

Chirurgische Klinik, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Universitätsklinikum Rostock

Abteilungsleiter: Prof. Dr.med. Ernst Klar

**Adjuvante Chemotherapie nach onkologischer Resektion  
beim duktalem Pankreaskarzinom:  
Leitlinienempfehlung versus Realität**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von Johanna Bochow  
geboren in 27474 Cuxhaven

**Gutachter:**

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Bettina M. Rau, Abteilung Allgemeine-,  
Viszeral- und Thoraxchirurgie Klinikum Neumarkt
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Georg Lamprecht, Klinik für  
Gastroenterologie Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Christiane Bruns, Klinik für Allgemein-,  
Viszeral- und Tumorchirurgie Universitätsmedizin Köln

Datum der Einreichung: 06. Oktober 2017

Datum der Verteidigung: 20. Juni 2018

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis:</b> .....	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	8
1.2 Klinische Symptome, Diagnostik und Staging .....	9
1.3 Chirurgische Therapie.....	11
1.4 Pathologie und R1-Resektion .....	12
1.5 Adjuvante und neoadjuvante Therapie .....	14
1.6 Palliative Therapie .....	19
1.7 Prognose.....	19
<b>2. Fragestellung und Eingrenzung der Thematik</b> .....	<b>21</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>22</b>
3.1 Patientengut.....	22
3.2 Behandlung .....	23
3.3 Pathologisches Aufarbeitungsprotokoll .....	25
3.4 Statistische Auswertung.....	25
3.5 Definitionen .....	26
3.5.1 Pankreasfistel.....	26
3.5.2 Magenentleerungsstörung (gastric emptying delay, GED) .....	27
3.5.3 Komplikationen .....	27
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
4.1 Biologische Daten, Ätiologie und Anamnese .....	29
4.2 Perioperatives Risiko .....	31
4.3 Präoperative Diagnostik.....	32
4.4 Operative und begleitende Therapie .....	34
4.5 Histologie .....	36
4.6 Komplikationen.....	37
4.7 Langzeit Follow-Up .....	39
4.7.1 Nachbefragungsart und –zeitraum .....	39
4.7.2 Erneute Krankenhausbehandlung und adjuvante Therapie .....	41
4.7.3 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben .....	47
4.7.5 Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf die Prognose im postoperativen Langzeitverlauf .....	47

<b>5. Diskussion</b> .....	<b>53</b>
5.1 Biologische Daten, Ätiologie und Anamnese .....	53
5.2 Perioperatives Risiko .....	53
5.3 Diagnostik .....	54
5.4 Chirurgische und begleitende Therapie .....	54
5.5 Histologie .....	55
5.6 Komplikationen und Krankenhausmortalität .....	56
5.7 Langzeit Follow-Up .....	57
<b>6. Thesenkatalog</b> .....	<b>64</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>66</b>
<b>8. Lebenslauf</b> .....	<b>81</b>
<b>9. Publikationen</b> .....	<b>83</b>
<b>9. Selbstständigkeitserklärung</b> .....	<b>85</b>
<b>10. Danksagung</b> .....	<b>86</b>

**Abkürzungsverzeichnis:**

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANV	Akutes Nierenversagen
AMS	Arteria mesenterica superior
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinischer Fachgesellschaften
C2	Alkohol (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Ca	Karzinom
CI	Confidence Interval
CCE	Cholezystektomie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
D/HF	Dialyse/Hämodiafiltration
DM	Diabetes mellitus
EK	Erythrozytenkonzentrat
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPT	endoskopische Papillotomie
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endosonographie
FAMM	family atypical mole melanoma
FFP	Fresh Frozen Plasma
FNA	Feinnadelaspiration
FU	Follow - up
GE	Gastroenterostomie
GED	gastric emptying delay
ITS	Intensivtherapiestation
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzkrankheit
LE	Lungenembolie
LK	Lymphknoten
MDP	Magen - Darm - Passage

MODS	Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (Multiorganversagen)
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Magensonde
n	Patientenzahl
n.s.	nicht signifikant
OP	Operation
p	statistische Signifikanz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Pankreatikoduodenektomie
PDK	Periduralkatheter
POD	postoperativer Tag
PPPD	pyloruspreserving pancreaticoduodenectomy
s.c.	subcutan
SIRS	systemisches inflammatorisches Response Syndrom
SLD	Stationäre Liegedauer
TK	Thrombozyten Konzentrat
TNM	onkologisches Stagingssystem ( <u>T</u> umorgröße – <u>N</u> odaler Status - <u>M</u> etastasen)
TVT	tiefe Venenthrombose
VMS	Vena mesenterica superior
VP	Vena portae
vs.	versus

## **Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde die im Juli 2007 in der S3-Leitlinie „exokrines Pankreaskarzinom“ ausgesprochene Empfehlung zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie beim resezierten Pankreaskarzinom hinsichtlich deren Umsetzung in der Routineversorgung untersucht. In dieser Leitlinie wird unabhängig vom Tumorstadium und Resektionsstatus bei allen resezierten Patienten eine adjuvante Chemotherapie empfohlen.

Das eingeschlossene Gesamtkollektiv wurde hierfür in zwei Gruppen unterteilt, nämlich vor (03/2003 bis 07/2007) und nach (08/2007 bis 12/2012) Publikation der S3-Leitlinie. In der Abteilung für Allgemeine-, Viszeral-, Gefäß-, Thorax-, und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Rostock wurde im Zeitraum von März 2003 bis Dezember 2012 insgesamt 128 Patienten mit der Diagnose eines Pankreaskarzinom onkologisch reseziert und in die Analyse miteingeschlossen.

Trotz eines ausgedehnteren chirurgischen Resektionsausmaßes, welches sich in einer signifikant häufiger durchgeführten totalen Pankreatektomie ( $p < 0,005$ ) und einer signifikant häufiger durchgeführten venösen Resektion (V. mesenterica superior/V. portae) ( $p < 0,005$ ) niederschlug kam es zu keiner Änderung der Krankenhausletalität und der Komplikationsrate. Nach der Veröffentlichung der S3 Leitlinie stieg die Rate an empfohlener Chemotherapie von 86% auf 100% ( $p = 0,0036$ ), wobei allerdings nur 69% bzw. 82% der Patienten die Chemotherapie tatsächlich begonnen hatten. Der Hauptgrund hierfür liegt in einem Vorbehalt gegenüber der adjuvanten Behandlung, denn mehr als ein Drittel aller Patienten lehnten die adjuvante Therapie ab. Ein weiterer Grund für die fehlende Durchführung lag an chirurgischen Komplikationen, die bei 21% der Patienten zu einer verlängerten Rekonvaleszenz führte, die den leitliniengerechten Beginn der Chemotherapie innerhalb von 6 Wochen nach OP verhinderte.

