreißer (Log-rank Test,  $p=0,016$ ).

Gefäßverschlüsse der rekonstruierten MPA können schwerwiegende Komplikationen verursachen. Die Effektivität einer antikoagulativen Therapie zur Prävention einer Thrombose ist nicht bewiesen, allerdings führt diese auch zu keiner erhöhten Blutungsrate. Um einem Gefäßverschluss vorzubeugen, sollte die Implantation einer Prothese vermieden und abdominelle Infektionen rasch beherrscht werden. Diese Studie identifiziert eine Tumordinfiltration der MPA als unabhängigen prognostisch ungünstigen Faktor. Da die Auswirkung dieser Infiltration auf die Überlebensrate jedoch kontrovers diskutiert wird und eine Infiltration klinisch schwer differenziert werden kann, wird bei Verdacht einer Infiltration die Durchführung einer Venenresektion empfohlen. Es wird angenommen, dass eine vollständige Tumorresektion die Prognose verbessert.

## ABSTRACT:

Considering the major survival benefit of curative resection in pancreatic cancer, expanding the indications for resection has been an important goal since many years. In the last decades, extended resection of pancreatic carcinoma with mesentericoportal vein reconstruction has proven to be a safe and beneficial procedure. However, reports on patency of the reconstructed vein are sparse and the impact of mesentericoportal vein involvement and of the higher rate of incomplete resections (R1) on survival is still not fully clear. This study aimed to examine these topics.

All patients who underwent a curative resection of a pancreatic carcinoma with vein reconstruction at the General, Visceral and Pediatric Surgery Department of the University Hospital Düsseldorf between September 2003 and February 2018 were included in this study. Demographic and tumor characteristics as well as data regarding the procedure, postoperative course and vein patency were retrospectively collected and statistically processed.

This study included 144 patients (81 male and 63 female) with a median age of 69 years, who underwent a vein reconstruction because of an iatrogenic lesion (5,8 %) or the suspicion of a tumor infiltration or adhesion. Suspected infiltration was confirmed in only 52,8 % of cases. The reconstruction of the mesentericoportal vein was made by primary closure, end-to-end-anastomosis, vein patch or synthetic graft. A complete tumor clearance (R0) was reached in 80,6 % of cases. Mesentericoportal vein thrombosis occurred in 9,0 % of cases. Only in 4 cases thrombosis occurred within the first 30 days after the operation and only in 3 cases the event was symptomatic. Synthetic grafts were associated with more thrombotic events compared to other reconstruction techniques (Fisher Exact Test,  $p=0,001$ ). Abdominal infections were associated with a higher thrombosis rate (Fisher Exact Test,  $p=0,028$ ). In 96,1 % a therapeutically dosed anticoagulation was used as a thrombosis prophylaxis. This did not influence the thrombosis rate nor did it lead to bleeding complications. The median survival was 9,5 months with 1-, 3-, and 5-year survival rates of 42,3, 11,9 and 2,8 % with a median follow-up of 4,6 months. Higher age, metastatic status and infiltration of the mesentericoportal vein (regardless of the resection status at the vein) were identified as independent prognostic factors of survival (Cox Regression,  $p=0,029$ ,  $0,009$  and  $<0,001$ ). Mesentericoportal vein infiltration also was associated with significantly earlier metastatic disease (Log-rank Test,  $p=0,050$ ). After excluding 2 outliers, a survival benefit of complete tumor clearance (R0) was shown (Log-rank Test,  $p=0,016$ ).

Occlusion of the reconstructed vein can cause severe complications. The benefit of an anticoagulation therapy in preventing thrombosis is not proven. However, it did not cause bleeding complications. Synthetic grafts should be avoided and abdominal infections should be detected and managed early to prevent vein occlusion. This study identifies a tumor infiltration in the mesentericoportal vein as an independent prognostic indicator. Since the literature on the impact of infiltration is conflicting and the clinical assessment of infiltration is inaccurate, a vein resection is recommended in case of suspected vein involvement to achieve R0-resection. It can be assumed that a R0-resection leads to improved survival.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

Für die Abkürzung gebräuchlicher Wörter der deutschen Sprache wurde nach dem Duden verfahren. Abkürzungen bezüglich des Tumorstadiums werden einheitlich wie im „*Cancer Staging Manual*“ des *American Joint Committee on Cancer* verwendet:

T:	Primärtumor
N:	Zustand der Lymphknoten in Tumornähe
M:	Auftreten von Fernmetastasen
L:	Lymphgefäßinvasion
V:	Veneninvasion
Pn:	Perineuralscheideninvasion
R:	Fehlen oder Vorhandensein von Resttumorgewebe an den Schnittträgern
G:	Differenzierungsgrad (Englisch: <i>grading</i> )

Sonst wurden folgende Abkürzungen verwendet:

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
A.:	Arterie (Latein: <i>Arteria</i> )
AMS:	<i>Arteria mesenterica superior</i>
ASS:	Acetylsalicylsäure
CA 19-9:	Carbohydrate-Antigen 19-9
CT:	Computertomographie
ERCP:	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
HIT:	Heparin-induzierte Thrombopenie
IPMN:	intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
LMWH:	niedrigmolekulares Heparin (Englisch: <i>low molecular weight heparin</i> )
MCN:	muzinös-zystische Neoplasie
FOLFIRINOX:	Kombinationschemotherapie mit Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin
MPA:	mesenterikoportale Achse
MRCP:	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT:	Magnetresonanz- oder Kernspintomographie
PanIN:	intraepitheliale Neoplasie des Pankreas
PPPD:	pylorus-erhaltende partielle Pankreatoduodenektomie
PTFE:	Polytetrafluoroethylen
SE:	Standardfehler (Englisch: <i>standard error</i> )
SIRS:	<i>severe inflammatory host response</i>
UFH:	unfraktioniertes Heparin
VMS:	<i>Vena mesenterica superior</i>

# INHALTSVERZEICHNIS:

I.	Einleitung.....	1
I.1	Das Pankreaskarzinom .....	1
I.1.1	Definition, Pathogenese und Ätiologie.....	1
I.1.2	Epidemiologie.....	2
I.1.3	Diagnostik und Staging des Pankreaskarzinoms .....	3
I.1.4	Therapie des Pankreaskarzinoms.....	4
I.2	Fortschritte in der operativen Therapie des Pankreaskarzinoms .....	6
I.2.1	Verbesserungen im perioperativen Management .....	6
I.2.2	Erweiterung der Resektionsgrenzen .....	7
I.2.3	Grenzen der operativen Therapie .....	8
I.3	Erweiterte Pankreaskarzinomchirurgie mit Venenresektion.....	9
I.3.1	Anatomie und chirurgische Rekonstruktionstechniken.....	9
I.3.2	Funktionelles Outcome .....	10
I.3.3	Onkologisches Outcome.....	11
I.4	Ziele der Arbeit .....	13
II.	Patientenkollektiv und Methoden.....	14
II.1	Patientenkollektiv .....	14
II.2	Ethikvotum .....	14
II.3	Datenerhebung.....	14
II.4	Datenverarbeitung und statistische Analyse.....	15
III.	Ergebnisse .....	16
III.1	Patienten- und Tumorcharakteristika.....	16
III.2	Tumorresektion und Gefäßrekonstruktion .....	17
III.3	Gefäßinfiltration: klinischer Verdacht vs. histologische Sicherung .....	18
III.4	Funktionelles Outcome .....	19
III.4.1	Mortalität .....	19
III.4.2	Morbidität .....	20
III.4.3	Gefäßspezifische Komplikationen .....	21
III.4.4	Folgen einer Thrombose .....	21
III.4.5	Beeinflussende Faktoren einer Thrombose .....	22
III.4.6	Antikoagulative Therapie zur Vorbeugung einer Thrombose .....	25
III.4.7	Behandlung der Thrombose .....	27
III.5	Gesamtüberleben .....	28
III.5.1	Prognostische Faktoren des Gesamtüberlebens .....	28
III.5.2	Venöse Gefäßinfiltration als negativer Prädiktor .....	30
III.6	Tumorfrees Überleben .....	31

IV.	Diskussion.....	32
IV.1	Charakteristika: Patientenkollektiv, Tumor und Eingriff.....	32
IV.2	Funktionelles Outcome .....	33
IV.2.1	Morbidität und Mortalität.....	33
IV.2.2	Prävalenz der venösen Gefäßkomplikationen .....	33
IV.2.3	Relevanz und Bedeutung eines Gefäßverschlusses.....	34
IV.2.4	Wie entstehen postoperative Gefäßverschlüsse? Mechanismen und Risikofaktoren.....	35
IV.2.5	Wie kann postoperativen Gefäßverschlüssen vorgebeugt werden? .....	36
IV.2.6	Wie sind Gefäßverschlüsse zu managen?.....	38
IV.3	Onkologisches Outcome.....	40
IV.3.1	Ist eine venöse Tumorinfiltration nachteilig? .....	40
IV.3.2	Wie wichtig ist die Resektion im Gesunden? .....	42
IV.3.3	Stellenwert der multimodalen Therapie.....	43
IV.4	Limitationen der Studie .....	45
IV.5	Schlussfolgerung .....	46
V.	Literatur.....	48
VI.	Anhang .....	56
VI.1	TNM-Klassifikation Pankreaskarzinome.....	56
VI.2	Definition Sepsis .....	57
VII.	Danksagung .....	58

# I. EINLEITUNG

## I.1 Das Pankreaskarzinom

### I.1.1 Definition, Pathogenese und Ätiologie

Das Adenokarzinom des Pankreas stellt mit über 95 Prozent die meist vorkommende Krebsform des Pankreas dar und entsteht durch maligne Entartung aus dem exokrinen Anteil des Organs [1]. In der Regel entstehen diese Tumoren in den Pankreasgangzellen und werden als duktale Adenokarzinome bezeichnet [1]. Andere Formen, wie z.B. das zystische oder das azinäre Adenokarzinom, treten nur selten auf. Aus diesem Grund werden duktale Adenokarzinome in der Literatur häufig allgemein als Pankreaskarzinome bezeichnet [1, 2].

Nach derzeitigem Wissensstand entsteht das Pankreaskarzinom aus prämaligen Dysplasien, den sogenannten intraepithelialen (PanIN) und seltener den muzinös-zystischen (MCN) oder intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) des Pankreas [3, 4]. Der Progression von Dysplasie zum Adenokarzinom liegt die Akkumulation einer Vielzahl genetischer Abweichungen zugrunde [5, 6]. Trotz intensiver Forschung ist die komplexe Tumorbilogie des Pankreaskarzinoms bislang nicht vollständig charakterisiert [6].

Epidemiologische Studien konnten einige exogene Risikofaktoren, welche die Entstehung des Pankreaskarzinoms begünstigen, identifizieren. Eindeutig belegt ist, dass regelmäßiger Tabakkonsum das Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln sogar verdoppelt [7-11]. Weitere häufig aufgeführte Risikofaktoren sind exzessiver Alkoholkonsum, schweres Übergewicht und chronische Pankreatitis [12-15]. Da ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko in verschiedenen hereditären Syndromen, wie zum Beispiel dem Peutz-Jeghers- und dem Lynch-Syndrom beobachtet wurde, wird zudem von einer familiären Prädisposition ausgegangen [16-19].

## I.1.2 Epidemiologie

Obwohl seine Inzidenz im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen, wie zum Beispiel Lungen-, Brust-, Prostata- und Kolonkarzinomen, relativ gering ist, gilt das Pankreaskarzinom aufgrund seiner hohen Letalität weltweit als siebthäufigste Krebstodesursache [20]. So wurden 2018 weltweit 459.000 neue Fälle und 432.000 – also fast genauso viele – Sterbefälle registriert [20]. Die höchste Inzidenz des Pankreaskarzinoms liegt derzeit in Europa und Nordamerika. In Deutschland stellt das Pankreaskarzinom sogar die vierthäufigste tumorbedingten Todesursache dar [20, 21]. Laut Zahlen des Robert Koch-Institutes, erkrankten in Deutschland im Jahr 2016 etwa 18.400 Menschen an einem Pankreaskarzinom, wobei Männer und Frauen in etwa gleich häufig betroffen waren [21]. Die meisten Betroffenen erkrankten in einem höheren Lebensalter [21]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt unter Männern bei 72 Jahren und unter Frauen bei 75 Jahren [21]. Unter anderem bedingt durch den demographischen Wandel mit Alterung der Bevölkerung, nehmen die Zahlen an Neuerkrankungen und Sterbefällen in Deutschland seit Anfang der 1970er Jahre kontinuierlich zu [21, 22]. So wird prognostisch angenommen, dass das Pankreaskarzinom bis 2030 die zweithäufigste Krebstodesursache der entwickelten Welt werden könnte [23]. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist ausgesprochen gering und liegt in Deutschland für beide Geschlechter bei etwa 9 Prozent [21]. Die Prognose eines Pankreaskarzinoms ist vor allem dann infaust, wenn sich der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befindet. In diesem Fall erreichen Patienten lediglich ein maximales medianes Überleben von 12 bzw. 6 Monaten [24]. Trotz des hohen Standards der heutigen diagnostischen Möglichkeiten, erfolgt die Diagnosestellung aufgrund des in der Regel lang asymptomatisch bleibenden Krankheitsverlaufes häufig erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium [24]. Weitere Ursachen für diese ungünstige Prognose bilden die komplexe Tumorbilologie sowie die ausgeprägte Therapieresistenz des Pankreaskarzinoms [6, 25].

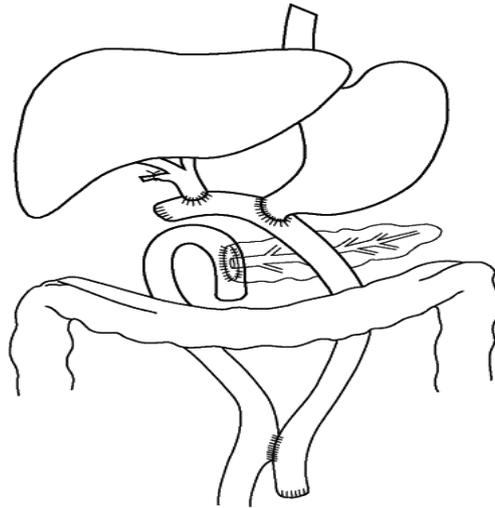
### I.1.3 Diagnostik und Staging des Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom weist nur wenige, unspezifische Frühsymptome auf [2, 26]. Dazu zählen unter anderem Appetitlosigkeit, eine allgemeine Schwäche und Oberbauch- oder Rückenschmerzen [2, 26]. Geht der Tumor vom Pankreaskopf aus, kommt es primär häufig zu einem (schmerzlosen) Ikterus durch Kompression des distalen Gallengangsystems [2, 26]. Auch ein neu aufgetretener Diabetes mellitus kann auf das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms hinweisen [27, 28]. Um eine Frühdetektion zu ermöglichen, beschäftigt sich die Forschung seit vielen Jahren mit der Identifikation zuverlässiger Biomarker [29-31]. Bislang bewährte sich einzig das Protein Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) als Tumormarker, welcher sich jedoch nicht als diagnostischer *Screening*-Parameter in der allgemeinen Bevölkerung eignet, sondern ausschließlich als Verlaufsparemeter zur Beurteilung des Therapieerfolges und zur Detektion von Tumorrezidiven bei individuellen Patienten fungiert [32-34]. Im Rahmen des leitliniengerechten *Staging* eines Pankreaskarzinoms wird unter anderem ein bildgebendes Verfahren zur Bestimmung des Tumorstadiums und zur Prüfung der Resektabilität durchgeführt. Die Bildgebung ist hierbei nicht nur grundlegend für eine stadiengerechte Therapieplanung, sondern auch für die konkrete Operationsplanung [26, 35]. Als bildgebendes Verfahren eignet sich besonders die Multidetektor-Computertomographie (CT) sowohl zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung als auch zur Identifizierung einer eventuellen Fernmetastasierung [26]. Ergänzend kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP), zum Beispiel zur Differenzierung von hepatischen Läsionen oder Beurteilung des Gallengangs- oder Pankreasgangsystems, sinnvoll sein [35, 36]. Ferner ist die Durchführung einer Positronen-Emissions-Tomographie in Kombination mit einer CT (PET-CT) möglich. Diese Modalität hat eine hohe Sensitivität Fernmetastasen zu lokalisieren, die bei sonstiger Bildgebung übersehen werden könnten [35, 37, 38]. Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) mit Endosonographie wird nicht nur zum lokalen *Staging*, insbesondere von kleineren Tumoren verwendet, sondern ermöglicht zudem interventionelle Maßnahmen. So kann sowohl eine Feinnadelbiopsie zur Histologiegewinnung für die Diagnosestellung oder die Planung einer adäquaten Chemotherapie durchgeführt werden als auch eine Stentplatzierung bei mechanischer Cholestase, die zu einer Cholangitis führen kann [26, 35]. Die verbesserte Technik der bildgebenden und endoskopischen Verfahren haben den Einsatz der explorativen Chirurgie im Rahmen des *Staging* stark reduziert, weshalb eine *Staging*-Laparoskopie nur bei dem bildmorphologischen Verdacht einer Peritonealkarzinose indiziert ist [26, 35].

## I.1.4 Therapie des Pankreaskarzinoms

Wenn eine Pankreaskarzinomresektion im Gesunden (R0) gelingt, wird eine deutlich günstigere Prognose erzielt. So wurde bereits 2004 über 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 20 Prozent nach kurativer Resektion berichtet [39, 40]. Im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung entspricht dies in etwa einer Verdopplung [21]. Eine kurative Resektion wird daher, falls möglich, seit vielen Jahren leitliniengemäß als Standard empfohlen [41, 42].