In beiden Gruppen konnte in weniger als 50% der Patienten die Chemotherapie komplettiert werden. Dies lag vornehmlich am Auftreten von Nebenwirkungen bei 32% aller Patienten sowie am Auftreten eines Rezidivs bei 35% aller Patienten, welches einem Wechsel auf ein palliatives Regime führte bzw. eine weitere Behandlung seitens der Patienten nicht gewünscht war.

Unsere Analyse zeigt ferner, dass sich nur eine vollständig durchgeführte Chemotherapie positiv auf das mediane tumorfreie Überleben (15,1 Monate vs. 7,9 Monate,  $p = 0,0093$ ) sowie das mediane Gesamtüberleben (23,8 Monate vs. 12,5 Monate,  $p = 0,0007$ ) auswirkt.

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Über 16000 Menschen erkrankten im Jahr 2010 an einem exokrinen Pankreaskarzinom. Dies entspricht einer Neuerkrankungsrate von 8020 bei Männern und 8060 bei Frauen mit steigender Tendenz. Ein wesentliches Problem dieser Erkrankung besteht nach wie vor in der späten Diagnosestellung in häufig lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadien. So liegt die relative 5 Jahres- Überlebensrate sowohl für Frauen als auch für Männer bei 8%. In Deutschland weist das Pankreaskarzinom unter allen Krebsarten die schlechteste Prognose auf. <sup>[1, 2]</sup>

Seit vielen Jahren werden verschiedenste exogene Faktoren wie Ernährungs- und Lebensgewohnheiten als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinoms untersucht. Dennoch ist die Studienlage uneinheitlich, so dass es zurzeit nur wenige allgemein anerkannte Empfehlungen zur primären Prävention gibt. <sup>[3]</sup> In mehreren internationalen Untersuchungen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Adipositas (BMI >30) und dem gehäuften Auftreten von Pankreaskarzinom. <sup>[4-6]</sup>

Zweifelsfrei ist der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung des Pankreaskarzinoms belegt. <sup>[7-9]</sup> In einem aktuellen Vergleich von 12 Fall-Kontroll-Studien an insgesamt 6507 Pankreaskarzinomfällen konnte belegt werden, dass das Risiko an Pankreaskarzinom zu erkranken auf das 2.2 fache steigt. <sup>[10]</sup> Selbst in Bezug zum Passivrauchen scheint es einen Zusammenhang zu geben. <sup>[11]</sup>

Als weiterer Risikofaktor wird das Auftreten eines Diabetes mellitus diskutiert. Inwieweit ein Pankreaskarzinom einen Diabetes mellitus bedingt oder ob der Diabetes mellitus als eine Frühmanifestation des Pankreaskarzinom angesehen werden kann ist derzeit noch unklar. In einer großen aktuellen Metaanalyse an 9220 Pankreaskarzinompatienten konnte gezeigt werden, dass die OR für Diabetes mellitus Typ 2 und das Auftreten eines Pankreaskarzinoms bei 1,8 liegt (95% CI: 1,66- 1,89). <sup>[12]</sup> Eine weitere große Fall-Kontroll-Studie an 736 Pankreaskarzinompatienten versus 1875 Kontrollpatienten zeigte eine Prävalenz von 40% für Diabetes mellitus beim Pankreaskarzinom. Das Auftreten eines *new onset* Diabetes mellitus lag mit 52% in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 24% <sup>[13]</sup>, was die Vermutung des Diabetes mellitus als Frühmanifestation eines Pankreaskarzinom unterstreicht. <sup>[14], [15]</sup>

Weiterhin bekannt ist die Assoziation zwischen bestimmten Erkrankungen und einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines exokrinen Pankreaskarzinoms. Hierzu gehört das Peutz-Jeghers-Syndrom mit einem Erkrankungsrisiko von 36 – 42%,<sup>[16, 17]</sup> das FAMM-Syndrom (family atypical mole melanoma) mit einem 17% Lebenszeitrisiko.<sup>[18–20]</sup> Ferner besteht ein 2 – 6-fach erhöhtes Risiko für Patienten und Angehörige eines hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom und einer hiermit assoziierten Keimbahnmutation des BRCA 1 und 2 Gens.<sup>[21, 22]</sup>

Für Patienten mit hereditärer Pankreatitis, einer seltenen autosomal-dominant vererbten Erkrankung, wird ein 50-70-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinom angegeben.<sup>[23, 24]</sup> Ebenso weisen Patienten mit einer rezidivierenden chronischen Pankreatitis ein 2,3 bis 18,5-fach erhöhtes Risiko hierfür auf.

## 1.2 Klinische Symptome, Diagnostik und Staging

Treten klinische Symptome auf, so liegt häufig ein fortgeschrittenes Stadium des Pankreaskarzinoms vor.<sup>[25]</sup> Zu den klinischen Leitsymptomen zählt der Verschlussikterus und der Oberbauchschmerz.<sup>[26, 27]</sup> Das Auftreten von Rückenschmerzen ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet<sup>[28]</sup>, da die Zeit vom Auftreten von Symptomen bis zur definitiven Behandlung bei diesen Patienten deutlich länger ist als bei den Patienten, deren Erstmanifestation ein Verschlussikterus ist.<sup>[29]</sup> Ein schmerzloser Ikterus tritt in bis zu 20% der Pankreaskarzinome auf und gilt als prognostisch günstigeres Symptom.<sup>[2, 29–31]</sup>