Die Wahl des Eingriffes erfolgt in Abhängigkeit der Tumorlokalisation und der Resektabilität. Für ein Pankreaskopfkarzinom ist bei gegebener Resektabilität die sog. Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple, häufig auch als Whipple'sche Operation bezeichnet, der Goldstandard [26, 43]. Seit der initialen Beschreibung des Eingriffes in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, wurde dieser technisch optimiert, wodurch sich die Mortalitäts- und Morbiditätsraten deutlich reduzierten und eine wesentliche Verbesserung der Langzeitergebnisse erzielt werden konnte [44]. Die Whipple'sche Operation umfasst eine Resektion des Pankreaskopfes und des Duodenums unter Mitnahme des distalen Magens, des extrahepatischen Gallengangsystems einschließlich der Gallenblase und der regionalen Lymphknoten [45]. Auch verschiedene Abwandlungen der Whipple'schen Operation konnten sich etablieren. Um tumorfreie Resektionsränder erreichen zu können, umfassen diese z.B. die zusätzliche Resektion des Pankreaskorpus oder die Erweiterung zur totalen Pankreatektomie [43-45]. In Abhängigkeit der Tumorausbreitung, kann oft auf eine distale Magenresektion verzichtet werden. Diese sog. pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD) nach Traverso-Longmire hat aus onkologischer Sicht keinerlei Nachteile. Beabsichtigte funktionelle Vorteile, wie ein verringertes Risiko auf Magenentleerungsstörungen, konnten in randomisierten Studien jedoch nicht belegt werden [46, 47]. Zur Kontinuitätswiederherstellung können diverse Verfahren angewendet werden [48, 49]. Dünndarmschlingen werden zur Anastomosierung mit dem abgesetzten Gallengang, dem Pankreasstumpf und dem Restmagen bzw. Restduodenum in den Oberbauch verlagert [45, 49]. Weit verbreitet ist die Mehrschlingenrekonstruktion, bei der zum Beispiel separate Darmschlingen einerseits die Galle und andererseits die Pankreassäfte, als sog. „isolierte Schlinge“, auffangen und distal in einer Fußpunktanastomose zusammenführen [44, 50, 51]. Die Trennung der Verdauungsenzyme soll die Reizung der Pankreasanastomose verringern, um daraus resultierende Insuffizienzen und Pankreasfisteln zu vermeiden. Studien konnten diesen Effekt nicht belegen, dennoch scheint eine eventuelle Revisionsoperation nach dieser Methode technisch einfacher [50, 51]. Bei einem Karzinom des Pankreasschwanzes oder -korpus ist eine Pankreaslinksresektion mit Lymphadenektomie indiziert [26, 43]. Die Milz wird aufgrund der anatomischen Lage der pankreasschwanzdrainierenden Lymphknoten im Hilus in der Regel mitreseziert [26, 47, 53].



**Abb. 1: Die isolierte Schlingentechnik:** Bei dieser Mehrschlingentechnik wird zur Kontinuitätswiederherstellung nach Whipple'scher Operation eine separate Darmschlinge zum Ableiten der Pankreassekrete verwendet, um die Reizung der Pankreasanastomose durch die Galle zu verringern [52].

Wichtig zu betonen ist die Tatsache, dass eine günstigere Prognose nach radikalen Pankreaskarzinomresektionen nur unter multimodalen Therapieprotokollen erzielt wird [39, 40]. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs, auch nach erfolgreicher R0-Resektion in einem frühen Tumorstadium, wird standardmäßig eine adjuvante Chemotherapie empfohlen [41, 42]. Viele Jahre lang galt eine sechsmonatige Nachbehandlung mit Gemcitabin als Monotherapie oder alternativ mit 5-Fluorouracil als Goldstandard [41, 54]. Nach günstigen Langzeitergebnissen einer großen randomisierten Phase III-Studie, der sogenannten ESPAC-4-Studie, hatte sich die Kombination von Gemcitabin mit Capecitabine vor einigen Jahren als Therapie der Wahl durchgesetzt [41, 54, 55]. Basierend auf dem im Rahmen der PRODIGE/Accord-24-Studie nachgewiesenem tumorspezifischen Überlebensvorteil wird mittlerweile das modifizierte FOLFIRINOX-Schema als bevorzugte adjuvante Behandlung bei unter 80-jährigen Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand angewendet [42, 56].

Liegt eine palliative Situation vor, dienen chirurgische Interventionen lediglich der Prävention oder Therapie von Komplikationen. Beispiele hierfür sind tumorbedingte Gallenwegsobstruktionen oder Duodenalstenosen [42]. Zur Behandlung einer solchen Gallengangsstenose kann eine biliodigestive Anastomose hergestellt werden, durch die sich die Galle direkt in den Dünndarm entleeren kann. Bei einer Duodenalstenose kann das eingengte Duodenum mittels Gastroenterostomie überbrückt werden [26, 43]. Auch sind endoskopische Stenteinlagen bei solchen Stenosen manchmal möglich [26]. Sollte eine vollständige Tumorresektion nicht durchführbar sein, kommt eine kurativ-intendierte chirurgische Therapie nicht in Frage, da es hierzu keine Evidenz gibt [57]. In der Palliativbehandlung wird vor allem eine palliative Chemotherapie eingesetzt, manchmal eine Radiochemotherapie [42].

## I.2 Fortschritte in der operativen Therapie des Pankreaskarzinoms

Die wesentlich bessere Prognose nach kurativer Therapie, verdeutlicht die Relevanz einer operativen Behandlung des Pankreaskarzinoms [21, 39, 40]. Aufgrund des häufig asymptomatischen Verlaufes erfolgt die Diagnosestellung in den meisten Fällen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, sodass eine kurative Resektion lediglich für 15 bis 20 Prozent der Patienten in Frage kommt [58]. In den letzten Jahrzehnten wurden adäquate Früherkennungsmethoden erforscht, um die Anzahl der Diagnosestellungen in einem resektablen Tumorstadium zu erhöhen [29-32]. Zuverlässige Methoden etablierten sich *bis dato* allerdings nicht, weshalb bislang keine allgemeine Verschiebung des Diagnosezeitpunktes zu verzeichnen ist [32]. Dahingegen konnten wesentliche Verbesserungen in der operativen Therapie erzielt werden. Der folgende Abschnitt gibt eine Übersicht über die in den letzten Jahrzehnten realisierten Fortschritte der chirurgischen Behandlung des Pankreaskarzinoms.

### I.2.1 Verbesserungen im perioperativen Management

Die Pankreaskarzinomresektion ist ein anspruchsvolles Verfahren mit möglichen schwerwiegenden Komplikationen und hohen Komplikationsraten. In den vergangenen Jahrzehnten konnte allerdings eine Optimierung des perioperativen Managements erreicht werden, was zu einer erheblichen Verbesserung der postoperativen Ergebnisse führte [59-61]. Während die Mortalitätsrate nach Pankreaskarzinomresektion in den 1970er Jahren noch bei etwa 30 Prozent lag, konnte diese auf wenige Prozent reduziert werden [59, 61]. Der heutige Standard des perioperativen Managements geht zudem mit einer geringeren Anzahl schwerwiegender Komplikationen einher, was sowohl die Operations- und Verweildauer, als auch die Anzahl der Revisionsoperationen reduzierte [59, 61]. Nicht nur die Erfahrung und technische Fähigkeit des Operateurs ist ausschlaggebend für das postoperative Ergebnis [59, 62, 63]. Auch eine adäquate anästhesiologische und intensivmedizinische Versorgung sowie die Verfügbarkeit von interventionell-radiologischen und endoskopischen Leistungen, ist grundlegend für eine optimale Patientenversorgung [59, 64, 65]. Einer der Kernaspekte des stark verbesserten Managements ist die Zentralisierung der Pankreaschirurgie in sog. *high-volume*-Zentren gewesen. Diese behandeln große Fallzahlen und zeichnen sich durch eine multidisziplinäre Expertise aus [62, 63, 65]. Das verbesserte Management führte dazu, dass auch ältere Patienten die Möglichkeit haben, sich einer operativen Therapie zu unterziehen. Zahlreiche Studien belegten, dass heutzutage auch in einem höheren Lebensalter ein akzeptables postoperatives *Outcome* erzielt werden kann [66-68]. Die höhere Mortalität und Morbidität bei Patienten über 70 Jahren werden nicht auf das

chronologische Lebensalter, sondern auf bestehende Komorbiditäten zurückgeführt [67, 69]. Hinsichtlich der steigenden Fallzahlen bei demographischer Alterung und einem mittleren Erkrankungsalter von über 70 Jahren, ist dies eine fundamentale Erkenntnis [21, 41, 42].

## I.2.2 Erweiterung der Resektionsgrenzen

In der onkologischen Chirurgie versteht man unter Resektabilität die technische Möglichkeit einer vollständigen Tumorresektion. Der Begriff impliziert jedoch auch, dass diese Resektion mit akzeptabler Morbidität und Mortalität einhergeht [35]. Die Grenzen der Resektabilität eines Pankreaskarzinoms haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich erweitert. So ist bei Pankreaskarzinomen mit Tumorinfiltration der angrenzenden Organe – zum Beispiel Kolon, Magen, Nieren oder Nebenniere – die *en bloc*-Resektion unter Mitnahme oder Teilentfernung dieser Nachbarorgane sicher durchführbar geworden. Zwar besteht bei diesen größeren Eingriffen ein erhöhtes perioperatives Morbiditätsrisiko, die Mortalität sowie das onkologische *Outcome* bei R0-Resektion sind jedoch vergleichbar mit den Ergebnissen von Standardresektionen [70-72]. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse konnte sich die *en bloc*-Resektion als Standard durchsetzen [41, 42].

Durch die enge Lagebeziehung von großen arteriellen und venösen Oberbauchgefäßen zum Pankreas, sind diese bei Pankreaskarzinomen häufig am Tumor adhärent oder tumorinfiltriert. Konkret können hier die venöse mesenterikoportale Achse (MPA), die *A. mesenterica superior* (AMS), die *A. hepatica communis* oder der *Truncus coeliacus* betroffen sein [73]. Historisch gesehen stellte die Infiltration dieser Gefäße eine absolute Kontraindikation für eine Resektion im Gesunden dar, sodass ausschließlich eine palliativ intendierte Behandlung durchgeführt werden konnte [74]. Während sich die arterielle Resektion im Rahmen der Pankreaskarzinomresektion im Allgemeinen bisher weder als sicher noch als sinnvoll bewiesen hat, konnte sich die venöse Resektion etablieren [58, 73, 75]. Aufgrund der technischen Durchführbarkeit sowie den guten perioperativen und Langzeitergebnissen, wird eine Tumorinfiltration der venösen MPA heute nicht mehr als Ausschlusskriterium für eine Tumorresektion gewertet [41, 42, 58]. Daraus resultierend konnten sich im Rahmen der Therapieplanung neue Aspekte zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumorresektion im Bereich der Gefäße etablieren [54, 76, 77]. Konkret wird im Rahmen der Diagnostik das Ausmaß der Gefäßbeteiligung anhand der präoperativen Bildgebung eingeschätzt und wird zudem zwischen einem arteriellen und einem portalvenösen Lagebezug unterschieden. Diese Schätzung beruht auf der Annahme, dass das betroffene Gefäß bei einem Tumorkontakt von über 180 Grad in aller Regel infiltriert ist.

Diese Klassifikationen dienen zudem der Identifizierung jener Gruppen, die von einer neoadjuvanten Therapie profitieren. Trotz der Anwendung unterschiedlicher Definitionen werden in der Regel Pankreaskarzinome mit venöser Gefäßbeteiligung und Tumore mit arteriellem Gefäßkontakt als *borderline* oder grenzwertig resektabel eingestuft [42, 54, 76, 77]. Zwar geht man hierbei von einer Resektabilität, ggf. mittels venöser Gefäßresektion aus, gleichzeitig besteht jedoch ein erhöhtes Risiko einer R1-Situation sowie eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Tumoren ohne Gefäßkontakt [42, 54, 76, 77]. Eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie kann hier eine Tumorverkleinerung und ggf. eine Rückstufung des Tumorstadiums bewirken, wodurch mehr R0-Resektionen sowie eine bessere Prognose ermöglicht werden können [42, 54]. In den letzten Jahren wurden neben den anatomischen Kriterien auch negative prognostische Faktoren wie ein reduzierter Allgemeinzustand und ein stark erhöhter Tumormarkerspiegel in die Definition der *borderline* resektablen Tumore integriert [42].

### I.2.3 Grenzen der operativen Therapie

Die Möglichkeit eine Pankreaskarzinomresektion durchzuführen, wird durch verschiedene Bedingungen limitiert. Einen entscheidenden Aspekt stellt hierbei die Operabilität dar. Um einen solch großen viszeralchirurgischen Eingriff vornehmen zu können, muss sich der Patient in einem adäquaten Allgemeinzustand befinden. Komorbiditäten können, anders als das chronologische Lebensalter, eine absolute Kontraindikation darstellen [41, 42]. Eine präoperative interdisziplinäre Beurteilung der Gesamtkonstellation sollte daher grundsätzlich durchgeführt werden [41]. Ein weiterer limitierender Faktor ist die Resektabilität. Ein lokal irresektabler Status liegt dann vor, wenn eine *in toto* Tumorresektion entweder technisch unmöglich oder mit zu vielen Risiken verbunden ist [54]. So werden aufgrund der hohen Mortalitäts- und Komplikationsraten in Verbindung mit arteriellen Resektionen, Pankreaskarzinome mit Infiltration der großen Oberbauchartern als irresektabel eingestuft [73]. Zudem ist zwar eine vollständige Resektion in bestimmten Fällen sicher technisch durchführbar, aufgrund der fehlenden Prognoseverbesserung jedoch nicht fundiert. Ein Beispiel hierfür stellt die Metastasenresektion dar. Obwohl vereinzelte Peritonealmetastasen oft mit minimalem Aufwand und großer Sicherheit im Rahmen der Resektion des Primärtumors entfernt werden könnten, wird dieses Vorgehen wegen des fehlenden Überlebensvorteils beim Pankreaskarzinom nicht empfohlen [41, 42]. Auch der Vorteil einer ausgedehnten Lymphknotenresektion, z.B. paraaortal, konnte in großen randomisierten Studien nicht belegt werden [78-80]. Auch arterielle Resektionen überzeugen bislang nicht in ihren Langzeitergebnissen [73].

## I.3 Erweiterte Pankreaskarzinomchirurgie mit Venenresektion

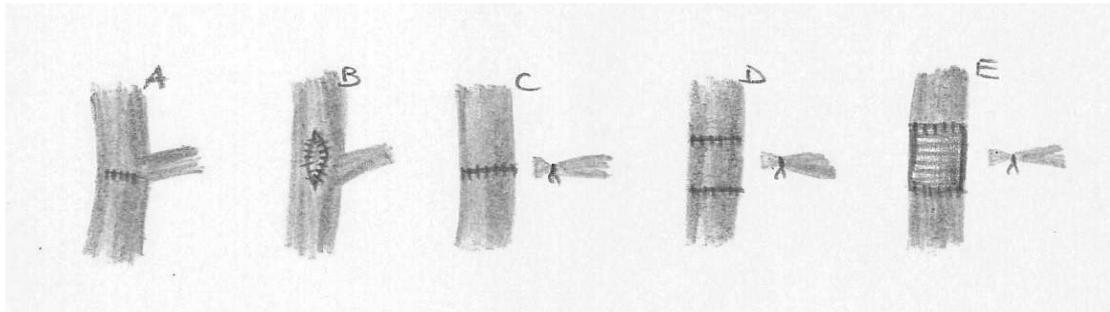
Große Fortschritte der operativen Therapie konnten bei Pankreaskarzinomen mit venöser Gefäßbeteiligung erzielt werden [58]. In diesem Abschnitt folgt eine kurze Übersicht der relevanten anatomischen Gegebenheiten und chirurgischen Techniken, sowie eine Zusammenfassung der bisherigen Datenlage des funktionellen und onkologischen *Outcome* dieser Eingriffe.

### I.3.1 Anatomie und chirurgische Rekonstruktionstechniken

Die großen Oberbauchgefäße haben eine enge Lagebeziehung zum Pankreas, weshalb bei Pankreaskarzinomen häufig eine venöse und eine arterielle Gefäßbeteiligung vorliegt. Das betreffende venöse System bildet sich durch die langstreckig entlang des dorsalen Pankreasrandes verlaufende Milzvene und die obere Mesenterialvene (VMS), welche sich als Pfortader zusammenfügen [81, 82]. Dieser Zusammenfluss wird oft als Konfluenz bezeichnet. Die Pfortader steht auf dieser Ebene weiterhin in Kontakt mit dem Organ [81]. Die untere Mesenterialvene (VMI) drainiert in der Regel in die Milzvene, als anatomische Variante jedoch auch oft in die Konfluenz oder in die VMS [82, 83]. Zusammenfassend wird dieses venöse System als mesenterikoportale Achse bezeichnet. Die MPA trennt sich lediglich durch eine feine Fettschicht vom Pankreas [35, 84].

Ist der Tumor auf den Pankreas begrenzt oder hat sich dieser nicht weiter als bis zur Fettschicht zwischen Organ und Gefäßen ausgebreitet, ist eine radikale Abpräparation des Pankreas von der MPA möglich [35, 84]. Häufig kommt es hierbei zu iatrogenen Gefäßverletzungen, sodass eine Übernähtung erforderlich wird. Sollte das venöse System betroffen sein, ist eine komplette Tumorsektion im Bereich des Gefäßes je nach Tumorklage und -ausbreitung mittels verschiedener Techniken möglich (siehe Abb. 2). Wenn eine komplette Tumorentfernung durch Keilresektion der Vene mit Erhalt von etwa drei Viertel der Zirkumferenz gelingt, reicht eine Übernähtung des Defektes aus [85, 86]. Größere Defekte erfordern eine Deckung mittels *Patch*, um eine relevante Gefäßeinengung zu vermeiden. Konkret wird hierzu eine autologe Vene, Rinderperikard oder ein künstliches Material eingenäht [85-87]. Bei kurzstreckiger Segmentresektion, gelingt eine Rekonstruktion mittels direkter End-zu-End-Anastomosierung der Venenabschnitte. Wenn die Resektion auf Niveau der Konfluenz erfolgt, kann hierbei die Milzvene ligiert werden [88]. Für die Kontinuitätswiederherstellung nach langstreckiger Segmentresektion, wird ein Interponat benötigt [87]. Als Interponat kann eine autologe Vene, zum Beispiel eine Nierenvene, eine *V. saphena* oder *jugularis* verwendet werden [85, 87, 89].

Alternativ kann eine künstliche Prothese, zum Beispiel aus Polytetrafluoroethylen (PTFE) eingenäht werden [85, 89, 90]. Während der Anastomosierung, sowohl bei primärer End-zu-End-Anastomose als auch bei Interposition, wird die mesenterikoportale Achse abgeklemmt. Da die venöse Stauung im Mesenterialsystem rasch zu Darmwandödemen führen kann, die die Wahrscheinlichkeit einer Nahtinsuffizienz der Darmanastomosen erhöhen, sollte die Dauer der Abklemmung so kurz wie möglich gehalten werden [91, 92].



**Abb. 2: Rekonstruktionstechniken der mesenterikoportalen Achse nach Abpräparation des Pankreas:** Die Abbildung stellt verschiedene Rekonstruktionstechniken im Falle einer Gefäßbeteiligung nach Abpräparation des Pankreas vom venösen System dar: Die Übernähtung (A) und Patch-Venoplastie (B) nach Keilresektion, die End-zu-End-Anastomosierung (C) und die Interposition mittels Venengraft (D) oder künstlicher Prothese (E) nach Segmentresektion.

### I.3.2 Funktionelles Outcome

Die Pankreaskarzinomchirurgie ist eine anspruchsvolle Disziplin, die mit schwerwiegenden Komplikationen und entsprechend hohen Komplikationsraten verbunden sein kann. Eine zusätzliche Venenrekonstruktion bei Beteiligung der MPA erhöht dabei den Schwierigkeitsgrad des Eingriffs. Die möglichen Komplikationen einer solchen Operation entsprechen denen einer konventionellen Pankreaskarzinomresektion. Konkret zählen hierzu Pankreasfisteln, Blutungen, abdominelle Infektionen, Septitiden und Magenentleerungsstörungen [58, 93]. Bei Pankreasfisteln kommt es zu einer Leckage von Pankreassekret in den freien Bauchraum. Diese können durch iatrogene Verletzung im Rahmen der Operation oder durch Nahtinsuffizienz der Pankreasanastomose verursacht werden. Pankreasfisteln lassen sich in verschiedene Schweregrade unterteilen. Sie können sowohl spontan sistieren als auch durch Gefäßarrosion zu lebensbedrohlichen Blutungen führen [94, 95]. Zahlreiche Studien konnten keine signifikante Differenz der Morbiditäts- und Mortalitätsraten im Vergleich von erweiterten Eingriffen mit Venenresektion zu klassischen Pankreaskarzinomresektionen nachweisen. Basierend darauf werden diese erweiterten Eingriffe als sicher erachtet [58, 96].

Aufgrund der zunehmenden Anzahl erweiterter Pankreaskarzinomresektionen, verlangen spezifische Komplikationen, die mit der Gefäßrekonstruktion hereingehen, besondere Aufmerksamkeit [85]. Postoperativ kann es zu Thrombosen, Stenosen und seltener zu Pseudoaneurysmen oder Blutungen im Bereich der rekonstruierten Vene kommen [85]. Mutmaßlich wegen des häufig asymptomatischen Verlaufes wird in der Literatur kaum über Stenosen und dessen Folgen berichtet [92, 96]. Postoperative Thrombosen können allerdings durch venösen Rückstau gelegentlich zu einer venösen Kongestion mit eventuell konsekutiver Darmischämie führen [58, 97]. Die genauen Mechanismen einer Thrombosierung der rekonstruierten Vene im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie sind größtenteils unbekannt und mögliche Risikofaktoren werden kontrovers diskutiert [74]. Bezüglich der Prävention und Therapie solcher Stenosen und Thrombosen liegt insgesamt nur eine äußerst spärliche Datenlage vor [74, 97].

### I.3.3 Onkologisches Outcome

Kernaspekt der Indikationsstellung einer erweiterten Pankreaskarzinomresektion mit Gefäßrekonstruktion ist die Frage der onkologischen Konsequenz. Grundlegend gilt es hierbei zu klären, ob die operative Therapie mit Venenresektion das tumorfreie und das Gesamtüberleben begünstigt. Trotz kontroverser Diskussionen sind bereits ausschlaggebende Studien mit günstigen Langzeitergebnissen veröffentlicht worden.

Einerseits wurden mögliche Überlebensvorteile gegenüber Palliativbehandlungen überprüft. Da die meisten Studien nicht randomisiert sind, begründen sich positive Ergebnisse nach kurativer Chirurgie eventuell durch eine Selektionsbias der Therapiewahl [98]. Ein kurativer Eingriff sollte nämlich lediglich bei einem prognostisch günstigeren Tumorstatus ohne Fernmetastasierung oder arterieller Invasion durchgeführt werden [98]. Die wenig vorhandenen prospektiv-randomisierten Studien konnten allerdings einen erheblichen Überlebensvorteil nach radikalen Eingriffen mit Gefäßresektion gegenüber einer Palliativbehandlung belegen [99, 100]. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug dabei 10 bis 18 Prozent nach kurativer Pankreaskarzinomresektion mit Venenresektion gegenüber 0 Prozent im palliativen Setting [99, 100]. Andererseits wurde in zahlreichen Studien das *Outcome* von Pankreaskarzinomresektionen mit Venenresektion mit den Ergebnissen von Standardresektionen verglichen. Sehr ermutigend sind die Befunde vieler dieser Studien, darunter eine Metaanalyse, die gleiche Überlebensdaten für beide Verfahren zeigen [58]. Andere Metaanalysen belegten hingegen ein kürzeres Überleben nach Eingriffen mit Venenresektion [101].

Über mögliche Faktoren, die eine schlechtere Prognose begünstigen, gibt es keinen Konsensus. Allerdings ist bekannt, dass im Rahmen von kurativ intendierten Eingriffen bei Venenbeteiligung häufiger unvollständige Resektionen durchgeführt werden als bei Standardoperationen [101-103]. Hierbei bleibt unklar, welche Auswirkung dies auf das onkologische *Outcome* hat. Auch die Bedeutung der Venenbeteiligung wird kontrovers diskutiert. Viele Autoren gehen nicht von einem negativen Einfluss einer Veneninfiltration aus, solange eine vollständige Resektion erreicht werden kann. Stattdessen gehen sie bei einer venösen Gefäßbeteiligung von einer ungünstigen Tumorlage mit lokaler, *per continuitatem* Ausbreitung in die Vene und nicht von einer aggressiveren Tumorbiologie aus [104, 105].

Das tumorfreie Überleben wird in der Fachliteratur deutlich weniger als das Gesamtüberleben thematisiert. Weitgehend gelten Risikofaktoren und Vorteile für das Gesamtüberleben hier auch für das tumorfreie Überleben [75, 102].

## I.4 Ziele der Arbeit

Aufgrund der deutlich besseren Prognose nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms, wird seit vielen Jahren eine Erweiterung der Resektionsgrenzen angestrebt. Große Fortschritte wurden durch die erweiterte Pankreaskarzinomchirurgie mit Resektion und Rekonstruktion der venösen MPA erreicht. Auf Basis der aktueller Datenlage gelten diese Eingriffe bei Verdacht einer venösen Gefäßbeteiligung als sicher durchführbar. Als Referenz zählen hier die Mortalitäts- und Morbiditätsraten der etablierten Standardoperation. Auch aus onkologischer Sicht scheint dieses Vorgehen einen deutlichen Vorteil zu bieten.

Obwohl diese erweiterten Eingriffe in den letzten Jahren immer häufiger durchgeführt wurden und daher die entsprechenden Komplikationen der Gefäßrekonstruktion ein wichtiges Thema geworden sind, ist die Datenlage hierzu spärlich. Die Mechanismen eines Gefäßverschlusses sind in diesem Setting größtenteils unbekannt und bislang gibt es weder Leitlinien zur Prävention noch zum Management von Gefäßkomplikationen. Weiterhin ist unklar welche prognostische Bedeutung die venöse Gefäßbeteiligung hat und in welchem Maße die höhere Rate an unvollständigen Tumorresektionen das *Outcome* beeinflusst.

In der vorliegenden Arbeit wurden das funktionelle und onkologische *Outcome* erweiterter Pankreaseingriffe mit venöser Gefäßresektion untersucht. Dies gelang anhand retrospektiv gesammelter und statistisch verarbeiteter Daten von Patienten, welche sich einer Pankreaskarzinomresektion mit Venenrekonstruktion unterzogen. Ergänzend hierzu wurde eine ausführliche Recherche der vorhandenen Fachliteratur durchgeführt.

Konkret wurden:

- die Morbidität und die Mortalität, mit besonderem Fokus auf spezifische Komplikationen der Gefäßrekonstruktion analysiert.
- die Relevanz und Bedeutung dieser Ereignisse untersucht, Mechanismen und Risikofaktoren erforscht und Möglichkeiten zur Prävention und Therapie exploriert.
- das tumorfreie und das Gesamtüberleben berechnet und mögliche Zusammenhänge sowie Risikofaktoren ermittelt.
- mögliche Einflüsse der Veneninfiltration und der R1-Resektion auf das onkologische *Outcome* kritisch beurteilt.

## II. PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN

### II.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich in der Zeit von September 2003 bis Februar 2018 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf einer kurativen Resektion eines Adenokarzinoms des Pankreas mit Rekonstruktion der MPA unterzogen. Patienten mit anderen Tumorentitäten, wie Cholangiokarzinomen oder neuroendokrinen Tumoren wurden zur Vermeidung von *Bias* aufgrund unterschiedlicher Prognosen nicht in die Studie einbezogen.

### II.2 Ethikvotum

Nach ethischer und rechtlicher Beratung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität wurde dieser Studie ein positives Votum anerkannt und dem Aktenzeichen 5290 zugeteilt.

### II.3 Datenerhebung

Demographische und tumorcharakteristische Daten sowie Daten bzgl. des Eingriffs und des postoperativen Verlaufes wurden ermittelt. Konkret wurden die Morbidität und die Mortalität unter Einbeziehung poststationärer Ereignisse untersucht. Die Durchgängigkeit der rekonstruierten MPA wurde anhand von duplex-sonographischen, computertomographischen oder intraoperativ-klinischen Befunden ermittelt. Auch hier wurden poststationäre Ereignisse und Befunde (zum Beispiel von bildgebenden Verfahren im Rahmen der onkologischen Nachsorge) in die Studie mit einbezogen. Die histologische Einteilung der Pankreaskarzinome erfolgte nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer* (siehe Anhang), wobei die Nomenklatur des Tumorstadiums nach dem „*Cancer Staging Manual*“ der gleichen Expertengruppe angewendet wurde [106, 107]. Postoperative Pankreasfisteln wurden definiert und eingeteilt nach dem System des *International Study Group of Pancreatic Fistula* und Sepsisdiagnosen wurden nach Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft gestellt (siehe Anhang) [94, 95, 108].

## II.4 Datenverarbeitung und statistische Analyse

Patientendaten wurden retrospektiv ausgewertet und statistische Analysen mittels SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Durch den Exact Test nach Fisher (für nominalskalierte Parameter) und den Mann-Whitney-U-Test (für Alter als nicht-normalverteilter intervallskaliertes Parameter) wurden mögliche Risikofaktoren eines Gefäßverschlusses und Effekte einer postoperativen effektiven Antikoagulation untersucht. Das Gesamtüberleben sowie das tumorfreie Überleben (mit dem Operationsdatum als Ausgangspunkt) wurden anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven analysiert. Mittels Log-rank Test und Cox-Regression wurden univariate bzw. multivariate Analysen durchgeführt, um mögliche prädiktive Parameter zu identifizieren. Als Signifikanzniveau wurde ein Wert von  $p \leq 0,05$  festgelegt.

### III. ERGEBNISSE

#### III.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Die Studie umfasst 144 Patienten, davon 81 Männer (56,3 Prozent) und 63 Frauen (43,8 Prozent). Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt des Eingriffs betrug 69 Jahre bei einer Spannweite von 34 bis 90 Jahren und einem Standardfehler (SE) von 0,88. In den meisten Fällen lag ein Pankreaskopfkarcinom in einem bereits fortgeschrittenen Stadium vor. In 43,1 Prozent der Fälle konnte eine Tumordinfiltration der MPA histologisch nachgewiesen werden. In fünf Fällen handelte es sich um die Resektion eines Pankreaskarzinomrezidivs. Leitliniengemäß ist eine kurative Resektion bei Fernmetastasierung nicht indiziert [24]. Jedoch wurden in 13 Fällen, aufgrund des ausgeprägten Therapiewunsches des Patienten bei wenig Komorbiditäten, entweder vereinzelte Peritonealmetastasen oder gut resektabile, einzelne Leberherde mitreseziert. Weitere Details werden in Tabelle 1 aufgelistet.

	n	gesamt	%
<b>Histologie:</b>			
lokale Infiltration (T-Status):		144	
- pT1	1		0,7
- pT2	6		4,2
- pT3	129		90,8
- pT4	6		4,2
Lymphknotenbefall (N-Status):		144	
- pN0	25		17,6
- pN1	117		82,4
vaskuläre Invasion (V-Status):		144	
- V0	36		31,6
- V+	78		68,4
Perineuralinvasion (Pn-Status):		144	
- Pn0	104		85,2
- Pn+	18		14,8
lymphatische Invasion (L-Status):		144	
- L0	68		58,6
- L+	48		41,4
Differenzierungsgrad:		144	
- G1	0		0,0
- G2	71		53,4
- G3	62		46,6
Infiltration mesenterikoportale Achse:		144	
- keine Infiltration	66		56,9
- Infiltration	50		43,1

<b>Tumorlokalisation Pankreas:</b>		144	
- Kopf	127		88,2
- Korpus	9		6,3
- gesamter Pankreas	8		5,6
<b>synchrone Metastasierung:</b>	13	144	9,0
- hepatische Metastasen	10		76,9
- peritoneale Metastasen	3		23,1
<b>Rezidiv als Indikation für Chirurgie</b>	5	144	3,5

Tabelle 1: **Tumorcharakteristika**

### III.2 Tumorresektion und Gefäßrekonstruktion

Eine Rekonstruktion der MPA wurde entweder bei der Vermutung einer Tumoradhäsion bzw. Infiltration (n=129) oder bei iatrogenen Verletzung durch Abpräparation des Pankreaskopfes (n=8) vorgenommen (siehe Tabelle 2). In 7 Fällen lag keine dokumentierte intraoperative Befundung vor. Im Falle einer Gefäßverletzung, sowie auch bei kleinen Keilresektionen, wurde eine einfache Übernähung durchgeführt. Sonstige Rekonstruktionen erfolgten mittels End-zu-End-Anastomosierung und war eine spannungsfreie Defektübernähung oder Anastomosierung nicht möglich, wurde ein Venen-*patch* bzw. ein Protheseninterponat aus PTFE eingenäht. Eine vollständige Tumorresektion konnte in 80,6 Prozent der Fälle erreicht werden. In 3,5 Prozent der Fälle lag ein Tumorrest im Bereich der MPA vor.

	n	gesamt	%
<b>Grund für Gefäßrekonstruktion:</b>		144	
- Verletzung	8		5,8
- Adhäsion	39		28,5
- klinische Vermutung Infiltration	90		65,7
<b>Art von Gefäßrekonstruktion:</b>		144	
- tangentielle Übernähung	38		26,4
- End-zu-End-Anastomose	91		63,2
- autologer Venenpatch	2		1,4
- künstliche Prothese	13		9,0
<b>Vollständigkeit der Tumorresektion:</b>		144	
- R0	116		80,6
- R1	28		19,4
<b>Lokalisation der R1-Situation:</b>		144	
- arterielle Gefäße	3		2,1
- venöse mesenterikoportale Achse	5		3,5
- peripankreatisches Gewebe	19		13,1
- Nachbarorgane	1		0,7

Tabelle 2: **Tumorresektion und Gefäßrekonstruktion**

### III.3 Gefäßinfiltration: klinischer Verdacht vs. histologische Sicherung

Wie Tabelle 2 veranschaulicht, wurde eine Rekonstruktion der mesenterikoportalen Achse in 65,7 Prozent der Fälle aufgrund des klinischen Verdachtes einer Tumordinfiltration vorgenommen. Nur in 52,8 Prozent der Fälle konnte der Verdacht einer venösen Gefäßinfiltration histologisch gesichert werden, wie in Tabelle 3 demonstriert wird.

		<b>Veneninfiltration histologisch</b>		
			nein	ja
<b>Veneninfiltration klinisch</b>	nein	n	4	2
		%	66,7	33,3
	adhärent	n	26	6
		%	81,3	18,8
	infiltriert	n	34	38
		%	47,2	<b>52,8</b>

*Tabelle 3: Klinischer Verdacht einer Veneninfiltration vs. histologische Sicherung*

## III.4 Funktionelles Outcome

### III.4.1 Mortalität

Insgesamt kam es zu 23 Sterbefällen (16,0 Prozent) aufgrund von postoperativ aufgetretenen Komplikationen. Als Ursachen eines frühen postoperativen Versterbens können Mehrorganversagen aufgrund kardiogener, septischer oder hämorrhagischer Schockzustände, sowie auch eine ausgeprägte Darmischämie mit Laktatazidose und eine Aspiration bei Hämatinerbrechen mit Asphyxie und konsekutivem Kreislaufstillstand aufgeführt werden (siehe Tabelle 4).

Hervorzuheben ist, dass dem Tod eines Patienten aufgrund einer pneumogenen Sepsis, ein komplizierter Verlauf mit spontaner Kolonperforation am 48. postoperativen Tag bei therapieresistenter Pfortaderthrombose im Bereich der künstlichen Prothese zugrunde lag. Die abdominelle Sepsis, die zum Tod führte, konnte auf eine rezidivierende Insuffizienz der Gastroenterostomie zurückgeführt werden. Im Falle der fatalen Darmischämie war eine Pfortaderthrombose, nach Einlage einer PTFE-Prothese, durch wiederholte sonographische Kontrollen und zweifacher operativer Exploration als Ursache auszuschließen, sodass der Mechanismus der Ischämie unklar bleibt. Blutungen, die zum Tode führten, identifizierten sich entweder als diffuse abdominelle Blutungen oder Arrosionsblutungen (der A. hepatica) bei Pankreasfisteln. Bei einer 70-jährigen polytoxikomanen Patientin, die am 8. postoperativen Tag nach einem bislang unkomplizierten Verlauf leblos im Bett aufgefunden wurde, blieb die Todesursache unklar. Kardiale oder sonstige Vorerkrankungen lagen nicht vor. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Todesursache	n
kardiogener Schock	7
septischer Schock:	
- pneumogen	7
- abdominell	1
hämorrhagischer Schock:	
- Arrosionsblutungen bei Pankreasfistel	2
- diffuse Blutungen	3
Aspiration mit Kreislaufstillstand	1
Darmischämie	1
unklar	1

Tabelle 4: **Mortalität**

### III.4.2 Morbidität

Komplikationen wie Pankreasfisteln traten in 6,3 Prozent, Blutungen in 24,3 Prozent, Thrombosen der MPA in 9,0 Prozent, Septitiden in 13,9 Prozent und abdominelle Infektionen in 27,8 Prozent der Fälle auf, wie in Tabelle 5 aufgelistet wurde. Postoperative Pankreasfisteln wurden definiert und eingeteilt nach dem System der *International Study Group of Pancreatic Fistula* [95]. Konkret wurden hierbei rasch sistierende Fisteln bei unbeeinträchtigten Patienten als Grad A eingestuft, Fisteln die erst nach mindestens 3 Wochen spontan und ohne schwerwiegende Komplikationen sistierten als Grad B und Fisteln mit chirurgischem Interventionsbedarf durch Blutungen oder Sepsis als Grad C. Septitiden wurden definiert nach Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (siehe Anhang) [108]. Als Ursache abdomineller Infektionen konnten Abszesse und Nahtinsuffizienzen mit Leckage von Intestinalsekret in den Bauchraum aufgeführt werden. Blutungen und Thrombosen werden weiter erläutert.