Ein neu aufgetretener Diabetes mellitus Typ II kann ein frühes Symptom eines Pankreaskarzinoms darstellen (Literatur wie oben). Dennoch sollte das alleinige Auftreten eines Diabetes mellitus ohne weitere Symptome keine weitere Diagnostik nach sich ziehen, da dieser Zusammenhang bisher nicht ausreichend belegt ist<sup>[2]</sup> Selten kann das Auftreten einer akuten Pankreatitis das Erstsymptom eines Karzinoms sein. Eine weitere Diagnostik ist insbesondere dann indiziert, wenn eine Pankreatitis unklarer Genese bei Patienten über 50 Jahren vorliegt.<sup>[2]</sup>

Etablierte bildgebende Diagnostikverfahren sind die Abdomen Sonographie, Multidetektor-CT, MRT mit oder ohne MRCP, Endosonographie und ERCP. Grundsätzlich sollte als erste bildgebende Diagnostik eine Oberbauchsonographie zum Abschätzen des lokalen Befundes und möglicher Metastasensuche durchgeführt werden.<sup>[2]</sup> Die Multidetektor-CT oder die MRT mit MRCP stellen die bildgebenden Verfahren der Wahl dar und unterscheiden sich

hinsichtlich ihrer Sensitivität nicht. Die Multidetektor - CT sollte biphasisch (arterielle und portalvenöse Phase) durchgeführt werden und eine Schichtdicke von < 3 mm aufweisen. Die Mindestanforderungen an das MRT mit MRCP bestehen in 1,5 Tesla, Standardwichtung (T1 und T2 einschließlich MRCP) sowie einer Schichtdicke von 5-7 mm. [32, 33]

Als weiteres sensitives, jedoch sehr untersucherabhängiges Verfahren steht die Endosonographie zu Verfügung, die in erfahrenen Händen der CT und MRT überlegen sein kann. [2]

Die ERCP ist der MRCP hinsichtlich der diagnostischen Treffsicherheit für die Untersuchung der Gallengänge und des Pankreasgangs gleichwertig. [32] Während die ERCP als invasives Verfahren mit dem Nachteil potentieller Komplikationen belastet ist bietet sie andererseits die Möglichkeit einer therapeutischen Intervention wie der Stenteinlage zur Entlastung eines Verschlussikterus.

Die Feinnadelaspiration (FNA) ist ein sehr sensitives und hochspezifisches Verfahren zum zytologischen bzw. histologischen Nachweis eines Pankreaskarzinoms. [34-36] Sie ist jedoch in den meisten Fällen entbehrlich, da bei Operabilität auch Raumforderungen unklarer Dignität operiert werden sollten. Eine bioptische Diagnosesicherung einer Raumforderung im Pankreas bei potenziell resektablem Befund ist daher präoperativ nicht notwendig. Eine Ausnahme stellt eine palliative bzw. nicht resektable Situation dar. In diesem Fall ist eine FNA zur histologischen Sicherung erforderlich, um eine Fehlbehandlung zu vermeiden. [2]

Der Tumormarker CA19-9 ist überwiegend aber nicht ausschließlich mit dem Pankreaskarzinom assoziiert. Erhöhte Serumspiegel treten nicht nur bei gutartigen Erkrankungen des pankreatobiliären Systems sondern auch bei Magen-, Ovarial-, und hepatozellulärem Karzinom auf. [37] Aufgrund der geringen Spezifität sollte das CA19-9 daher nicht als laborchemische Primärdiagnostik eingesetzt werden. [2] Bei bestehendem Nachweis einer unklaren Raumforderung im Pankreas kann die Bestimmung von CA19-9 die diagnostische Treffsicherheit der radiologischen Diagnostik jedoch deutlich erhöhen [38, 39]

Bei stark erhöhtem CA19-9 und bestehendem Aszites ist eine Staging Laparoskopie empfehlenswert, um den V.a. eine peritoneale Metastasierung nachzuweisen bzw. auszuschließen. [40-42]

### 1.3 Chirurgische Therapie

Aufgrund der häufig späten Diagnosestellung und der aggressiven Tumorbilologie sind lediglich 20-30% der Patienten mit einem Pankreaskarzinom resektabel. [43-45] Nach wie vor stellt die onkologische Resektion den einzig potentiell kurativen Ansatz in der Behandlung dieser Erkrankung und den wichtigsten Faktor für das Langzeitüberleben dar. Ein wichtiges Ziel hierbei ist die R0-Resektion, d.h. die mikroskopisch komplette Tumorfreiheit der Resektionsränder [46-48]

Das operative Verfahren der Wahl zur Resektion des Pankreaskopfkarcinoms ist die klassische Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple oder die pyloruserhaltende Modifikation dieser Operation nach Longmire-Traverso. Zwei Metaanalyse konnten hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und Überleben keinen Unterschied zwischen beiden Verfahren feststellen. [49] Das Ausmaß der Lymphknotendisektion hat hierbei keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben [50, 51]. Entsprechend der Consensuskonferenz der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ 2014 wird als „Standard“ Lymphadenektomie die Entfernung der Lymphknoten peripankreatisch, im Lig. hepatoduodenale und entlang der rechten Zirkumferenz der A. mesenterica superior definiert, wie Abb. 1 veranschaulicht. [51] Hierbei sollten mindestens 10 Lymphknoten disseziert und histologisch untersucht werden, um einen aussagekräftigen N-Status zu erzielen, was wiederum prognoserelevant.

Die Frage der Resektabilität orientiert sich an den befallenen Nachbarstrukturen. Als nicht resektabel gelten Pankreaskopftumore, die die A. mesenterica superior sowie den Truncus coeliacus infiltrieren, da sie mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität einhergeht. [51-53] und das Langzeitüberleben nicht verbessert. [54, 55] Demgegenüber stellt eine Infiltration des venösen Systems (V. portae, V. mesenterica superior, V. lienalis) keine Verschlechterung der Prognose dar. [56, 57] Die Morbidität und Mortalität bei Resektion venöser Gefäße ist im Vergleich zur Pankreatoduodenektomie ohne venöse Resektion nicht erhöht [58-62] Die multiviszerales *en block*- Resektion weiterer benachbarter Organe ist dann indiziert, wenn hierdurch eine R0- Resektion erreicht werden kann, was nach wie vor den wichtigsten prognostischen Faktor des Pankreaskarzinoms darstellt [63-65]

Das chirurgische Vorgehen bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie. [66, 67] Auch hier gilt, dass die Resektion bei Infiltration von Nachbarorganen entsprechend ausgeweitet werden sollte um eine R0-Situation zu erreichen. [68]