Morbidität	n	%
Pankreasfistel:	9	6,3
- Grad A	5	3,4
- Grad B	1	0,7
- Grad C	3	2,1
Blutung	35	24,3
Thrombose der mesenterikoportalen Achse	13	9,0
Sepsis	20	13,9
abdominelle Infektion	40	27,8

Tabelle 5: **Komplikationen**

### III.4.3 Gefäßspezifische Komplikationen

Verschlüsse der MPA traten bei 13 Patienten (9,0 Prozent) auf. In sieben dieser Fälle handelte es sich um einen kompletten thrombotischen Verschluss (siehe Tabelle 6). In fünf Fällen trat ein Teilverschluss der MPA auf und in einem Fall handelte es sich um einen postprothetischen Pfortaderverschluss bei durchgängiger Prothese. Thrombosen traten im Median am 51. postoperativen Tag (SE 110,06, Spannweite 11-1333 Tage) auf. Nur in 4 Fällen (2,8 Prozent) trat die Thrombose innerhalb von 30 Tagen postoperativ auf. Klinisch relevante Stenosen, Blutungen oder Pseudoaneurysmen im Bereich der rekonstruierten MPA zeigten sich nicht. Bezüglich des Gefäßstatus wurde eine mediane Beobachtungszeit von 23 Tagen (SE 29,31, Spannweite 0-2438 Tage) erreicht.

	n	%
Thrombose der mesenterikoportalen Achse	13	
- kompletter Verschluss	7	53,8
- Teilverschluss	5	38,5
- postprothetischer Verschluss	1	7,7

Tabelle 6: **Thrombosen der mesenterikoportalen Achse**

### III.4.4 Folgen einer Thrombose

Es kam zu keinem Sterbefall in Folge einer Thrombose der rekonstruierten MPA. Die meisten Thrombosen (n=9/13) sind erst nach 30 Tagen aufgetreten. Zehn Fälle waren asymptomatischen und wurden als Nebendiagnose im Rahmen von bildgebenden Verfahren festgestellt. Drei Fälle verliefen symptomatisch. In einem Fall kam es am ersten postoperativen Tag zu einem kompletten Verschluss der End-zu-End-rekonstruierten MPA mit venöser Darmkongestion. Eine Revisionsoperation mit Resektion des thrombosierte Segmentes und Anlage einer künstlichen Prothese konnte hier erfolgreich durchgeführt werden. In einem anderen Fall kam es zu einer Kolitis mit Diarrhoen. Hier konnte am 44. postoperativen Tag mittels CT eine Teilthrombose der End-zu-End-rekonstruierten MPA als mögliche Ursache nachgewiesen werden. Eine effektive Antikoagulation wurde eingesetzt, es konnte keine Rekanalisierung verzeichnet werden. Zu einer venösen Darmischämie kam es nicht. Die Patientin verstarb 51 Tagen nach der Diagnose an einer pneumogenen Sepsis. Wie bereits in Abschnitt III.4.1 erwähnt, konnte in einem Fall eine therapieresistente Pfortaderthrombose im Bereich der künstlichen Prothese diagnostiziert werden, am 48. postoperativen Tag kam es infolgedessen zu einer spontanen Kolonperforation.

### III.4.5 Beeinflussende Faktoren einer Thrombose

#### III.4.5.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Faktoren wie Geschlecht, Lebensalter, Tumorstadium, Resektionsstatus, Tumorinfiltration der MPA und Lokalrezidiv beeinflussten die Thromboserate nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,767$  für Alter, Fisher Exact Test für sonstige Parameter, siehe Tabelle 7). Hierbei wurden Thrombosen, aufgrund möglicher Unterschiede in der Ätiologie und Bedeutung, in frühe und späte Ereignisse eingeteilt. Als Grenze gilt hier der 30. postoperative Tag (siehe Diskussion).

Korrelation zwischen	Thrombosen (total) Signifikanz (zweiseitig)	frühe Thrombosen: <30 Tage postoperativ	späte Thrombosen: ≥30 Tage postoperativ
Geschlecht	0,561	0,081	0,748
Alter	0,767	0,281	0,372
T-Stadium	1,000	1,000	1,000
N-Stadium	0,075	0,637	0,245
M-Stadium	0,682	1,000	0,128
R-Status	0,757	1,000	0,473
Tumorrest Mesenterikoportalachse	1,000	1,000	1,000
Infiltration Mesenterikoportalachse	0,324	0,184	1,000
Lokalrezidiv als Indikation Chirurgie	0,381	1,000	0,306

*Tabelle 7: Korrelationen zwischen Thromboseraten und Patienten- bzw. Tumorcharakteristika*

### III.4.5.2 Rekonstruktionsart

Thrombosen traten in 46,2 Prozent der Fälle ( $n=6/13$ ) nach Protheseneinlage, in 30,8 Prozent ( $n=4/13$ ) nach End-zu-End-Anastomosierung und in 23,1 Prozent ( $n=3/13$ ) nach Übernähung auf. PTFE-Prothesen zeigten im Vergleich zu anderen Rekonstruktionsarten signifikant mehr früh auftretende Thrombosen (Fisher Exact Test,  $p=0,001$ ). Bei spät aufgetretenen Thrombosen zeigte sich dieses Ergebnis nicht (siehe Tabelle 8). Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 3 zeigen zudem ein signifikant früheres Auftreten von Thrombosen bei PTFE-Prothesen im Vergleich zu Übernähungen (Log-rank Test,  $p=0,011$ ). Signifikante Unterschiede im Vergleich zu End-zu-End-Anastomosen zeigten sich nicht (Log-rank Test,  $p=0,509$ ).

Korrelation zwischen	Thrombosen (total) Signifikanz (zweiseitig)	frühe Thrombosen: <30 Tage postoperativ	späte Thrombosen: ≥30 Tage postoperativ
Rekonstruktionsart	<b>0,001</b> (Prothese)	<b>0,001</b> (Prothese)	0,094

Tabelle 8: **Korrelation zwischen Thrombosen der mesenterikoportalen Achse und Rekonstruktionsarten**

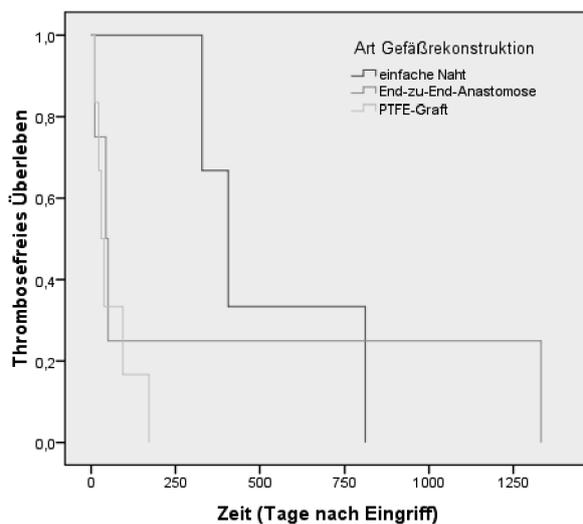


Abb. 3: **Thrombosefreies Überleben in Abhängigkeit der gewählten Gefäßrekonstruktion:** Thrombosen treten signifikant früher bei PTFE-Prothesen als bei Übernähungen, jedoch nicht im Vergleich zu End-zu-End-Anastomosen auf (Log-rank Test,  $p=0,011$  und  $0,509$ ).

### III.4.5.3 Andere Komplikationen

Beim Vorliegen einer abdominalen Infektion sind signifikant mehr Thrombosen zu verzeichnen (Fisher Exact Test,  $p=0,028$ ). Pankreasfisteln, Septitiden und Blutungen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Thromboserate (siehe Tabelle 9).

Korrelation zwischen	Thrombosen (total) Signifikanz (zweiseitig)	frühe Thrombosen: <30 Tage postoperativ	späte Thrombosen: ≥30 Tage postoperativ
Komplikationen:			
- Pankreasfistel	0,189	1,000	0,120
- Blutung	0,733	0,582	0,452
- Sepsis	0,392	0,051	1,000
- abdominale Infektion	<b>0,047</b>	1,000	<b>0,028</b>

*Tabelle 9: Korrelation zwischen Thrombosen der mesenterikoportalen Achse und Komplikationen*

### III.4.5.4 Vorbestehende Pfortaderthrombosen und Thromboseneigung

Sowohl eine präoperative Pfortaderthrombose als auch eine vorbestehende Thromboseneigung mit Indikation einer effektiven Antikoagulation hatten keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative Thromboserate (siehe Tabelle 10).

Korrelation zwischen	Thrombosen (total) Signifikanz (zweiseitig)	frühe Thrombosen: <30 Tage postoperativ	späte Thrombosen: ≥30 Tage postoperativ
vorbestehende Thrombose	1,000	1,000	1,000
Thromboseneigung	1,000	0,233	1,000

*Tabelle 10: Korrelationen zwischen Thrombosen der mesenterikoportalen Achse und präoperativen Pfortaderthrombosen bzw. Thromboseneigungen*

### III.4.6 Antikoagulative Therapie zur Vorbeugung einer Thrombose

#### III.4.6.1 Wahl der antikoagulativen Therapie

In 96,1 Prozent der Fälle wurde eine postoperative effektive Antikoagulation zur Prävention einer Thrombose des rekonstruierten Gefäßes eingesetzt. Standardmäßig wurde eine antikoagulative Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und guten Steuerbarkeit unmittelbar postoperativ eingeleitet und in 85,8 Prozent der Fälle auf niedrigmolekulares Heparin (LWMH) umgestellt. In einzelnen Fällen wurde vor der Entlassung eine orale Antikoagulation (Phenprocoumon, Rivaroxaban) begonnen. Beim Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT) wurden Heparinoide wie Fondaparinux und Argatroban verwendet (siehe Tabelle 11).

	n	gesamt	%
<b>effektive Antikoagulation, postoperativ, stationär:</b>		144	
- keine	5		3,9
- unfraktioniertes Heparin	8		6,3
- niedrigmolekulares Heparin	109		85,8
- Heparinoiden	3		2,4
- orale Antikoagulantien	2		1,6
<b>effektive Antikoagulation, nach Entlassung:</b>		144	
- keine	62		53,0
- unfraktioniertes Heparin	3		2,6
- niedrigmolekulares Heparin	36		30,8
- Heparinoiden	2		1,7
- orale Antikoagulantien	14		12,0

*Tabelle 11: Antikoagulative Therapie*

### III.4.6.2 Effekt der antikoagulativen Therapie auf die Thromboserate

Ob postoperativ eine effektive antikoagulative Therapie oder nicht eingesetzt wurde, und auch die Art Antikoagulation (mittels UFH, LMWH, Heparinoiden oder oraler Antikoagulantien), hatten keinen Einfluss auf die Thromboserate. Dies gilt sowohl während des stationären Verlaufs als auch nach der Entlassung (Fisher Exact Test, siehe Tabelle 12).

Korrelation zwischen	Thrombosen (total) Signifikanz (zweiseitig)	frühe Thrombosen: <30 Tage postoperativ	späte Thrombosen: ≥30 Tage postoperativ
Antikoagulation	0,212	1,000	0,114
Antikoagulation stationär	0,331	1,000	0,233
Antikoagulation nach Entlassung	0,281	1,000	0,237

**Tabelle 12: Korrelationen zwischen Thrombosen der mesenterikoportalen Achse und effektiver Antikoagulation**

### III.4.6.3 Assoziation der antikoagulativen Therapie mit Blutungen

Postoperative Blutungen traten in 35 Fällen auf und ließen sich unterteilen in chirurgische Nachblutungen, ungeklärte Hämoglobinabfälle und Blutung eines Magenulcus. Blutungen aus der rekonstruierten Pfortader oder VMS traten nicht auf. Bei den arteriellen Blutungen handelte es sich konkret um die (rekonstruierte) *A. hepatica* oder AMS, die *A. lienalis*, Äste der AMS und Arrosionsblutungen aus der *A. gastroduodenalis* oder *A. hepatica* bei einer Pankreasfistel. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Einsatz einer effektiven Antikoagulation und dem Auftreten von Blutungen (Fisher Exact Test,  $p=0,242$  bzw. 1,000, siehe Tabelle 13).

Korrelation zwischen	n	%	effektive Antikoagulation Signifikanz (zweiseitig)
<b>Blutungen total:</b>	35	24,3	0,242
chirurgische Nachblutungen:	32	91,4	1,000
- venös	2	5,7	1,000
- arteriell	13	37,2	1,000
- diffus abdominell	6	17,1	1,000
- enterale Anastomose	11	31,4	1,000
Magenulcus	1	2,9	1,000
unklarer Hämoglobinabfall von >2 g/dl	2	5,7	1,000

**Tabelle 13: Korrelationen zwischen Blutungen und effektiver Antikoagulation**

### III.4.7 Behandlung der Thrombose

Thrombosen wurden mittels Lyse über einen Katheter oder medikamentös durch Antikoagulantien oder mittels Acetylsalicylsäure (ASS) bei Thrombozytose therapiert. Auch eine Reoperation mit Anlage einer künstlichen Prothese bei Thrombose der End-zu-End-Anastomose konnte erfolgreich durchgeführt werden. Eine (partielle) Rekanalisation wurde lediglich in 2 von 13 Fällen erreicht. In 38,5 Prozent der Fälle wurde von einem Rekanalisierungsversuch abgesehen, z.B. in asymptomatischen Fällen oder beim Vorliegen eines Kollateralkreislaufes (siehe Tabelle 14). Dies war in den Fällen mit spät aufgetretenen Thrombosen.

	n	gesamt	%
Therapie bei Thrombose:		13	
- keine	5		38,5
- Fortsetzen Antikoagulation	1		7,7
- Dosiserhöhung Antikoagulation	1		7,7
- Wiederansetzen Antikoagulation	3		23,0
- Acetylsalicylsäure	1		7,7
- Lyse	1		7,7
- operative Revision	1		7,7
Rekanalisation erfolgreich:		2	
- komplett	1		50,0
- partiell	1		50,0

*Tabelle 14: Therapie und Therapieerfolge bei Thrombosen*

## III.5 Gesamtüberleben

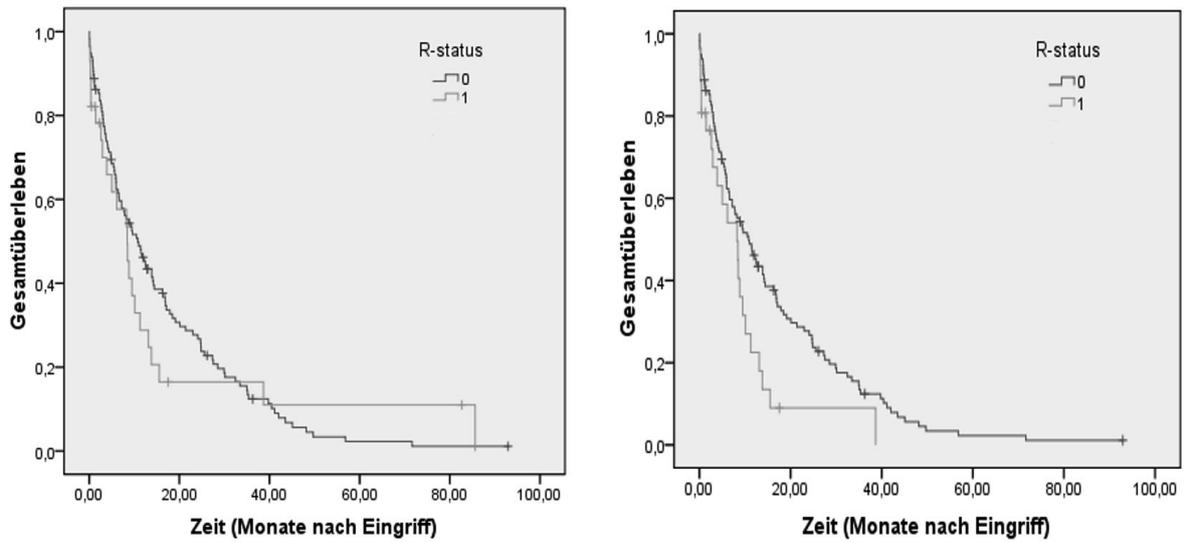
Das mediane Gesamtüberleben betrug 9,5 Monate (SE 1,23) mit 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 42,3, 11,9 und 2,8 Prozent. In sechs Fällen war ein lokal fortgeschrittenes Karzinom mit Infiltration benachbarter arterieller Gefäße vorhanden. In fünf Fällen bildete die Indikation zur Operation ein Lokalrezidiv. In 13 Fällen waren synchrone Metastasen diagnostiziert. Nach Ausschluss dieser Patienten konnte ein medianes Gesamtüberleben von 10,1 Monaten (SE 1,43) und 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 43,5, 13,2, und 2,2 Prozent berechnet werden. Die mediane Beobachtungszeit betrug hier 4,6 Monate (SE 1,23).

### III.5.1 Prognostische Faktoren des Gesamtüberlebens

Mittels einer Cox-Regressionsanalyse wurden ein höheres Lebensalter, Metastasierung und Infiltration der MPA als unabhängige negative Faktoren auf die Überlebenszeit identifiziert. Eine Tumordinfiltration der MPA entspricht hierbei dem zweitwichtigsten negativen Faktor (*Hazard Ratio* 2,270, siehe Tabelle 15). Von sonstigen Tumorcharakteristika wie Lymphknotenmetastasierung (N+), Perineural- (Pn+), Venen- (V+) und Lymphgefäßinvasion (L+) konnten wie auch dem Geschlecht, kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Auch wenn der Einfluss eines geringen Differenzierungsgrades (G3) über dem Signifikanzniveau lag, zeigte sich dennoch eine Tendenz ( $p=0,059$ ). Eine arterielle Infiltration des *Truncus coeliacus* oder der AMS wurde möglicherweise aufgrund der niedrigen Fallzahl ( $n=6$ ) nicht als beeinflussender Faktor erkannt. Eine inkomplette Tumorresektion, wie mittels Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 4 demonstriert, wurde lediglich aufgrund zweier Ausreißer nicht als signifikanter Faktor berechnet.

	Signifikanz	Hazard Ratio
Lebensalter	<b>0,029</b>	1,024
synchrone Metastasierung	<b>0,009</b>	2,886
Infiltration mesenterikoportale Achse	<b>&lt;0,001</b>	2,270

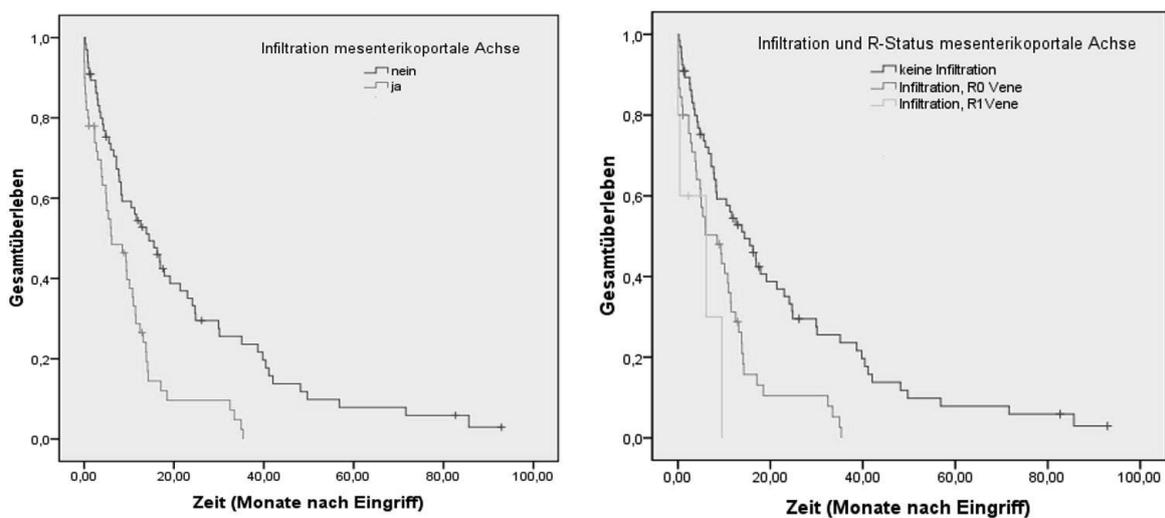
Tabelle 15: *Prognostische Faktoren des Gesamtüberlebens*



**Abb.4: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens abhängig vom R-Status:** Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen R0- und R1-Resektionen wurde aufgrund von Ausreißern als nicht-signifikant berechnet (median 10,8, und 8,4 Monate, Log-rank Test,  $p=0,585$ , Grafik links). Nach Ausschluss beider Ausreißer zeigte sich ein R0-Status als günstiger Faktor gegenüber dem R1-Status (Log-rank Test,  $p=0,016$ , Grafik rechts).

### III.5.2 Venöse Gefäßinfiltration als negativer Prädiktor

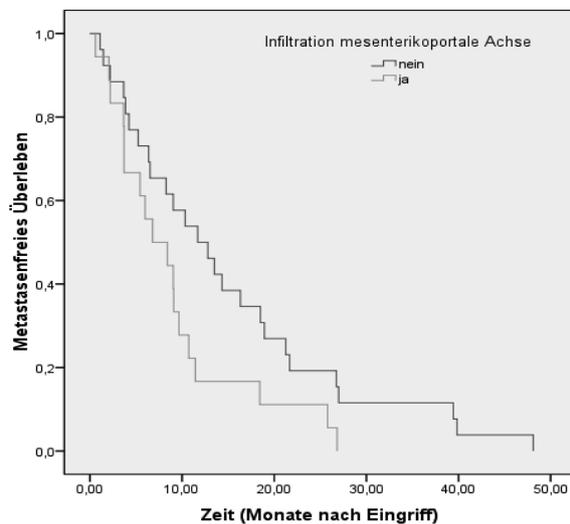
Eine Tumordinfiltration der MPA hatte, wie oben erwähnt, einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben (Log-rank Test  $p < 0,001$ , siehe Tabelle 15). Dieser Zusammenhang ergab sich unabhängig davon, ob ein Tumorrest im Bereich des Gefäßes oder eine R0-Situation vorlag (Log-rank Test,  $p < 0,001$  und  $0,006$ , siehe Abb. 5). Obwohl in den Fällen mit mikroskopischem Tumorrest am Gefäß, vermutlich aufgrund der niedrigen Fallzahl ( $n=5$ ), kein signifikanter Nachteil im Vergleich zum R0-Status angezeigt werden konnte, ist eine Tendenz zu sehen (Log-rank Test,  $p=0,167$ , siehe Abb. 5). Faktoren wie Metastasierung, arterielle Invasion und Rezidive hatten auf diese Zusammenhänge keinen Einfluss. Das mediane Gesamtüberleben bei fehlender Tumordinfiltration, bei Infiltration ohne Tumorrest am Gefäß und bei Infiltration mit Tumorrest am Gefäß betrug 14,4, 8,5 und 6,1 Monate (SE 3,00, 2,43 und 1,39). Nachdem Rezidive, Fälle mit Metastasierung und arterieller Gefäßbeteiligung ausgeschlossen wurden, betrug das mediane Gesamtüberleben 16,9, 6,0 und 6,1 Monate (SE 3,77, 2,76, 4,56).



**Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven des Einflusses einer Infiltration und Tumorreste im Bereich der mesenterikoportalen Achse auf das Gesamtüberleben:** Eine Tumordinfiltration der mesenterikoportalen Achse hat, sowohl mit als auch ohne Tumorrest im Bereich des Gefäßes, einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben (Log-rank Test,  $p < 0,001$  und  $0,006$ ). Obwohl in den Fällen mit mikroskopischem Tumorrest am Gefäß, vermutlich aufgrund der niedrigen Fallzahl ( $n=5$ ), kein signifikanter Nachteil im Vergleich zum R0-Status angezeigt werden konnte, ist eine Tendenz zu sehen (Log-rank Test,  $p=0,167$ ).

### III.6 Tumorfreies Überleben

In 24 Fällen (16,7 Prozent) ist ein Lokalrezidiv, im Median 10,3 Monate nach der Operation (SE 2,19), aufgetreten. In 22 dieser 24 Fälle (91,7 Prozent) war der Tumor initial vollständig reseziert worden. In 55 Fällen (38,2 Prozent) ist eine metachrone Metastasierung, im Median 9,1 Monate nach der Operation (SE 1,29), aufgetreten. Eine Infiltration der MPA ist mit einer signifikant früheren Metastasierung assoziiert (Log-rank Test,  $p=0,050$ , siehe Abb. 6). Bei geringem Differenzierungsgrad (G3) traten Lokalrezidive signifikant früher auf (Log-rank Test,  $p=0,003$ ). Sonstige, wie auch auf das Gesamtüberleben getestete Parameter (siehe Abschnitt III.5.1), wiesen keinen signifikant negativen Einfluss nach.



**Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven des metastasenfreien Überlebens in Abhängigkeit der Veneninfiltration:** Eine Infiltration der mesenterikoportalen Achse ist mit einer signifikant früheren Metastasierung assoziiert (Log-rank Test,  $p=0,050$ ).

## IV. DISKUSSION

### IV.1 Charakteristika: Patientenkollektiv, Tumor und Eingriff

Die Studie umfasst 144 Patienten, die einer Pankreaskarzinomresektion mit Venenrekonstruktion unterzogen wurden. Die demographischen Daten dieser Patientengruppe entsprechen denen der Pankreaskrebspatienten in der allgemeinen Population [21]. Die Geschlechtsverteilung ist in etwa eins zu eins und das mediane Lebensalter, 69 Jahre, liegt hoch. Weitgehend sind die Tumormerkmale in diesem Setting Zeichen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums. Ein Lokalrezidiv wurde nicht als Ausschlusskriterium angesehen und war in 3,5 Prozent der Fälle die Operationsindikation. Eine Rekonstruktion der MPA wurde in 5,8 Prozent der Fälle aufgrund einer iatrogenen Verletzung durchgeführt, jedoch erfolgte diese meist bei klinischem Verdacht einer Tumordinfiltration bzw. -adhäsion mit dem Ziel eine komplette Tumorentfernung zu erreichen. Auffällig in unseren Daten ist die Diskrepanz zwischen dem klinischen Verdacht und der histologisch gesicherten Gefäßinfiltration. Auch in vorherigen Arbeiten zeigte sich diese Diskrepanz bereits, sodass die klinische Einschätzung einer Tumordinfiltration im Gefäßbereich als unzureichend zu werten ist [58, 109]. Eine Tumorsektion im Gesunden konnte bei über 80 Prozent der Patienten erzielt werden. Die Gefäßrekonstruktion gelang, sowie in den meisten veröffentlichten Arbeiten, meist durch primäre Übernähung des Defektes oder durch End-zu-End-Anastomosierung [86, 92, 110]. Künstliche Gefäßinterponate wurden bei weniger als 10 Prozent der Patienten angewendet und autologe *Patches* wurden nur in 1,4 Prozent der Fälle eingesetzt.

## IV.2 Funktionelles Outcome

### IV.2.1 Morbidität und Mortalität

Trotz dem Vorliegen mehrerer Metaanalysen zum Thema Pankreaskarzinomresektionen mit Venenrekonstruktion, ist ein direkter Vergleich mit unserem *Outcome* aufgrund der großen Heterogenität schwierig. So berichten Tang et al. über eine postoperative Mortalität von 0 bis 14 Prozent und Komplikationsraten von 6 bis 67 Prozent [96]. Die Morbiditäts- und Mortalitätsrate unseres Patientenkollektivs ist relativ hoch. Diesbezüglich gilt jedoch zu berücksichtigen, dass auch poststationäre Ereignisse in die Studie einbezogen wurden, um das Vorkommen von postoperativen Gefäßverschlüssen sowie mögliche Risikofaktoren möglichst gänzlich zu registrieren. Auch nicht-behandlungswürdige Komplikationen, wie beispielsweise geringgradige Pankreasfisteln, wurden als Morbidität registriert. Ebenso waren „nicht-chirurgische“ Komplikationen, wie pneumogene und kardiogene Schockzustände mit letalem Ausgang, entscheidender Bestandteil der ermittelten Mortalität. In den meisten Studien, die das *Outcome* der erweiterten Pankreaseingriffe untersuchen, gibt es hingegen keine Angaben zu kardiopulmonalen Komplikationen [111]. Auf Grundlage der Erkenntnis, dass Myokardinfarkte nach großen abdominalen Eingriffen, abhängig vom Risikoprofil des Patienten in bis zu 38 Prozent der Fälle auftreten, kann man von einer Unterschätzung in der Literatur ausgehen [112]. Die ermittelten Daten der vorliegenden Studie untermauern die Relevanz einer adäquaten präoperativen Risikostratifizierung [113].

### IV.2.2 Prävalenz der venösen Gefäßkomplikationen

In der vorliegenden Studie wurden vor allem spezifische Komplikationen in Verbindung mit der venösen Gefäßrekonstruktion untersucht. Akute Blutungen oder Pseudoaneurysmen der rekonstruierten Vene traten nicht auf und werden auch in der Literatur nur äußerst selten beschrieben [58, 85].

Thrombosen der rekonstruierten mesenterikoportalen Achse zeigten sich in 9 Prozent der Fälle. In vorherigen Studien wird über Thrombosen nach Pankreaskarzinomresektion mit Venenresektion in 7 Prozent bis fast ein Drittel der Patienten berichtet [74, 91, 92, 114]. Als ursächlich für die verschiedenen Raten ist in diesen Studien am ehesten die unterschiedliche Beobachtungszeit der Gefäßdurchgängigkeit zu werten. Früh auftretende Thrombosen, bis zum 30. postoperativen Tag,

manifestieren sich deutlich seltener [114, 115]. In unserem Patientenkollektiv trat eine frühe Thrombose in 2,8 Prozent der Fälle auf. In Metaanalysen von Gawlas et al. und Snyder et al. konnten frühe Thrombosen in 4,4 bzw. 7,5 Prozent der Fälle festgestellt werden [74, 114]. Die höhere Rate bei Snyder et al. resultiert mutmaßlich aus der Erweiterung der zeitlichen Grenze für frühe Thrombosen bis auf den 90. postoperativen Tag [74].

Über postoperative Stenosen der rekonstruierten Vene nach Pankreaskarzinomresektionen gibt es nur wenige Daten. Da Autoren verschiedene Definitionen einer Stenose beziehen, ergibt sich eine starke Abweichung der Prävalenzen. Während die meisten Autoren keine postoperativen Stenosen in ihren Studien berücksichtigen, beschreiben Gao et al. Stenosen in 50 Prozent der untersuchten Fälle. Hierzu zählten sie auch Gefäßeinengungen mit Erhaltung von mindestens der Hälfte des Durchmessers ohne klinische Relevanz [92]. Die Sinnhaftigkeit dieser Definition ist, hinsichtlich der regelhaft vorhandenen Gefäßeinengung nach Rekonstruktion, insbesondere nach Keilresektion mit Übernähung des Defektes, fragwürdig [85]. In der vorliegenden Studie untersuchten wir nicht den Grad der Stenosierung der Pfortader, sondern nur die klinische Manifestation dieser Stenosierung. Symptomatische Stenosen traten allerdings nicht auf.

Da Gefäßverschlüsse nach erweiterten Pankreaskarzinomresektionen häufiger beobachtet werden als nach Standardoperationen, kann in Voraussicht der stetig zunehmenden Durchführung dieser Eingriffe von einer steigenden Prävalenz von Gefäßverschlüssen ausgegangen werden [85, 97, 116].

### IV.2.3 Relevanz und Bedeutung eines Gefäßverschlusses

Die Folgen einer Thrombose der rekonstruierten Vene nach Pankreaskarzinomresektion entsprechen grundsätzlich denen, der besser erforschten zirrrosebedingten Pfortaderthrombose, bei der akute und chronische Verläufe unterschieden werden [117].

Akute thrombosebedingte Gefäßverschlüsse können durch venösen Rückstau zu Darmwandödemen und daraus resultierenden Darmischämien führen [117]. Diese Komplikationen treten im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie mit Venenrekonstruktionen wesentlich häufiger bei frühen, als bei späten Thrombosen auf und gehen mit einer erhöhten Mortalität einher [74, 85, 92]. Zu thrombosebedingten Sterbefällen kam es in dieser Studie nicht. Der Kasus der fatalen Darmischämie wirft allerdings weiterhin Fragen auf. Trotz kontinuierlich sonographisch nachgewiesenem gutem Durchfluss der Pfortader, erscheint ein Verschluss hier aufgrund des klinischen Verlaufs als mögliche Ursache. Im Falle der pneumogenen Sepsis mit letalem Ausgang, bleibt zu diskutieren, ob die Pfortaderthrombose, die

letztlich zu einer ischämischen Kolonperforation mit Revisionseingriff führte, die Pneumonie begünstigte. Spät auftretende Thrombosen nach Venenrekonstruktion im Rahmen der Pankreaskarzinomresektion zeigen in der Regel einen asymptomatischen bis milden klinischen Verlauf, weshalb sie häufig als Zufallsbefund diagnostiziert werden [74, 85, 92]. Dass die Einteilung in frühe akute und späte asymptomatische Thrombosen arbiträr ist, beweisen zwei Fälle der vorliegenden Studie, bei denen eine Thrombose am 30. und am 44. postoperativen Tag auftrat und mit einer Kolonperforation bzw. mit Diarrhoen einherging. Pfortaderthrombosen können bekannterweise chronisch zu Aszitesbildung, Splenomegalie und Kollateralbildung in verschiedenen Gebieten führen und werden häufig erst durch Spätfolgen, wie Ösophagusvarizenblutungen bemerkt [117]. Über diese Spätfolgen der initial asymptomatischen Thrombosen nach erweiterter Pankreaskarzinomresektion wird in der Literatur kaum berichtet [92, 115]. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass spät auftretende Thrombosen nicht selten – in manchen Studien sogar in den meisten Fällen auf ein Tumorrezidiv hinweisen können [74, 85, 92, 118]. Hierbei kann es sich sowohl um lokale als auch metastatische Tumorrezidive handeln [92]. Das Vorliegen einer präoperativen mesenterikoportalen Thrombose hat in dieser Studie keine Relevanz für die Entstehung postoperativer Thrombosen.

Im Rahmen des *Outcome* bei Pankreaskarzinomresektionen mit Venenrekonstruktion wurden in der Literatur bislang nur wenige, meist asymptomatische Stenosen beschrieben [74, 85, 118]. Einige Autoren gehen davon aus, dass Stenosen in diesem Setting keine klinische Relevanz haben [92, 118]. Auf Grundlage der Erfahrungen bezüglich Pfortaderstenosen in der Gesamtpopulation, ist davon auszugehen, dass postoperative Stenosen durch venösen Rückstau im portalvenösen oder mesenterialen System mit gleichermaßen schweren Komplikationen verbunden sind wie Thrombosen [119, 120]. Spät auftretende Venenstenosen sind häufig auf ein Lokalrezidiv zurückzuführen [74, 121, 122].

#### IV.2.4 Wie entstehen postoperative Gefäßverschlüsse? Mechanismen und Risikofaktoren

Dezisiv zur Prävention einer Thrombose des rekonstruierten Gefäßes ist die Kenntnis von Mechanismen und Risikofaktoren der Thrombusentstehung im konkreten Setting der erweiterten Pankreaskarzinomchirurgie. Leider sind diese bislang nicht vollständig geklärt.

In der multifaktoriellen Ätiologie kann dem Vorliegen einer Malignität jedoch eine wichtige Rolle zugeschrieben werden. Hierbei wird von einer paraneoplastischen Komponente ausgegangen. Bei

diversen Tumoren ist bekannt, dass sie zu einem hyperkoaguablen Zustand führen, wodurch sich das Risiko tiefvenöser Thrombosen und Lungenembolien erhöht [123]. Dieser Mechanismus wird auch als Kausalität für die Entstehung von viszeralen Thrombosen bei digestiven Tumoren vermutet [123]. Insbesondere bei Pankreaskarzinomen treten Pfortaderthrombosen bei 20 bis 35 Prozent der Patienten, auch im nicht-operativen Setting auf [123-125]. Die Inzidenz der Pfortaderthrombose in der Allgemeinbevölkerung liegt unterdessen bei weniger als 1 pro 100.000 Menschen im Jahr [124, 126, 127]. Auch kann das lokale Wachstum des Pankreastumors eine Thrombose oder Stenose im Bereich der mesenterikoportalen Achse begünstigen [74, 92]. Gefäßverschlüsse entstehen hierbei durch äußeren Druck auf das Gefäß sowie durch Tumordinfiltration der Gefäßwand oder Tumordurchbruch bis in das Gefäßlumen [124, 128]. Eine postoperative Thrombose oder Stenose weist dabei häufig auf ein Lokalrezidiv hin [74, 92].

Neben der Malignität gelten die Operation und möglicherweise ebenso ihre Komplikationen als Risikofaktoren für einen Gefäßverschluss [97, 129]. Auch die Gefäßrekonstruktion an sich stellt ein Risiko dar [97]. Hierbei stellt sich die Frage, inwiefern die Wahl der Rekonstruktionstechnik die Komplikationsrate beeinflussen kann. Einige Autoren, sowie auch wir, konnten diesbezüglich Risikofaktoren identifizieren, obwohl hierüber kein Konsensus besteht. Zudem konnten wir belegen, dass eine postoperative abdominelle Infektion mit einer höheren Thromboserate assoziiert ist. Dieses Ergebnis untermauert die bereits fundierte Erkenntnis, dass Darminfekte zu mesenterialen Venenthrombosen und Pankreatitiden zu Milzvenen- und Pfortaderthrombosen führen können [130]. Bekannt ist auch, dass eine gefäßnahe Flüssigkeitskolektion, wie ein Serom oder Hämatom, durch externe Kompression zu einer Stenose führen kann [92, 131].