Für das Pankreaskorpuskarzinom ist die erweiterte Pankreaslinksresektion oder ggf. die totale Duodenopankreatektomie zu favorisieren. [67, 69, 70]

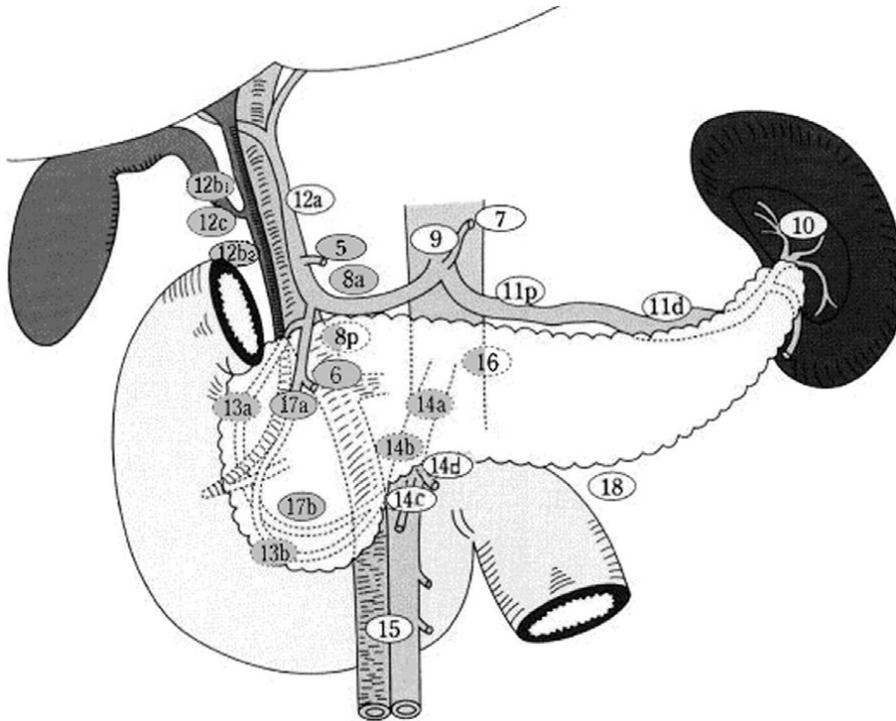


Abb.1: Empfohlene „Standard Lymphadenektomie“ durch die ISGPS 2014

Minimal-invasive Operationstechniken haben seit der Jahrtausendwende zunehmend Einzug in der Pankreaschirurgie genommen. [71] Auch im Bereich der onkologischen Resektionen sind laparoskopische Techniken zunehmend etabliert, jedoch noch spezialisierten Zentren vorbehalten und der offenen Chirurgie in erfahrenen Händen mittlerweile gleichwertig. [72]

#### 1.4 Pathologie und R1-Resektion

Der histologisch häufigste Typ maligner Pankreastumore ist mit ca. 90% das Adenokarzinom des exokrinen Drüsenanteiles vom duktalem Typ. Weitaus seltener sind Zystadenome, papilläre oder muzinöse sowie neuroendokrine Tumoren [73] Am häufigsten, zu ca. 75%, sind Pankreaskarzinome im Pankreaskopf lokalisiert. [25, 74]

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Übersicht der TNM- Klassifikation der AJCC 2017

Tabelle 1: TNM- Klassifikation und UICC Stadien des exokrinen Pankreaskarzinoms (AJCC 2017)

TNM		UICC- Stadium	
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ	<b>0</b>	Tis N0 M0
<b>T1</b>	Tumor begrenzt auf Pankreas < 2cm	<b>1</b>	T1 N0 M0, T2 N0 M0
<b>T2</b>	Tumor begrenzt auf Pankreas > 2cm	<b>2</b>	T3 N0 M0
<b>T3</b>	Tumor erstreckt sich direkt in Duodenum, D.choledochus oder peripankreatisches Gewebe	<b>3</b>	T1-3 N1 M0
<b>T4</b>	Tumor erstreckt sich direkt in Magen, Milz oder benachbarte große Gefäße	<b>4A</b>	T4 jedes N M0
<b>N0</b>	keine regionären Lymph- knotenmetastasen	<b>4B</b>	jedes T jedes N M1
<b>N1</b>	regionäre Lymphknotenmetastasen		
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen		
<b>M1</b>	Fernmetastasen		

Zwei weitere Formeln werden der TNM- Klassifikation zugefügt.

Das Grading beschreibt den Differenzierungsgrad maligner Tumoren und wird in drei Grade unterschieden:

- G1: hoch (gut) differenziertes Karzinom
- G2: mäßig differenziertes Karzinom
- G3: schlecht differenziertes Karzinom

Die R- Einordnung gibt den chirurgischen Erfolg einer Resektion an:

- R0 kein Tumor (makroskopisch und mikroskopisch)
- R1 mikroskopisch residueller Tumor  
(Absetzungsrän der mikroskopisch nicht tumorfrei)
- R2 makroskopisch residueller Tumor

Bezogen auf den R- Status werden beim Pankreaskarzinom unterschiedliche Definitionen und Aufarbeitungsprotokolle seitens der Pathologie verwendet, die die Rate an R0 bzw. R1- Resektionen maßgeblich beeinflussen.

Nach der Leitlinie des British Royal College of Pathologists besteht eine R1 Situation dann, wenn sich innerhalb von 1 mm vom Absetzungsrand Tumorzellen befinden. <sup>[75]</sup> Die International Union Against Cancer (UICC) definiert eine R1-Situation als das Vorliegen von

Tumorzellen direkt am den Resektionsrand des Resektates<sup>[76]</sup>, diese Definition wird auch am Institut für Pathologie unserer Universität zugrunde gelegt<sup>[77]</sup>

Nicht nur auf der Grundlage der uneinheitlichen genutzten Definition variiert der Anteil der publizierten Raten an R1- Resektionen in der Literatur erheblich. Auch wird der prognostische Faktor des R- Status vor allem in älteren Studien uneinheitlich bewertet. Während einige Autoren einem positiven Resektionsrand einen Überlebensnachteil attestieren<sup>[78-80]</sup>, zeigte eine Metaanalyse von vier prospektiven klinischen Studien, dass einem R1 Status kein signifikanter Überlebensnachteil zugeschrieben werden kann.<sup>[81]</sup>

Trotz hoher publizierter R0 Raten ist ein großer Anteil an lokoregionären Rezidiven nach onkologischer Resektion für das Pankreaskarzinom charakteristisch.<sup>[82, 83]</sup> Die Frage nach der Diskrepanz zwischen formal kurativer Resektion und hoher Rezidivrate legte die Vermutung nahe, dass ein großer Prozentsatz der pathologischen Präparate nicht als R1 erkannt wird. Als eine der ersten Autoren beschäftigte sich Verbeke C. et al 2006 näher mit der Aufarbeitung von Pankreaskopfresektaten und entwickelte ein standardisiertes und sehr detailliertes pathologisches Aufarbeitungsprotokoll mit Analyse des sog. zirkumferentiellen Resektionsrandes. Entsprechend der Definition des British Royal College of Pathologists wurde eine R0-Resektion als minimaler Abstand von 1 mm zwischen Tumor und Präparatgrenze definiert. Sie konnte zum einen zeigen, dass die R1- Rate nach ihrem standardisierten Protokoll auf 85% stieg und zum anderen die 5-Jahres Überlebensrate der so R0 klassifizierten Patienten auf 50% anstieg.<sup>[46]</sup>

Diese Ansätze wurden von Esposito et al. aufgegriffen und bestätigt.<sup>[84]</sup> Eine Vielzahl weiterer Studien mit zusätzlichen Modifikationen in Bezug auf den Abstand zwischen Tumor und Präparatrand von > 1 mm zeigten ähnlich hohe Anteile an R1 Raten mit entsprechender prognostischer Relevanz<sup>[85, 86]</sup>

Dieser Tatsache wurde in Deutschland mittlerweile Rechnung getragen. Das „Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands“ (CRM-Konzept) zur Begutachtung von Pankreaskopfresektaten inklusive der Angabe des Abstands des Tumors zum Resektionsrand in mm wird in den aktuellen Leitlinien allgemein empfohlen<sup>[2]</sup>

## 1.5 Adjuvante und neoadjuvante Therapie

Die onkologische Resektion stellt nach wie vor den einzigen kurativen Therapieansatz des Pankreaskarzinoms dar. Dennoch liegt das Langzeitüberleben unter 20 %, dies ist durch das frühe und häufige Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen bedingt<sup>[77, 87]</sup>

Adjuvante Therapiestrategien sind daher sinnvoll, um das Langzeitüberleben zu verbessern. Die ersten Studien zur adjuvanten Radio- bzw. Chemotherapie beim resezierten Pankreaskarzinom wurden bereits Mitte der 1980er Jahre publiziert. <sup>[88]</sup> Inzwischen ist die Evidenz zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie unumstritten. Es liegen mehrere prospektiv-randomisierte multizentrische Studien vor, die in Tabelle 2 und 3 aufgeführt sind und eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens bzw. der 3- und 5 Jahresüberlebensrate belegen. Daher wird unabhängig vom R- Status nach jeder kurativ intendierten onkologischen Resektion eine adjuvante Chemotherapie empfohlen <sup>[2]</sup>

Während in US-amerikanischen Ländern aufgrund der Ergebnisse mehrerer großer Studien die Standardbehandlung in der Bestrahlung des Pankreasbetts sowie 5- FU als Radiosensitizer liegt <sup>[89-91]</sup>, führten die Resultate der ESPAC- Studie dazu, in Europa Abstand zur Therapie mit RCX zu nehmen, da die RCX mit oder ohne gekoppelter Chemotherapie einen kürzeres Gesamtüberleben nach sich ziehen. <sup>[92, 93]</sup> Aktuelle Meta-Analysen zur adjuvanten Radiochemtherapie ergaben zwei wesentliche Punkte: 1) die alleinige Chemoradiotherapie zeigten keinen signifikanten Vorteil bezüglich des Überlebens im Vergleich zur Observation. 2) die Chemoradiotherapie in kombinierter Chemotherapie bietet zwar einen geringen Überlebensvorteil gegenüber einer reinen Observation, zieht aber erhebliche toxische Effekte nach sich. <sup>[94, 95]</sup> Die Frage der adjuvanten Radiochemotherapie ist im Gegensatz zur alleinigen Chemotherapie noch nicht abschließend geklärt.

Neoadjuvante Therapiekonzepte haben sich beim potentiell resektablen Pankreaskarzinom bislang nicht durchgesetzt. Mehrere randomisierte Studien untersuchen die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie, wie z.B. die NEOLAP Studie (ClinicalTrials.gov Ident.nr: NCT02125136: Gemcitabine / nab- paclitaxel (PAC), FOLFIRINOX) als neoadjuvantes Chemotherapieprotokoll im lokal fortgeschrittenen nicht metastasierten duktalem Panreaskarzinom) sowie die NEOPAC- Studie (ClinicalTrials.gov Ident.nr: NCT01314027: NEOadjuvant Gemcitabine/Oxaliplatin Plus Adjuvant Gemcitabine im resektablen Pankreaskarzinom). <sup>[96]</sup>

Als Erstlinientherapie wurden Gemcitabine als auch in die Kombination aus 5-Floururacil und Folinsäure nach dem Mayo-Protokoll bzw. AIO- Schema empfohlen, wobei einerseits Gemcitabine als verträglicher gilt <sup>[94]</sup> und aufgrund der methodischen Schwäche der ESPAC- Studie dem 5- FU/ FA eine geringere Evidenzstärke beigemessen wurde. <sup>[94, 97]</sup>

Zum Beginn und der Dauer der adjuvanten Behandlung nach onkologischer Resektion des Pankreaskarzinoms liegen erst in jüngster Zeit erste Ergebnisse vor. In Anlehnung zum colorektalen Karzinom wird ein Beginn innerhalb von 6 Wochen postoperativ empfohlen, die

Dauer der Behandlung sollte sich über 6 Monate erstrecken. [2, 98, 99] In einer aktuellen Analyse der ESPAC-3 Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass die vollständige Durchführung der adjuvanten Chemotherapie ein unabhängiger Prognosefaktor für das Langzeitüberleben darstellt, während ein späterer Beginn bis zu 12 Wochen postoperativ keinen Einfluss hat. [99]