#### IV.2.5 Wie kann postoperativen Gefäßverschlüssen vorgebeugt werden?

Bislang gibt es keinerlei Leitlinien zur Prävention einer viszeralen Thrombose nach den benannten Eingriffen [85, 91]. Hinsichtlich der postulierten Mechanismen und vermuteten Risikofaktoren, kommen einige prophylaktische Maßnahmen in Frage.

Bereits seit vielen Jahren haben sich Antikoagulantien zur postoperativen und paraneoplastischen Thromboseprophylaxe bewährt [123]. Bei Krebserkrankungen hat sich zur Thromboseprophylaxe das niedermolekulare Heparin (LMWH, z.B. das Enoxaparin) im Vergleich zu den oralen Antikoagulantien (z.B. Phenprocoumon oder Warfarin), als deutlich effektiver und sicherer bewiesen [123, 132]. Daher wird nach onkologischen Baueingriffen heute leitliniengerecht das LMWH in prophylaktischer Dosierung verwendet [133]. Dieses hat sich auch in der onkologischen Pankreaschirurgie als effektiv

und sicher erwiesen [133, 134]. Hierbei wurden jedoch vor allem nicht-viszerale tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien als Endpunkt bewertet [132]. Allerdings konnte in der onkologischen Leberchirurgie ein günstiger Effekt von LMWH auf die Rate postoperativer Pfortaderthrombosen in nicht-randomisierten Studien darlegt werden [135]. Neue Antikoagulantien wie Apixaban und Rivaroxaban werden im onkologischen Setting derzeit noch erforscht, weshalb sie seltener eingesetzt werden [123, 124].

Ob durch Antikoagulantien, in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung, Viszeralthrombosen im Setting der erweiterten Pankreaskarzinomresektion vermieden werden können, ist nicht belegt [91]. Nur wenige Autoren beschreiben den Einsatz einer Antikoagulation und deren Anwendung ist hierbei nicht immer nachvollziehbar [92, 115]. Chandrasegaram et al. fanden in einer Metaanalyse einzelner retrospektiver Studien, keine geringere Rate an Gefäßverschlüssen bei Antikoagulationsverfahren [91]. Leider wurden die Verfahren in diesen Studien sehr uneinheitlich eingesetzt. So wurden beispielsweise verschiedene Substanzen (wie unfraktioniertes Heparin, LMWH und Warfarin) verabreicht und bei der Hälfte der antikoagulativen Verfahren nur in prophylaktischen Dosierungen angewendet [91]. Fälschlicherweise zählten Chandrasegaram et al. hier auch Plättchenhemmer wie ASS und Clopidogrel zur Antikoagulationsgruppe [91, 115]. Darauf basierend sind Aussagen über den Effekt einer Antikoagulation *bis dato* wenig fundiert. Trotz detaillierter Einteilung der Antikoagulationsverfahren der vorliegenden Arbeit, sollte berücksichtigt werden, dass Dosierung und Dauer der antikoagulativen Therapie, der Umstellungszeitpunkt von Heparin zum LMWH und Pausen bedingt durch Komplikationen sehr individuell bestimmt wurden. Diese Entscheidungen erfolgten anhand subjektiver Einschätzungen des postoperativen Blutungs- und Thromboserisikos. Das Verpassen eines Therapieeffekts ist hinsichtlich dieses Vorgehens wahrscheinlich. In der vorliegenden Arbeit konnte, sowie in den meisten Studien, kein erhöhtes Blutungsrisiko durch den Einsatz einer antikoagulativen Therapie nachgewiesen werden [58, 91]. Antikoagulationsbedingt zeigte sich weder eine erhöhte Mortalitäts- noch eine erhöhte Komplikationsrate [91].

Die Wahl der Gefäßrekonstruktionstechnik, als Einfluss auf einen möglichen Gefäßverschluss, wird kontrovers diskutiert. So behaupten Snyder et al., dass die Rekonstruktionstechnik keine entscheidende Rolle spielt und diese nach Erfahrung und Präferenz des Chirurgen durchgeführt werden soll [74]. Ihre Stellungnahme wird durch einige Studien mit gleichem Befund untermauert [136]. Gegensätzlich hierzu gibt es zahlreiche Studien, wie auch die vorliegende, die einen Gefäßersatz mittels Interponat als Risikofaktor für die Thrombosierung identifizieren konnten [86, 92, 110]. Leider kann ein Gefäßersatz nicht unbedingt umgangen werden. Entsteht eine Spannung im Bereich der End-zu-End-Anastomose, kann diese zu einem erhöhten Risiko einer Stenosierung führen, sodass zur

Gewährleistung einer spannungsfreien Anastomose bei langen Venensegmentresektionen (über 3 cm) die Verwendung eines Interponats unumgänglich ist [86, 92]. Als Interponat können autologe Venen oder künstliche Prothesen dienen [137, 138]. Bei der Verwendung einer autologen Vene zeigte sich insgesamt eine geringere Thrombose rate [91, 137]. Nachteile der autologen Venenentnahme ergeben sich aus dem erforderlichen Zeitaufwand und den mit der Entnahme verbundenen Komplikationen [92]. Dennoch liegen auch bezüglich der Verwendung künstlicher Prothesene positive Studienergebnisse vor. So zeigten sich in einer Studie mit länger Beobachtungszeit (im Median 14 Monate) nach selektiver Anwendung von PTFE-Prothesen durchgängige GefäÙe in 76 Prozent der Fälle [122].

Da im Rahmen der vorliegenden Studie eine postoperative abdominelle Infektion als Risikofaktor für Thrombosen identifiziert werden konnte und aus der Literatur hervorgeht, dass eine GefäÙstenose durch gefäÙnahe Flüssigkeitskolektionen begünstigt werden kann, sollten diese schnellst möglich beherrscht werden, um die Gefahr eines möglichen GefäÙverschlusses zu reduzieren. Dies kann zum Beispiel durch Drainagen oder eine antibiotische Therapie bei Infekt gelingen.

#### IV.2.6 Wie sind GefäÙverschlüsse zu managen?

Insgesamt wurden nur wenige Ergebnisse bezüglich des Managements von Verschlüssen der rekonstruierten Vene nach Pankreaskarzinomresektionen veröffentlicht, sodass hierzu bislang keine spezifischen Leitlinien existieren. Randomisierte Studien bezüglich des Therapieverfahrens bei Pfortaderthrombosen, insbesondere im onkologischen Setting, gibt es bislang nicht [127, 139].

Dennoch wird in den meisten Fällen eine Antikoagulation eingeleitet [85, 127]. Das unfractionierte und das niedrigmolekulare Heparin gelten nicht nur als sichere und effektive Prophylaxe, sondern eignen sich auch zur Thrombosebehandlung bei Krebspatienten [132]. Das Ziel einer antikoagulativen Therapie ist hier die Prävention einer weiteren Thrombusausbreitung. So können nicht nur akute, sondern auch Spätfolgen, wie eine Darmischämie bzw. eine venöse Kollateralisierung vorgebeugt werden [124]. Große Nachteile der antikoagulativen Therapie sind ihre langsame Wirkung und ihr geringes Rekanalisierungspotential, weshalb sie in akuten Fällen nicht als einzige Therapie eingesetzt werden kann [85, 97].

Eine weitere Therapieoption ist die chirurgische Revision, um das stenotische, thrombosierte oder infizierte Interponat auszutauschen oder eine Neuanlage der GefäÙanastomose durchzuführen [90, 140]. Auch eine Lyse oder Thrombektomie mithilfe eines Katheters kann im Rahmen einer solchen

Reoperation durchgeführt werden [141]. Durch eine operative Revision kann zwar rasch und adäquat interveniert werden, aufgrund der postoperativen Adhäsion des Operations Situs sind sie jedoch nur wenige Tage nach der Primäroperation sicher durchführbar und sind zudem mit einer erheblichen körperlichen Belastung für den Patienten verbunden [85, 90].

Heutzutage können auch interventionell-radiologische Techniken zur Therapie eines Verschlusses der MPA eingesetzt werden, weshalb in Zentren mit entsprechender Expertise, weniger operative Revisionen indiziert werden [85, 120, 142]. Über einen perkutanen transsplenischen oder transhepatischen Zugang wird hierbei das mesenterikoportale System erreicht, und die erforderliche Intervention in Form von Thrombolyse, Thrombektomie und bei Stenosen auch Venoplastik oder Stenteinlagen durchgeführt [85].

In dieser Studie lagen nur wenige Therapieerfolge in Bezug auf einen Verschluss, auch unter Berücksichtigung partieller Rekanalisierungen, vor. In der Literatur wird ein Therapieversagen der antikoagulativen Behandlung von postoperativen Pfortaderthrombosen nach hepatobiliären und Pankreaseingriffen in zwei Drittel der Fälle beschrieben [85, 97, 143]. Hierbei entspricht die Gefäßrekonstruktion, so zeigt eine multivariate Analyse, einem Risikofaktor für eine frustrierte Rekanalisierung [97]. Eine antikoagulative Therapie erweist sich vor allem dann als wenig sinnvoll, wenn sich bereits Kollaterale gebildet haben. Auch im Rahmen der interventionellen und operativen Techniken zeigten sich die besten Therapieerfolge bei frühzeitiger Intervention, so lange kein totaler Verschluss des Gefäßlumens vorliegt [85, 90]. In der vorliegenden Studie gelang eine vollständige Rekanalisierung lediglich in einem einzelnen Fall, bei dem eine frühe operative Revision am ersten postoperativen Tag durchgeführt wurde. Daraus resultierend empfiehlt unter anderem die US-amerikanische Expertengruppe *American College of Chest Physicians* lediglich akut-symptomatische Pfortaderthrombosen zu behandeln [124, 139]. Die *American Association for the Study of Liver Diseases* empfiehlt in ihren Leitlinien hingegen eine Therapie auch bei asymptomatischen, länger bestehenden Thrombosen anzustreben [144].

## IV.3 Onkologisches Outcome

Das mediane Gesamtüberleben betrug in dieser Studie 9,5 Monate mit 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 42,3, 11,9 und 2,8 Prozent. Um das Überleben korrekt beurteilen zu können, wurden zusätzlich Raten für spezifische Subgruppen berechnet. Dabei werden beispielsweise die leitliniengemäß durchgeführten Primäroperationen als Entität betrachtet. Nach Ausschluss von Rezidiven und Fällen mit synchroner Metastasierung oder arterieller Gefäßbeteiligung wurde ein medianes Gesamtüberleben von 10,1 Monaten (SE 1,43) und 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 43,5, 13,2, und 2,2 Prozent berechnet. Obwohl Literaturangaben der tumorfreien und Gesamtüberlebensraten starke Differenzen zeigen, scheinen oft ähnlich günstige 5-Jahres-Überlebensraten wie die der 20 Prozent nach klassischer kurativer Operation erreicht werden zu können [75, 109]. Als Risikofaktoren konnten in dieser Studie ein höheres Lebensalter und eine synchrone Fernmetastasierung für das Gesamtüberleben und ein geringer Differenzierungsgrad für das tumorfreie Überleben identifiziert werden. Auch vorherige Studien wiesen diverse Parameter, die auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hinweisen, als Prädiktor nach [43]. Eine MPA-Infiltration konnte hier sowohl mit einem kürzeren Überleben, als auch mit einer früheren Metastasierung assoziiert werden.

### IV.3.1 Ist eine venöse Tumordinfiltration nachteilig?

Der Einfluss einer venösen Gefäßinfiltration auf das onkologische *Outcome* bei Pankreaskarzinomen wird kontrovers diskutiert. Verschiedene Metaanalysen zeigen keine Unterschiede zwischen den Überlebensraten nach Standardoperationen und nach erweiterten Eingriffen mit venöser Gefäßresektion [58, 96, 101]. Viele Autoren gehen auf Grundlage dessen nicht von einem negativen Einfluss der Gefäßbeteiligung aus und werten die venöse Infiltration als Folge einer ungünstigen Tumorage eher als die Äußerung einer aggressiveren Tumorbiologie [58, 98]. Auch wenn andere Metaanalysen ein schlechteres *Outcome* nach Gefäßresektion nachweisen, schreiben sie der Gefäßinfiltration als solcher keinen negativen Einfluss zu [72, 145]. Tatsächlich wurde in einigen Studien festgestellt, dass bei erweiterten Eingriffen im Vergleich zu Standardoperationen sonstige prädiktive Faktoren wie Lymphknotenbefall, Perineural- oder Lymphgefäßinvasion häufiger vorzufinden sind [72, 101, 102]. Xie et al. verwendeten das *Propensity Score Matching* als statistische Methode um den Effekt von ungleich verteilten Prädiktoren in zwei Gruppen auszugleichen. Durch diese Analyse wurden bei den 377 Patienten, Unterschiede in den Überlebensraten nach Standard-

und erweiterten Resektionen ausgeglichen, was zeigt, dass hier durch die venöse Gefäßbeteiligung keine schlechtere Überlebensrate begünstigt wurde [72]. Andere Studien konnten wiederum die MPA-Infiltration durch multivariate Analyse als Prädiktor für eine schlechtere Prognose identifizieren [104, 105]. Auch in unserem Patientenkollektiv konnte die Infiltration der MPA mit einem kürzeren postoperativen Überleben sowie einer signifikant früheren metachronen Metastasierung assoziiert werden. Auch nach vollständiger Tumorresektion im Bereich der infiltrierten MPA war die Überlebensrate signifikant schlechter.

Möglicherweise lassen sich die erheblichen Differenzen der Überlebensraten in den vorhandenen Studien durch die Gefäßinfiltration erklären. In der Subgruppe der leitliniengemäß operierten Patienten, bei denen keine Gefäßinfiltration vorlag, betrug das mediane Gesamtüberleben 16,9 Monate. Auch in einer *Multicenter*-Studie aus Großbritannien von Ravikumar et al. zeigte sich ein sehr günstiges Gesamtüberleben von im Median 18,2 Monaten, was sich mit den *Outcome*-Daten unserer Subgruppe vergleichen lässt [111]. Ravikumar et al. gaben, wie viele andere Autoren auch, keine Auskunft über MPA-Infiltrationsraten und schlossen zudem Fälle mit präoperativer Pfortaderthrombose, welche ein möglicher Hinweis einer Gefäßinfiltration ist, aus ihrer Studie aus [111, 146]. Fukuda et al., sowie auch Boggi et al. erkannten zudem die Infiltrationstiefe in das Gefäß als unabhängigen Risikofaktor für ein kürzeres tumorfreies und Gesamtüberleben [104, 105]. So lässt sich vermuten, dass bei guten Langzeitergebnissen, gegebenenfalls weniger Gefäße infiltriert waren oder durchschnittlich eine geringere Infiltrationstiefe vorlag.

Trotz dieser Ergebnisse sollte bei dem klinischen Verdacht einer Infiltration eine Resektion im Gesunden angestrebt werden. Der Effekt der Gefäßinfiltration auf das onkologische *Outcome* wird zum einen kontrovers diskutiert, zum anderen zeigt sich eine hohe Rate falsch positiv diagnostizierter Gefäßinfiltrationen ohne histologischen Nachweis, bei denen eine sehr gute Prognose zu erwarten ist [58, 109]. Sowohl bildmorphologisch als auch klinisch-intraoperativ ist keine adäquate Differenzierung zwischen tumorinfiltriertem oder inflammatorisch verändertem Gewebe möglich [58, 109, 147]. Lediglich die histologische Untersuchung erbringt eine absolute Sicherheit, zu diesem Zeitpunkt befindet sich die Operation jedoch bereits in einer fortgeschrittenen Phase, sodass das histologische Ergebnis keine Konsequenz für das weitere operative Vorgehen ergibt [58, 109]. Zou et al. berichten über eine histologische Sicherung in nur 56,9 Prozent der Fälle, bei denen eine Rekonstruktion aufgrund des klinischen Verdachtes einer Gefäßinfiltration durchgeführt wurde [58]. Auch in der vorliegenden Studie sicherte sich die Verdachtsdiagnose lediglich in 52,8 Prozent der Fälle histologisch.

### IV.3.2 Wie wichtig ist die Resektion im Gesunden?

Für viele Tumorentitäten, wie zum Beispiel dem Kolorektalkarzinom, konnten deutlich bessere Prognosen durch die vollständige Tumorentfernung erzielt werden [148]. Leitliniengemäß sollte auch bei Pankreaskarzinomen eine kurative R0-Tumorresektion, sowohl bei Standard- als bei erweiterten Resektionen, angestrebt werden [41, 42]. Hierbei gilt zu beachten, dass die prognostische Bedeutung der vollständigen Resektion beim Pankreaskarzinom nicht eindeutig belegt ist, obwohl der Resektionsstatus hier ein wichtiges Thema bildet. Standardoperationen erzielen nämlich häufig nur eine unvollständige Resektion und noch höhere R1-Raten werden nach erweiterten Resektionen beschreiben [101-103].

Viele Autoren können keinen Vorteil der vollständigen Tumorentfernung gegenüber der R1-Resektion im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie mit Venenresektion belegen [145, 149, 150]. Gleiche Ergebnisse zeigten sich bereits in zahlreichen Studien bei Standardpankreas Eingriffen [52, 103]. Entscheidende Faktoren stellen hierbei die uneinheitliche pathologische Bestimmung und die verschiedenen Definitionen des Resektionsstatus innerhalb der Studien dar [41, 103, 111]. Obwohl eine R1-Resektion prinzipiell den Nachweis von Tumorzellen am definitiven Resektionsrand impliziert, werden in vielen Veröffentlichungen zusätzlich ein Sicherheitsabstand, Lymphknotenmetastasen oder eine diskontinuierliche Ausbreitung im Sinne einer Perineural- oder Lymphgefäßinvasion im Rahmen der Erhebung des Resektionsstatus berücksichtigt [41, 102, 111]. Erst nach Einführung neuer pathologischer Untersuchungsstandards und einer strengeren Definition der vollständigen Tumorresektion mit Sicherheitsabständen von 1 mm, konnte die R1-Resektion als negativer Prädiktor für das Überleben identifiziert werden [151, 152]. Aufgrund der uneinheitlichen Definierung des Resektionsstatus sind Beschlüsse aus Metaanalysen, in denen Daten aus verschiedenen Zentren zusammengefügt wurden, mit Vorsicht zu interpretieren.

In unserem Patientenkollektiv wurde, nach Ausschluss von zwei Ausreißern, eine signifikant bessere Überlebensrate nach Tumorresektion im Gesunden im Vergleich zu unvollständig resezierten Tumoren berechnet. Ein Überlebensnachteil für fünf Patienten mit verbliebenem Tumorrest im Bereich der infiltrierten Vene konnte nicht nachgewiesen werden, möglicherweise ist dies auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen. Auch in vielen anderen *Single-Center*-Studien konnte ein Vorteil der R0-Resektion bei den erweiterten Eingriffen belegt werden [88, 102, 146, 153].