Tabelle 2a: Übersicht wegweisender prospektiv-randomisierter Chemotherapiestudien beim Pankreaskarzinom

	Anzahl der Patienten gesamt	mikroskopisch positiver Resektionsrand	medianes Überleben (Monate)	2 Jahres Überleben in % (95% KI)	5 Jahres Überleben in % (95% KI)
<b>CONKO 001</b>					
<b>(2007, update 2013)</b>					
Gemcitabine 1000mg/m <sup>2</sup> an Tag 1,8,15 für 6 Kurse	179	34 (von 179)	22,8	n.A.	16,6 (11,0-22,2)
Observation	175	27 (von 175)	20,2	n.A.	7,0 (3,2-10,8)
<b>JSAP (2005)</b>					
Cisplatin mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und 5-FU 500mg/m <sup>2</sup> Tag 1-5 für 2 Kurse	45	0 (R1=Ausschluss- kriterium)	12,5	n.A.	26,4
Observation	44	0 (R1=Ausschluss- kriterium)	15,8	n.A.	14,9

Tabelle 2b: Übersicht wegweisender prospektiv-randomisierter Chemotherapiestudien beim Pankreaskarzinom

	Anzahl der Patienten gesamt	mikroskopisch positiver Resektionsrand	medianes Überleben (Monate)	2 Jahres Überleben in % (95% KI)	5 Jahres Überleben in % (95% KI)
<b>JSPAC-2 (2009)</b>	118				
Gemcitabine 1000mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 für 3 Kurse	58	11 (von 58)	22,3	48,3 (n.A.)	23,9 (n.A.)
Observation	60	19 (von 60)	18,4	40 (n.A.)	10,6 (n.A.)
<b>ESPAC 3 (2010)</b>	1088				
Gemcitabine 1000mg/m <sup>2</sup> an Tag 1,8,15 für 6 Kurse	537	189 (von 537)	23,6	49,1 (44,8-53,4)	n.A.
20mg/m <sup>2</sup> FS + 425mg/m <sup>2</sup> 5-FU an Tag 1,2,3,4,5 alle 28 Tage für 6 Kurse	551	195 (von 551)	23	48,1 (43,8-52,4)	n.A.
<b>JASPAC 01 (2016)</b>	385				
Gemcitabine 1000mg/m <sup>2</sup> an Tag 1,8.15 für 6 Kurse	193	26 (von 190)	25,5	n.A.	24,4 (18,6- 30,8)
S-1 40mg bis 60mg nach KOF p.o. 2xtägl. für 28 Tage, 14 Tage Pause für 1 Kurs	192	23 (von 187)	46,5	n.A.	44,1 (36,9- 51,1)

Tabelle 3: Übersicht wegweisender prospektiv-randomisierter Radio-Chemotherapiestudien beim Pankreaskarzinom

	Anzahl der Patienten gesamt	mikroskopisch positiver Resektionsrand	medianes Überleben (Monate)	2 Jahres Überleben in % (95% KI)	5 Jahres Überleben in % (95% KI)
<b>GISTG (1985)</b>	43				
2 Kurse 20Gy und 500mg/m <sup>2</sup> FU tgl. für 3 d, dann 500mg/m <sup>2</sup> FU wöchentliche für zwei Jahre	21	n.A.	20	42 (n.A.)	n.A.
Observation	22	n.A.	10,9	15 (n.A.)	n.A.
<b>EORTC 40891 (1997)</b>	218				
40 Gy + 25mg/kg FU täglich mit den ersten 20 Gy und an Tag 1-5 mit den restl. 20 Gy	104 60 mit PaCa	20 (von 104) k.A.	19,0 (alle) 17,1 (PaCa)	37 (27-47) k.A.	28 (17-39) 20 (5-35)
Observation	103 54 mit PaCa	25 (von 103) k.A.	24,5 (alle) 12,6 (PaCa)	38 (28-48) k.A.	22 (12-32) 10 (0-10)
<b>RTOC 9704 (2008)</b>	451				
Wo 1-3: tägl. 250 mg/m <sup>2</sup> Folinsäure, Wo 3-4: 50,2 Gy + 250mg/m <sup>2</sup> tägl. 5- FU	230	75/230	17,1	3 Jahre: 22	18 (13-21)
Wo 1-3: 1 Mal wöchentl. 1000mg/m <sup>2</sup> Gemcitabine Wo 3-4: 50,2 Gy + 250mg/m <sup>2</sup> tägl. 5- FU	221	77/221	20,5	3 Jahre: 31	22 (16-29)

## 1.6. Palliative Therapie

Zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms stehen chirurgische, endoskopische, medikamentöse und ausschließlich supportive Ansätze zur Verfügung.

Palliative chirurgische Verfahren schließen Bypassoperationen, wie eine biliodigestive Anastomose, eine Gastroenterostomie oder die Kombination beider Verfahren als sog. Doppelbypass bei Patienten in gutem Allgemeinzustand ein. <sup>[100–102]</sup>

Endoskopische Ansätze haben sich gegenüber den chirurgischen Verfahren in der Behandlung des Verschlussikterus mit neueren Stentmaterialien wie Metallstents in den vergangenen Jahren eindeutig durchgesetzt. Bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskopftumoren lassen sich auch Magenausgangsstenosen zunehmend mit Stents erfolgreich behandeln <sup>[103, 104]</sup>

In drei großen Studien konnte ein deutlicher Überlebensvorteil der palliativen Chemotherapie gegenüber einer rein supportiven Therapie gezeigt werden <sup>[105–107]</sup> und wird daher beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom als etabliert erachtet <sup>[2]</sup> Laut S3-Leitlinie zum Pankreaskarzinom stehen folgende Medikamente zur *first line* Therapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumor zur Verfügung: Gemcitabine mono, Gemcitabine/Erlotinib oder das sog. FOLFIRINOX- Schema.

Grundlegend für die primäre Empfehlung zu Gemcitabine mono sind die Ergebnisse einer vergleichenden Studie von Burris et al 1997, die in einem Patientenkollektiv aus insgesamt 126 Patienten zeigten, das Gemcitabine mono nicht nur einen Vorteil des medianen Überlebens sondern auch ein klinisches Benefit gegenüber 5- FU hatte. <sup>[108]</sup> In zwei weiteren Studien konnte sowohl Gemcitabine in Kombination mit dem EGFR- Rezeptor- Inhibitor Erlotinib sowie das FOLFIRINOX- Schema moderate bis einschlägige Verbesserung des medianen Überlebens zeigen <sup>[109, 110]</sup>, sodass auch diese Substanzen zur palliativen Chemotherapie empfohlen werden. <sup>[2]</sup>

## 1.7 Prognose

Obwohl randomisierte klinische Studien zeigen konnten, dass die 5- Jahre- Überlebensrate durch eine adjuvante Therapie in umschriebenen Kollektiven auf bis zu 20% verbessert werden konnte <sup>[93, 98]</sup>, lag die relative 5- Jahres- Überlebensrate in Deutschland im Jahr 2009 bei Männern nach wie vor bei 6,3% bzw. 7,5% bei Frauen. In diesem Jahr stand das Pankreaskarzinom in Deutschland an vierter Stelle der Krebstodesursachen. <sup>[1]</sup>

Lediglich 15-20% der Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen resezierbaren Tumor <sup>[111]</sup> Trotz hoher publizierter R0- Raten entwickeln 60-86% der Patienten innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Lokalrezidive <sup>[82, 112]</sup>

Im postoperativen Management konnte gezeigt werden, dass in spezialisierten Zentren die KH- Mortalität, welche sich in den 40er/50er Jahren im Bereich von 45% lag, auf unter 5%-8% reduziert werden konnte <sup>[113]</sup> Auch konnte in sog. *High- volume* Zentren die Liegedauer erheblich (von durchschnittlich 30 auf 9,5 Tage) reduziert werden <sup>[114]</sup>

## **2. Fragestellung und Eingrenzung der Thematik**

Neben der onkologischen Resektion stellt die adjuvante Chemotherapie eine wesentliche Säule in der Behandlung des Pankreaskarzinoms dar. In mehreren prospektiv-randomisierten Studien konnte der Überlebensvorteil der adjuvanten Chemotherapie mit hoher Evidenz belegt werden. In der Erstauflage der S3- Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom im Juli 2007 wurde daher die Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie nach kurativ intendierter onkologischer Resektion unabhängig vom Tumorstadium und Resektionsstatus (R0/R1) ausgesprochen.

Die adjuvante Chemotherapie verfolgt primär das Ziel, die rezidivfreie Zeit zu verlängern und die Lebensqualität stabil zu halten. Sowohl die Leitlinienerstauflage 2007 <sup>[3]</sup> als auch die überarbeitete Version 2013 <sup>[2]</sup> postuliert, zur weiteren Optimierung der adjuvanten Therapiestrategien möglichst viele Patienten in klinische Studien zu überführen und appelliert an die Notwendigkeit einer dezidierten Tumordokumentation und -nachsorge der Patienten, die außerhalb von klinischen Studien betreut werden. <sup>[115]</sup>

In der Realität verhält es sich allerdings so, dass die Mehrheit der betroffenen Patienten ihre Behandlung außerhalb von standardisierten Studienprotokollen gemäß der Leitlinienempfehlung erfährt. Bislang liegen jedoch nur wenige aussagekräftige Daten über den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie beim resezierten Pankreaskarzinom in der Routineversorgung vor. Dies war daher Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Folgenden Fragestellungen wurde im Einzelnen nachgegangen:

1. Inwieweit wird die Leitlinienempfehlung zur adjuvanten Chemotherapie bei onkologisch resezierten Patienten mit Pankreaskarzinom – vor und nach deren Implementierung im Juli 2007 - im Tumorboard umgesetzt?
2. Hat die S3-Leitlinienempfehlung zur adjuvanten Chemotherapie einen Einfluss auf die onkologischen Langzeitergebnisse ?
3. Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die entsprechend der Tumorboardempfehlung eine Chemotherapie tatsächlich beginnen und welches Chemotherapieregime wird angewendet?
4. Was sind die Gründe, eine empfohlene Chemotherapie nicht zu beginnen oder eine laufende Chemotherapie abubrechen?
5. Wie hoch ist der Prozentsatz der vollständig durchgeführten adjuvanten Chemotherapieregime?
6. Wie sind die onkologischen Langzeitergebnisse in den verschiedenen Behandlungsgruppen, unterteilt in nicht chemotherapiert – inkomplett chemotherapiert - komplett chemotherapiert

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patientengut

Im Zeitraum von März 2003 bis Dezember 2012 wurden in der Abteilung für Allgemeine, Gefäß-, Thorax- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Rostock 349 Pankreasresektionen durchgeführt. Das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit stellen 128 Patienten dar, die aufgrund eines Pankreaskarzinoms onkologisch reseziert wurden. Diese Entität stellt mit 37% den Hauptanteil der Resektionen am Pankreas dar, gefolgt von einer chronischen Pankreatitis (30%).

Tabelle 3: Gesamtübersicht durchgeführter Operationen am Pankreas einschließlich histologischer Entität.

<b>Pankreaseingriffe gesamt (03/2003 - 12/2012)</b>	<b>n = 377</b>	<b>%</b>
Resektionen	349	93
Bypass- Operationen	21	5
Pseudozystendrainage	7	2

Tabelle 4: Histologische Entitäten der Pankreasresektionen.

<b>Histologische Entität Resektionen</b>	<b>n = 349</b>	<b>%</b>
Pankreaskarzinom	128	37
Chronische Pankreatitis	103	30
Distales Gallengangs-Ca	29	8
Periampulläres Karzinom	17	5
Sonstige Tumoren	72	21

Die Patientendaten wurden anhand eines standardisierten Fragebogens schriftlich dokumentiert und in eine Datenbank überführt (Microsoft Access 2007, Microsoft Corporation, Seattle, USA). Ein Großteil der Basisdaten wurde im Rahmen der Dissertation über das Thema „*Kurz- und Langzeitergebnisse nach onkologischer Pankreasresektion unter besonderer Berücksichtigung der R- Status mittels eines modifizierten standardisierten Routineprotokolls*“ von Frau Dr. med. Sarah Schuschan erfasst und ging in die vorliegende Arbeit mit ein. Hierbei wurden biologische Daten, krankheitsspezifische Anamnese, klinische

Symptome, präoperatives Risikoprofil, Diagnostik, operative Details, histologische Klassifikation, begleitende postoperative Therapie, allgemeine und chirurgische Komplikationen sowie umfangreiche Labordaten erfasst. Die Dokumentation erfolgte bis 2009 anhand der Patientenakten retrospektiv, ab 2010 wird die Datenbank prospektiv geführt. Seit März 2012 erfolgte in sechsmonatigen Abständen zudem ein regelmäßiges Follow- Up, in welchem durch den Patienten selbst, den Hausarzt oder betreuenden Onkologen und dem klinischen Krebsregister der Universitätsmedizin Rostock Angaben über das aktuelle Befinden, den Verlauf nach Krankenhausentlassung, laufende Therapien, Auftreten von Rezidiven und deren Diagnostik bzw. Therapie, sowie Todeszeitpunkt und -ursache erhoben wurden.