Viele Autoren behaupten, dass durch R1-Resektion, sowohl bei Standard- als auch bei erweiterten Eingriffen, ein besseres onkologisches *Outcome* als bei (multimodalen) Palliativverfahren erreicht wird [88, 145, 154]. Durch die nicht-randomisierte Methodologie dieser Studien kann hierbei jedoch von

einer Selektionsbias ausgegangen werden. Daraus resultierend lässt sich trotz o.g. Ergebnisse weiterhin festhalten, dass mangels hochwertiger Evidenz keine unvollständige Tumorresektion angestrebt werden sollte, wenn eine R0-Tumorresektion als unmöglich erachtet wird [41, 42].

### IV.3.3 Stellenwert der multimodalen Therapie

Leitliniengemäß wird das Pankreaskarzinom heutzutage, auch bei Gefäßbeteiligung, multimodal therapiert. Generell findet der multimodale Therapieaspekt in Studien zum postoperativen *Outcome* nur wenig Beachtung. Allerdings wird nach kurativer Therapie, unabhängig davon, ob eine Resektion im Gesunden gelungen ist, standardmäßig eine adjuvante Therapie empfohlen [41, 42]. Der diesbezügliche Überlebensvorteil ist eindeutig belegt [55, 155]. In der vorliegenden Studie konnte eine adjuvante Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes in mehr als einem Drittel der Fälle nicht eingeleitet oder musste frühzeitig abgebrochen werden. In der Literatur zeigt sich, dass trotz standardmäßiger Empfehlung, in 40 bis 70 Prozent der Fälle keine adjuvante Therapie erfolgt. Ähnlich hohe Raten werden nach Standardeingriffen beschrieben [55, 75, 88]. Eine Komplettierung der adjuvanten Therapie ohne Pausieren oder Dosisreduktionen gelten dennoch als prognostisch essenziell [2, 156]. Hieraus lässt sich ableiten, dass viele Patienten nicht von einem Überlebensvorteil einer multimodalen Therapie profitieren.

Neoadjuvante Therapien werden beim Pankreaskarzinom im Rahmen der Erweiterung der Resektionsgrenzen bei Gefäßbeteiligung zunehmend eingesetzt. Der Einsatzbereich einer neoadjuvanten Chemo- oder Radiochemotherapie in diesem Setting stellt ein wichtiges Forschungsthema dar [54, 76, 77]. In den letzten Jahren wurde untersucht wie auf Grundlage von präoperativen Kriterien individuelle Fälle als primär resektabel, *borderline* resektabel oder irresektabel eingestuft werden können, um anhand dessen entsprechende Therapieprotokolle sinnvoll einzusetzen. Hierbei dient die neoadjuvante Therapie bei nicht-primär resektablen Tumoren der Rückstufung des Tumorstadiums, sodass gegebenenfalls dennoch ein resektabler Zustand erreicht werden kann. Bei *borderline* resektablen Tumoren kann die neoadjuvante Behandlung eine geringere Rate an R1-Resektionen begünstigen [54, 76, 77]. Zur Prüfung des neoadjuvanten Therapieerfolges ist die Bildgebung wenig geeignet, da post-therapeutisch fibrotisch oder inflammatorisch verändertes Gewebe im Bereich der Gefäße, nicht sicher von Tumorgewebe differenziert werden kann [35]. Daher erfolgt die Stellung der Operationsindikation großzügig, Therapieeffekte werden hier auf Grundlage

der histopathologischen Befunde, der R0-Raten sowie der Überlebensdaten überprüft und die Klassifikationen anhand dessen entsprechend angepasst [35, 157].

Nach heutigem Standard erfolgt bei bildmorphologisch nachgewiesenem Venenkontakt und gegebener Resektabilität die primäre Resektion [41, 42]. Bezüglich des *Outcome* einer neoadjuvanten Therapie in dieser Situation liegen u.a. eine große prospektiv-randomisierte Studie aus Asien, wenige kleine randomisierte Studien und Metaanalysen von vor allem retrospektiven Daten vor, die günstigere R0- und Überlebensraten nach einer neoadjuvanten Therapie belegen [158-160]. Die Autoren berichten hier über eine nahezu Verdopplung der R0-Resektionsrate (von 51,8 vs. 26,1 Prozent) und des medianen Gesamtüberlebens (von im Median 21 vs. 12 Monate) [158]. Aufgrund dessen empfiehlt die französische Forschungsgruppe von Delpero et al. eine neoadjuvante Therapie bei allen Patienten, die eine venöse Gefäßbeteiligung vorweisen, auch wenn die Resektabilität gegeben ist [75]. Obwohl das optimale Therapieprotokoll bislang nicht fundiert ist, hat auch das amerikanische *National Comprehensive Cancer Network* seit 2018 seine Leitlinien zugunsten einer neoadjuvanter Vorbehandlung bei gegebener Resektabilität bei Venenbeteiligung angepasst [54]. Nach neulich aktualisierten deutschen Leitlinien, umfasst die Definition eines *borderline* resektablen Tumors mit Indikation einer neoadjuvanten Behandlung, ergänzend zu den rein anatomischen Kriterien wie u.a. einer Venenummauerung von über 180 Grad, auch ungünstige biologische Aspekte wie stark erhöhte Tumormarker oder den Verdacht von Lymphknotenmetastasen, als auch einen eingeschränkten Allgemeinzustandes des Patienten [42].

In Zukunft werden sich mutmaßlich anhand weiterer Ergebnisse randomisierter Studien, Verschiebungen in den Klassifikationen und Therapieprotokollen ergeben.

## IV.4 Limitationen der Studie

In diese Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich einer kurativ-intendierten Pankreaskarzinomresektion mit Venenrekonstruktionen unterzogen. Dadurch, dass viele Patienten mit unterschiedlichen Kasus in die Studie einbezogen wurden, ist unser Patientenkollektiv sowie im klinischen Alltag sehr heterogen und geht mit verschiedenen individuellen Prognosen einher. Die große Fallzahl ermöglichte eine Unterteilung in Subgruppen, sodass Überlebensdaten sinnvoll analysiert werden konnten und aussagekräftige Stellungnahmen zur Prognose möglich waren. Bestimmte Parameter, wie zum Beispiel ein Tumorrest im Bereich der MPA, lagen jedoch nur in geringer Fallzahl vor, weshalb sich hierdurch möglicherweise kein signifikanter Effekt auf das onkologische *Outcome* manifestierte.

Die Häufigkeit des Einsatzes neoadjuvanter Therapien, welche sowohl das Gesamt- als auch das tumorfreie Überleben beeinflussen, nahm in den letzten Jahren zu. Aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung dieser Subgruppen, konnte keine statistische Untersuchung mit verlässlichen Ergebnissen durchgeführt werden. Daher ist diese ungleiche Verteilung auch ein limitierender Faktor dieser Studie in Hinsicht auf das onkologische *Outcome*.

Auch bezüglich der Fragestellung der Effektivität einer antikoagulativen Therapie als Thromboseprophylaxe stellten sich Probleme. Zwar war eine Einteilung der Therapie möglich, die genaue Anwendung wurde jedoch sehr individuell gehandhabt, sodass möglicherweise auch hier Therapieeffekte verpasst wurden.

## IV.5 Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war es, das funktionelle und onkologische *Outcome*, mit Fokus auf Komplikationen in Verbindung mit der Gefäßrekonstruktion und auf mögliche beeinflussende Faktoren des Überlebens, zu analysieren.

Es zeigte sich, dass sowohl früh als auch spät auftretende Gefäßverschlüsse lebensbedrohliche Folgen haben können. Spät auftretende Verschlüsse können zudem auf ein Tumorrezidiv hindeuten. Präventiv kann eine effektive antikoagulative Therapie ohne relevant erhöhtes Blutungsrisiko eingesetzt werden. Ein Vorteil im Sinne einer geringeren Thromboserate konnte hierbei jedoch nicht belegt werden. Es ergaben sich Hinweise dafür, dass die Rekonstruktionstechnik einen Einfluss auf die Thromboserate hat. Konkret entwickelten (künstliche) Gefäßinterponate häufiger Thrombosen als primär rekonstruierte Gefäße. Aufgrund dessen sollten Interponate lediglich bei langstreckigen Gefäßresektionen zur Gewährleistung einer spannungsfreien Anastomose eingesetzt werden. Operative Komplikationen wie eine Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Gefäße und eine abdominelle Infektion können einem Verschluss zugrunde liegen, weshalb diese Komplikationen proaktiv zu identifizieren und zeitnah zu beherrschen sind. Mit dem Ziel eine Rekanalisierung zu erreichen oder um eine weitere Thrombusausbreitung zu verhindern, kann bei einem Gefäßverschluss eine antikoagulative Therapie oder eine interventionelle bzw. operative Behandlung angesetzt werden. Hierbei besteht jedoch eine hohe Rate an Therapieversagen, insbesondere bei spät auftretenden und spät behandelten Thrombosen. Aus diesem Grund werden oft nur symptomatische, früh auftretende Gefäßverschlüsse behandelt.

Eine wichtige Erkenntnis der vorliegenden Studie ist die Identifikation der MPA-Infiltration als unabhängig schlechten prognostischen Faktor für das Überleben, auch nach vollständiger Tumorresektion im Bereich des Gefäßes. Da der Effekt der Gefäßinfiltration auf das onkologische *Outcome* kontrovers diskutiert wird und sich der histologische Nachweis einer klinisch vermuteten Gefäßinfiltration nur in etwa der Hälfte der Fälle bestätigte, sollte bei klinischem Verdacht einer Venenbeteiligung grundsätzlich eine R0-Resektion angestrebt werden. Verschiedene Autoren konnten keinen Vorteil der vollständig gelungenen Tumorentfernung gegenüber der R1-Resektion im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie mit Venenresektion belegen. Vermutlich spielen hierbei die uneinheitliche pathologische Bestimmung sowie die Anwendung verschiedener Definitionen des Resektionsstatus eine entscheidende Rolle. In unserem Patientenkollektiv konnte, nach Ausschluss von zwei Ausreißern, ein signifikant besseres Überleben nach Tumorresektion im Gesunden gegenüber einer unvollständigen Resektion berechnet werden. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass durch R1-

Resektion eine bessere Überlebensrate als bei Palliativbehandlungen erzielt wird. Dennoch gibt es keine Evidenz eine Resektion bei fehlender Erwartung einer R0-Situation durchzuführen.

Sowohl nach R0- als auch R1-Resektion wird eine adjuvante Therapie empfohlen, da Überlebensvorteile hierdurch deutlich belegt sind. Häufig ist aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder schweren Nebenwirkungen keine (vollständige) Nachbehandlung möglich. Bei Verdacht einer Venenbeteiligung empfehlen einige Expertengruppen seit kurzem, aufgrund besserer Überlebens- und R0-Raten, die Einhaltung einer neoadjuvanten Therapie. In Zukunft sind weitere Verschiebungen im multimodalen Management der grenzwertig resektablen Pankreaskarzinome zu erwarten.

## V. LITERATUR

1. Bardeesy, N. and R.A. DePinho, *Pancreatic cancer biology and genetics*. Nature Reviews Cancer, 2002. **2**(12): p. 897-909.
2. Gallmeier, E. and T.M. Gress, *Pancreatic ductal adenocarcinoma*. Gastroenterologie, 2019. **14**(2): p. 131-148.
3. Basturk, O., et al., *A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas*. Am J Surg Pathol, 2015. **39**(12): p. 1730-41.
4. Adsay, N., et al., *WHO classification of tumours of the digestive system, in Intraductal neoplasm of the pancreas*. 2010, WHO, Lyon, France. p. 304.
5. Hruban, R.H., et al., *Progression model for pancreatic cancer*. Clinical Cancer Research, 2000. **6**(8): p. 2969-2972.
6. Yachida, S. and C.A. Iacobuzio-Donahue, *Evolution and dynamics of pancreatic cancer progression*. Oncogene, 2013. **32**(45): p. 5253-5260.
7. Coughlin, S.S., et al., *Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults*. Cancer Causes & Control, 2000. **11**(10): p. 915-923.
8. Larsson, S.C., et al., *Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts*. Br J Cancer, 2005. **93**(11): p. 1310-5.
9. Lin, Y., et al., *A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan*. Cancer Causes Control, 2002. **13**(3): p. 249-54.
10. Molina-Montes, E., et al., *Pancreatic Cancer Risk in Relation to Lifetime Smoking Patterns, Tobacco Type, and Dose–Response Relationships*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2020. **29**(5): p. 1009-1018.
11. Qiu, D., et al., *Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study*. J Epidemiol, 2005. **15 Suppl 2**: p. S157-67.
12. Berrington de Gonzalez, A., S. Sweetland, and E. Spencer, *A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer*. British journal of cancer, 2003. **89**(3): p. 519-523.
13. Jiao, L., et al., *Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts*. Cancer Causes & Control, 2010. **21**(8): p. 1305-1314.
14. Lowenfels, A.B., et al., *Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group*. N Engl J Med, 1993. **328**(20): p. 1433-7.
15. Lucenteforte, E., et al., *Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case–Control Consortium (PanC4)*. Annals of Oncology, 2012. **23**(2): p. 374-382.
16. Aarnio, M., et al., *Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes*. Int J Cancer, 1999. **81**(2): p. 214-8.
17. Giardiello, F., et al., *Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome*. Gastroenterology, 2000. **119**: p. 1447-53.
18. Lilley, M. and D. Gilchrist, *The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience*. Can J Gastroenterol, 2004. **18**(1): p. 17-21.
19. Lim, W., et al., *Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers*. Gastroenterology, 2004. **126**(7): p. 1788-94.
20. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. Ca-a Cancer Journal for Clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.
21. Robert Koch-Institut, *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Krebs in Deutschland 2015/2016*. 2019.

22. Hermann, S. and K. Kraywinkel, *Epidemiologie des Pankreaskarzinoms in Deutschland*. Der Onkologe, 2019. **25**(8): p. 647-652.
23. Rahib, L., et al., *Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States*. Cancer Res, 2014. **74**(11): p. 2913-21.
24. Mann, O., et al., *Surgery for advanced and metastatic pancreatic cancer--current state and perspectives*. Anticancer Res, 2006. **26**(1b): p. 681-6.
25. Reißig, T. and J. Siveke, *Duktales Adenokarzinom des Pankreas – Entstehung, Diagnostik, Therapie*. Der Onkologe, 2020. **26**(10): p. 977-985.
26. Cascinu, S., et al., *Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology, 2010. **21**(suppl\_5): p. v55-v58.
27. Chari, S.T., et al., *Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study*. Gastroenterology, 2005. **129**(2): p. 504-11.
28. Chari, S.T., et al., *Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer*. Gastroenterology, 2008. **134**(1): p. 95-101.
29. Ansari, D., et al., *Proteomic and genomic profiling of pancreatic cancer*. Cell biology and toxicology, 2019. **35**(4): p. 333-343.
30. Bettegowda, C., et al., *Detection of circulating tumor DNA in early-and late-stage human malignancies*. Science translational medicine, 2014. **6**(224): p. 224ra24-224ra24.
31. Vila-Navarro, E., et al., *MicroRNAs for detection of pancreatic neoplasia: biomarker discovery by next-generation sequencing and validation in 2 independent cohorts*. Annals of surgery, 2017. **265**(6): p. 1226.
32. Gheorghhe, G. and S. Bungau, *Early Diagnosis of Pancreatic Cancer: The Key for Survival*. 2020. **10**(11).
33. Harsha, H., et al., *A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer*. PLoS Med, 2009. **6**(4): p. e1000046.
34. Hidalgo, M., *Pancreatic Cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(17): p. 1605-1617.
35. Nguyen, A.H. and L.G. Melstrom, *Use of imaging as staging and surgical planning for pancreatic surgery*. Hepatobiliary Surgery and Nutrition, 2019. **9**(5): p. 603-614.
36. Motosugi, U., et al., *Detection of Pancreatic Carcinoma and Liver Metastases with Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging: Comparison with Contrast-enhanced Multi-Detector Row CT*. Radiology, 2011. **260**(2): p. 446-453.
37. Heinrich, S., et al., *Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness*. Annals of surgery, 2005. **242**(2): p. 235-243.
38. Kauhanen, S.P., et al., *A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer*. Ann Surg, 2009. **250**(6): p. 957-63.
39. Neoptolemos, J.P., et al., *A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(12): p. 1200-1210.
40. Wagner, M., et al., *Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma*. British Journal of Surgery, 2004. **91**(5): p. 586-594.
41. Seufferlein, T., et al., *S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom*. Z Gastroenterol, 2013. **51**(12): p. 1395-1440.
42. Onkologie, L., *S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-0100L*. Im Internet: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom>, 2021.

43. Alexakis, N., et al., *Current standards of surgery for pancreatic cancer*. BJS (British Journal of Surgery), 2004. **91**(11): p. 1410-1427.
44. Jones, L., et al., *Standard Kausch-Whipple Pancreatoduodenectomy*. Digestive Surgery, 1999. **16**(4): p. 297-304.
45. Weitz, J., et al., *Operation nach Kausch-Whipple*. Der Chirurg, 2004. **75**(11): p. 1113-1119.
46. Diener, M.K., et al., *A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma*. Ann Surg, 2007. **245**(2): p. 187-200.
47. Michalski, C.W., J. Weitz, and M.W. Büchler, *Surgery insight: surgical management of pancreatic cancer*. Nat Clin Pract Oncol, 2007. **4**(9): p. 526-35.
48. Clerveus, M., et al., *Pancreaticogastrostomy Versus Pancreaticojejunostomy After Pancreatoduodenectomy: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2014. **18**(9): p. 1693-1704.
49. Schorn, S., et al., *Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy—a systematic review with meta-analysis*. Langenbeck's Archives of Surgery, 2019. **404**(2): p. 141-157.
50. Kaman, L., et al., *Isolated roux loop pancreaticojejunostomy vs single loop pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy*. International Journal of Surgery, 2008. **6**(4): p. 306-310.
51. Perwaiz, A., et al., *Is isolated Roux loop pancreaticojejunostomy superior to conventional reconstruction in pancreaticoduodenectomy?* HPB (Oxford), 2009. **11**(4): p. 326-31.
52. Fusai, G., et al., *Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreatico-duodenectomy for pancreatic cancer*. Ejsso, 2008. **34**(12): p. 1309-1315.
53. Schwarz, R.E., et al., *The impact of splenectomy on outcomes after resection of pancreatic adenocarcinoma*. J Am Coll Surg, 1999. **188**(5): p. 516-21.
54. Tempero, M.A., et al., *Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2017. **15**(8): p. 1028.
55. Neoptolemos, J., D. Palmer, and P. Ghaneh, *Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet, 2017. **389**: p. 1011-1024.
56. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer*. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(25): p. 2395-2406.
57. Königer, J., et al., *R2 resection in pancreatic cancer--does it make sense?* Langenbecks Arch Surg, 2008. **393**(6): p. 929-34.
58. Zhou, Y.M., et al., *Pancreatectomy Combined with Superior Mesenteric Vein-Portal Vein Resection for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis*. World Journal of Surgery, 2012. **36**(4): p. 884-891.
59. Cameron, J.L., et al., *One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies*. Annals of Surgery, 2006. **244**(1): p. 10-15.
60. Simianu, V.V., et al., *Pancreatic cancer: Progress made*. Acta Oncologica, 2010. **49**(4): p. 407-417.
61. Winter, J.M., et al., *1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience*. J Gastrointest Surg, 2006. **10**(9): p. 1199-210; discussion 1210-1.
62. Birkmeyer, J.D., et al., *Surgeon volume and operative mortality in the United States*. N Engl J Med, 2003. **349**(22): p. 2117-27.
63. Lieberman, M.D., et al., *Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy*. Ann Surg, 1995. **222**(5): p. 638-45.
64. Renner, J., M. Grunewald, and B. Bein, *Patient Safety in the Anesthesia Can Anaesthetic management improve the Outcome?* Anasthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie, 2015. **50**(5): p. 314-321.

65. Soreide, J.A., O.M. Sandvik, and K. Soreide, *Improving pancreas surgery over time: Performance factors related to transition of care and patient volume*. International Journal of Surgery, 2016. **32**: p. 116-122.
66. Adham, M., et al., *Pancreatic resection in elderly patients: should it be denied?* Langenbecks Arch Surg, 2014. **399**(4): p. 449-59.
67. Cuadrado-García, A., et al., *Pancreatic Cancer resection in elderly patients: Analysis of outcomes*. Annals of Oncology, 2019. **30**: p. iv82.
68. Fong, Y., et al., *Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly*. Annals of surgery, 1995. **222**(4): p. 426-437.
69. Lightner, A.M., et al., *Pancreatic resection in the elderly*. J Am Coll Surg, 2004. **198**(5): p. 697-706.
70. Hartwig, W., et al., *Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome*. Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 81-7.
71. Nikfarjam, M., et al., *Additional Organ Resection Combined with Pancreaticoduodenectomy does not Increase Postoperative Morbidity and Mortality*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009. **13**(5): p. 915-921.
72. Xie, Z.B., et al., *Pancreatoduodenectomy with portal vein resection favors the survival time of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A propensity score matching analysis*. Oncol Lett, 2019. **18**(5): p. 4563-4572.
73. Mollberg, N., et al., *Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis*. Ann Surg, 2011. **254**(6): p. 882-93.
74. Snyder, R.A., et al., *Vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Patency rates and outcomes associated with thrombosis*. Journal of Surgical Oncology, 2018. **117**(8): p. 1648-1654.
75. Delpero, J.R. and A. Sauvanet, *Vascular Resection for Pancreatic Cancer: 2019 French Recommendations Based on a Literature Review From 2008 to 6-2019*. Frontiers in Oncology, 2020. **10**(40).
76. Abrams, R.A., et al., *Combined Modality Treatment of Resectable and Borderline Resectable Pancreas Cancer: Expert Consensus Statement*. Annals of Surgical Oncology, 2009. **16**(7): p. 1751-1756.
77. Callery, M.P., et al., *Pretreatment Assessment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Expert Consensus Statement*. Annals of Surgical Oncology, 2009. **16**(7): p. 1727-1733.
78. Farnell, M.B., et al., *A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma*. Surgery, 2005. **138**(4): p. 618-28; discussion 628-30.
79. Pedrazzoli, S., et al., *Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study*. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg, 1998. **228**(4): p. 508-17.
80. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality*. Ann Surg, 2002. **236**(3): p. 355-66; discussion 366-8.
81. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie*. Vol. 1. 2020: Thieme.
82. BIRTH, M., T.H. Ittel, and P.L. Pereira, *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. 2010: Springer.
83. Krumm, P., et al., *Depiction of Variants of the Portal Confluence Venous System Using Multidetector Row CT: Analysis of 916 Cases*. Rofo, 2011. **183**(12): p. 1123-1129.
84. Tjaden, C., M. Büchler, and T. Hackert, *Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms: ein Update*.

85. Thompson, S.M., et al., *Portomesenteric Venous Complications after Pancreatic Surgery with Venous Reconstruction: Imaging and Intervention*. RadioGraphics, 2020. **40**(2): p. 531-544.
86. Dua, M.M., et al., *Pancreatectomy with vein reconstruction: technique matters*. HPB, 2015. **17**(9): p. 824-831.
87. Miyazaki, M., et al., *Portal vein reconstruction at the hepatic hilus using a left renal vein graft*. Journal of the American College of Surgeons, 1995. **180**(4): p. 497-498.
88. Selvaggi, F., et al., *Outcome of superior mesenteric-portal vein resection during pancreatectomy for borderline ductal adenocarcinoma: results of a prospective comparative study*. Langenbecks Arch Surg, 2014. **399**(5): p. 659-65.
89. Sakamoto, Y., et al., *Reconstruction of hepatic or portal veins by use of newly customized great saphenous vein grafts*. Langenbecks Archives of Surgery, 2004. **389**(2): p. 110-113.
90. Miyazaki, M., et al., *Portal vein thrombosis after reconstruction in 270 consecutive patients with portal vein resections in hepatopancreatobiliary (HPB) surgery*. American Journal of Surgery, 2017. **214**(1): p. 74-79.
91. Chandrasegaram, M.D., et al., *Anticoagulation policy after venous resection with a pancreatectomy: a systematic review*. HPB (Oxford), 2014. **16**(8): p. 691-8.
92. Gao, W., et al., *Comparison of patency rates and clinical impact of different reconstruction methods following portal/superior mesenteric vein resection during pancreatectomy*. Pancreatology, 2016. **16**(6): p. 1113-1123.
93. Chua, T.C. and A. Saxena, *Extended Pancreaticoduodenectomy with Vascular Resection for Pancreatic Cancer: A Systematic Review*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2010. **14**(9): p. 1442-1452.
94. Malleo, G. and C.M. Vollmer, Jr., *Postpancreatectomy Complications and Management*. Surg Clin North Am, 2016. **96**(6): p. 1313-1336.
95. Liang, T.B., X.L. Bai, and S.S. Zheng, *Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: diagnosed according to International Study Group Pancreatic Fistula (ISGPF) definition*. Pancreatology, 2007. **7**(4): p. 325-31.
96. Tang, D., J.Q. Zhang, and D.R. Wang, *Long term results of pancreatectomy with portal-superior mesenteric vein resection for pancreatic carcinoma: a systematic review*. Hepatogastroenterology, 2011. **58**(106): p. 623-31.
97. Cho, C.W., et al., *Follow-up results of acute portal and splenic vein thrombosis with or without anticoagulation therapy after hepatobiliary and pancreatic surgery*. Annals of Surgical Treatment and Research, 2015. **88**(4): p. 208-214.
98. Ravikumar, R., et al., *Impact of portal vein infiltration and type of venous reconstruction in surgery for borderline resectable pancreatic cancer*. Br J Surg, 2017. **104**(11): p. 1539-1548.
99. Doi, R., et al., *Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial*. Surg Today, 2008. **38**(11): p. 1021-8.
100. Lygidakis, N.J., et al., *Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study*. Hepatogastroenterology, 2004. **51**(56): p. 427-433.
101. Giovinazzo, F. and G. Turri, *Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma*. 2016. **103**(3): p. 179-91.
102. Ouaisi, M., et al., *Vascular Reconstruction During Pancreatoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas Improves Resectability but does not Achieve Cure*. World Journal of Surgery, 2010. **34**(11): p. 2648-2661.
103. Esposito, I., et al., *Most Pancreatic Cancer Resections are R1 Resections*. Annals of Surgical Oncology, 2008. **15**(6): p. 1651-1660.
104. Boggi, U., et al., *Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer*. Surgery, 2009. **146**(5): p. 869-81.
105. Fukuda, S., et al., *Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma*. Arch Surg, 2007. **142**(2): p. 172-9; discussion 180.

106. Edge, S.B., et al., *AJCC cancer staging manual*. Vol. 649. 2010: Springer New York.
107. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM*. *Annals of Surgical Oncology*, 2010. **17**(6): p. 1471-1474.
108. Brunkhorst, F.M., et al., *S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge*. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2020. **115**(2): p. 37-109.
109. Ramacciato, G., et al., *Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma?* *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(4): p. 817-25.
110. Glebova, N.O., et al., *Technical risk factors for portal vein reconstruction thrombosis in pancreatic resection*. *Journal of Vascular Surgery*, 2015. **62**(2): p. 424-433.
111. Ravikumar, R., et al., *Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study*. *J Am Coll Surg*, 2014. **218**(3): p. 401-11.
112. Dovzhanskiy, D.I., et al., *Clinical Impact of Perioperative Myocardial Infarction After Pancreatic Surgery*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014. **18**(5): p. 929-934.
113. Freeman, W.K. and R.J. Gibbons, *Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing noncardiac surgery*. *Mayo Clinic proceedings*, 2009. **84**(1): p. 79-90.
114. Gawlas, I., et al., *Short-term but not long-term loss of patency of venous reconstruction during pancreatic resection is associated with decreased survival*. *J Gastrointest Surg*, 2014. **18**(1): p. 75-82.
115. Smoot, R.L., J.D. Christein, and M.B. Farnell, *Durability of portal venous reconstruction following resection during pancreaticoduodenectomy*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2006. **10**(10): p. 1371-1375.
116. Turley, R.S., et al., *Vascular Surgery Collaboration During Pancreaticoduodenectomy With Vascular Reconstruction*. *Annals of Vascular Surgery*, 2012. **26**(5): p. 685-692.
117. Young, K. and R. Wong, *Evaluation and management of acute and chronic portal vein thrombosis in patients with cirrhosis*. *Clinical liver disease*, 2017. **10**(6): p. 152.
118. Kim, S.M., et al., *Reconstruction of portal vein and superior mesenteric vein after extensive resection for pancreatic cancer*. *Journal of the Korean Surgical Society*, 2013. **84**(6): p. 346-352.
119. Woodrum, D.A., H. Bjarnason, and J.C. Andrews, *Portal Vein Venoplasty and Stent Placement in the Nontransplant Population*. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2009. **20**(5): p. 593-599.
120. Novellas, S., et al., *Palliative portal vein stent placement in malignant and symptomatic extrinsic portal vein stenosis or occlusion*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009. **32**(3): p. 462-70.
121. Javed, A.A., et al., *Pancreaticoduodenectomy with venous resection and reconstruction: current surgical techniques and associated postoperative imaging findings*. *Abdominal Radiology*, 2018. **43**(5): p. 1193-1203.
122. Chu, C.K., et al., *Prosthetic graft reconstruction after portal vein resection in pancreaticoduodenectomy: a multicenter analysis*. *J Am Coll Surg*, 2010. **211**(3): p. 316-24.
123. Pfrepper, C., *Paraneoplastic Thromboembolism and Thrombophilia: Significance in Visceral Medicine*. *Visceral Medicine*, 2020. **36**(4): p. 280-287.
124. Hicks, A.M., et al., *Visceral Thromboses in Pancreas Adenocarcinoma: Systematic Review*. *Clinical Colorectal Cancer*, 2018. **17**(2): p. E207-E216.
125. Ishigaki, K., et al., *Thromboembolisms in Advanced Pancreatic Cancer: A Retrospective Analysis of 475 Patients*. *Pancreas*, 2017. **46**(8): p. 1069-1075.
126. Rajani, R., et al., *The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **32**(9): p. 1154-62.
127. Sharma, A.M., D. Zhu, and Z. Henry, *Portal vein thrombosis: When to treat and how?* *Vascular Medicine*, 2016. **21**(1): p. 61-69.
128. Valla, D.-C. and B. Condat, *Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management*. *Journal of Hepatology*, 2000. **32**(5): p. 865-871.

129. Blom, J.W., S. Osanto, and F.R. Rosendaal, *High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: a cohort study of 202 patients*. Eur J Cancer, 2006. **42**(3): p. 410-4.
130. Valeriani, E., et al., *Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives*. Vascular health and risk management, 2019. **15**: p. 449-461.
131. Sgroi, M.D., et al., *Vascular reconstruction plays an important role in the treatment of pancreatic adenocarcinoma*. Journal of Vascular Surgery, 2015. **61**(2): p. 475-480.
132. Lee, A.Y., et al., *Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(2): p. 146-53.
133. *S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)*. 2015.
134. Hashimoto, D., et al., *Efficacy and safety of postoperative anticoagulation prophylaxis with enoxaparin in patients undergoing pancreatic surgery: A prospective trial and literature review*. Pancreatology, 2017. **17**(3): p. 464-470.
135. Yamashita, Y., et al., *Efficacy of postoperative anticoagulation therapy with enoxaparin for portal vein thrombosis after hepatic resection in patients with liver cancer*. Thrombosis Research, 2014. **134**(4): p. 826-831.
136. Terasaki, F. and Y. Fukami, *Comparison of end-to-end anastomosis and interposition graft during pancreatoduodenectomy with portal vein reconstruction for pancreatic ductal adenocarcinoma*. 2019. **404**(2): p. 191-201.
137. Schmidt, T., et al., *Cavernous transformation of the portal vein in pancreatic cancer surgery-venous bypass graft first*. Langenbecks Arch Surg, 2020. **405**(7): p. 1045-1050.
138. Fujii, T., et al., *Vein resections >3 cm during pancreatectomy are associated with poor 1-year patency rates*. Surgery, 2015. **157**(4): p. 708-715.
139. Kearon, C., et al., *Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2, Supplement): p. e419S-e496S.
140. Hirono, S., et al., *Indication for the use of an interposed graft during portal vein and/or superior mesenteric vein reconstruction in pancreatic resection based on perioperative outcomes*. Langenbeck's Archives of Surgery, 2014. **399**(4): p. 461-471.
141. Lang, S.A., et al., *Clinical Management of Acute Portal/Mesenteric Vein Thrombosis*. Viszeralmedizin, 2014. **30**(6): p. 394-400.
142. Mugu, V.K., et al., *Evaluation of Technical Success, Efficacy, and Safety of Portomesenteric Venous Intervention following Nontransplant Hepatobiliary or Pancreatic Surgery*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2020. **31**(3): p. 416-424. e2.
143. Plessier, A., et al., *Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study*. Hepatology, 2010. **51**(1): p. 210-8.
144. DeLeve, L.D., D.-C. Valla, and G. Garcia-Tsao, *Vascular disorders of the liver*. Hepatology, 2009. **49**(5): p. 1729-1764.
145. Yekebas, E.F., et al., *En Bloc Vascular Resection for Locally Advanced Pancreatic Malignancies Infiltrating Major Blood Vessels: Perioperative Outcome and Long-term Survival in 136 Patients*. Annals of Surgery, 2008. **247**(2): p. 300-309.
146. Carrère, N., et al., *Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head*. World J Surg, 2006. **30**(8): p. 1526-35.
147. Nakao, A., et al., *Correlation Between Radiographic Classification and Pathological Grade of Portal Vein Wall Invasion in Pancreatic Head Cancer*. Annals of Surgery, 2012. **255**(1): p. 103-108.
148. Kuipers, E.J., et al., *Colorectal cancer*. Nature reviews. Disease primers, 2015. **1**: p. 15065-15065.
149. Tseng, J.F., et al., *Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2004. **8**(8): p. 935-950.

150. Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial*. JAMA, 2010. **304**(10): p. 1073-1081.
151. Konstantinidis, I.T., et al., *Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection?* Ann Surg, 2013. **257**(4): p. 731-6.
152. Verbeke, C.S., et al., *Redefining the R1 resection in pancreatic cancer*. BJS (British Journal of Surgery), 2006. **93**(10): p. 1232-1237.
153. Bachellier, P., et al., *Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile?* Am J Surg, 2001. **182**(2): p. 120-9.
154. Kuhlmann, K., et al., *Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer*. Surgery, 2006. **139**(2): p. 188-196.
155. Bassi, C., et al., *Influence of Surgical Resection and Post-Operative Complications on Survival following Adjuvant Treatment for Pancreatic Cancer in the ESPAC-1 Randomized Controlled Trial*. Digestive Surgery, 2005. **22**(5): p. 353-363.
156. Valle, J.W., et al., *Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study*. J Clin Oncol, 2014. **32**(6): p. 504-12.
157. Murakami, Y., et al., *National Comprehensive Cancer Network Resectability Status for Pancreatic Carcinoma Predicts Overall Survival*. World J Surg, 2015. **39**(9): p. 2306-14.
158. Jang, J.-Y., et al., *Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial*. Annals of surgery, 2018. **268**(2): p. 215-222.
159. Unno, M., T. Hata, and F. Motoi, *Long-term outcome following neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer compared to upfront surgery: a meta-analysis of comparative studies by intention-to-treat analysis*. Surgery Today, 2019. **49**(4): p. 295-299.
160. Versteijne, E., et al., *Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer*. The British journal of surgery, 2018. **105**(8): p. 946-958.

## VI. ANHANG

### VI.1 TNM-Klassifikation Pankreaskarzinome

American Joint Committee on Cancer, 7. Auflage

**T: Primärtumor:**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Nichtinvasives Karzinom
T1	Tumor begrenzt auf das Pankreas, Tumor <2 cm
T2	Tumor begrenzt auf das Pankreas, Tumor >2 cm
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des <i>Truncus coeliacus</i> oder der <i>Arteria mesenterica superior</i>
T4	Tumor infiltriert <i>Truncus coeliacus</i> oder <i>Arteria mesenterica superior</i>

**N: Regionäre Lymphknoten:**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknoten befallen
N1	Befall regionärer Lymphknoten

**M: Metastasen:**

M0	Keine Metastasen
M1	Metastasen

## VI.2 Definition Sepsis

nach Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft

**I. Nachweis der Infektion, Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien**

**II. „Severe inflammatory host response“ (SIRS),  
mindestens 2 Kriterien:**

Fieber ( $\geq 38\text{ °C}$ ) oder Hypothermie ( $\leq 36\text{ °C}$ ) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung

Tachykardie: Herzfrequenz  $\geq 90/\text{min}$

Tachypnoe (Frequenz  $\geq 20/\text{min}$ ) oder Hyperventilation ( $\text{PaCO}_2 \leq 4.3\text{ kPa}/\leq 33\text{ mmHg}$ )

Leukozytose ( $\geq 12000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4000/\text{mm}^3$ ) oder  $\geq 10\%$  unreife Neutrophile im Differentialblutbild

## VII. DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf angefertigt. An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. W. T. Knoefel bedanken für die Möglichkeit, in seiner Klinik meine Dissertation schreiben zu dürfen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. F. Kröpil und Herrn Dr. H. Ashmawy, die mich bei meiner Arbeit betreuten und bei Prof. Dr. A. Rehders für seine Hilfe und Beratung.

Ein besonders herzlicher Dank geht an meinen Ehemann und an Lea, die mir mit Motivation und Unterstützung zur Seite gestanden haben.