Als Grundlage für die Einschätzung des perioperativen Risikoprofils diente die Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA), die Begleit- sowie Nebenerkrankungen des Patienten mit einschließt:

- ASA 1: gesunder Patient
- ASA 2: milde Systemerkrankung
- ASA 3: ernste Systemerkrankung
- ASA 4: schwere Systemerkrankung, ständige Bedrohung für den Patienten
- ASA 5: moribunder Patient, der ohne OP innerhalb der nächsten 24 Stunden wahrscheinlich stirbt

Die präoperativen Risikofaktoren wurden ferner je nach Vorerkrankung wesentlicher Organsysteme klassifiziert. Hier wurden erfasst: kardiales (z.B. arterielle Hypertonie, Z.n. Myokardinfarkt, Klappenvitien, Arrhythmien, Herzinsuffizienz), pulmonales (z.B. COPD), renales (kompensierte oder dialysepflichtige Niereninsuffizienz), hepatisches (Leberverfettung, Hepatitis, Leberzirrhose) Risiko, pAVK (Z.n. peripheren Bypassoperationen oder Stents, Aortenaneurysmata), Diabetes mellitus und sonstige Risiken (z.B. Adipositas, Lipidstoffwechselsörungen, Immunsuppression, Autoimmunerkrankungen, endokrine Störungen, etc. )

Die Auswertung der histologischen Ergebnisse erfolgte nach den Einteilungen in die TNM- und UICC-Stadien (Tabelle 2).

## 3.2 Behandlung

In kurativer Intention operierte Patienten bedeutete eine komplette Resektion des Tumors in makroskopisch gesundem Bereich. Als Kontraindikation einer kurativen Resektion galt ein

lokal fortgeschrittenes Stadium mit zirkulärer Ummauerung der V. mesenterica superior / V. porta oder eine Infiltration der A. mesenterica superior bzw. des Truncus coeliacus sowie das Vorliegen von Fernmetastasen. <sup>[116]</sup>

Ein Pankreaskopftumor wurde entsprechend den OP-Standards unserer Klinik als Pankreatikoduodenektomie, vorzugsweise als pyloruserhaltende Whipple'sche Operation (Longmire-Traverso-Modifikation) <sup>[117, 117]</sup> entfernt. Bis 2007 bedeutete die Lymphadenektomie, die dem Pankreastumorpräparat anhängenden (also im peripankreatischen Fettgewebe) zu entfernen. Ab 2008 erfolgte die „erweiterte“ Lymphadenektomie, in der neben den peripankreatischen Lymphknoten (als Kompartiment I), in einem zweiten Dissektat die Lymphknoten des Lig. hepatoduodenale, des Truncus coeliacus sowie der rechten Zirkumferenz der A. mesenterica superior (als Kompartiment II) entfernt wurden <sup>[2]</sup>

Tumore des Pankreas corpus und der -cauda wurden im Sinne einer Linksresektion bzw. einer erweiterten Linksresektion mit Splenektomie und einer systematischen Lymphknoten-dissektion bis zum Truncus coeliacus reseziert.

Zur Prävention einer Pankreasfistel erhielten alle Patienten zu Beginn einer Operation eine Dosis Ocreotid (100 µg s.c.). Diese Therapie wurde bis zum 7 postoperativen Tag mit einer Dosis von 3 x 100µg/Tag s.c. fortgesetzt. Im Falle einer totalen Pankreatektomie oder einer harten Pankreastextur wurde von einer Octreotid Therapie seit der aktualisierten S3-Leitlinienempfehlung <sup>[2]</sup> zunehmend Abstand genommen. Zur Detektion einer Pankreasfistel wurden die Amylase-/Lipasekonzentrationen am 3. postoperativen Tag aus den intraabdominellen Zieldrainagen bestimmt. Je nach Drainagemenge und -qualität wurden die Zieldrainagen um den 5. -7. postoperativen Tag entfernt.

Unmittelbar präoperativ erfolgte eine Antibiotikaprophylaxe mittels 3 g Ampicillin/Sulbactam i.v., in Abhängigkeit von der OP- Dauer wurde dies ggf. intraoperativ wiederholt. Diese Dosis wurde für weitere 5-7 Tage postoperativ verabreicht, wenn die Patienten präoperativ einen Gallengangsstent eingelegt bekommen hatten.

Nach Pankreaskopfresektion erhielten die Patienten in der Regel eine Triluminalsonde, die ab dem 3. postoperativen Tag im Zuge eines Kostaufbaus mit einer enteralen Ernährung beschickt (Reconvan®) wurde. Die Triluminalsonde wurde ab dem 5. postoperativen Tag je nach Reflux und klinischem Gesamtzustand entfernt.

Alle operierten bzw. resezierten Tumorpatienten wurden im interdisziplinären Tumorboard der Universität hinsichtlich einer erforderlichen adjuvanten Therapie oder Nachsorge besprochen. Dies erfolgte seit Implementierung des Boards 2003 jeweils unter

Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen. Die hier ausgesprochenen Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms stellen einen der Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit dar. Die Patientenkollektive wurden in die Zeiträume vor (bis 07/2007) und nach (ab 08/2007) Erstimplementierung der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom unterschieden und verglichen.

### 3.3 Pathologisches Aufarbeitungsprotokoll

Alle Resektate der hier zugrunde liegenden Präparate wurden im Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Rostock nach einem im Jahre 2000 neu aufgelegten und standardisierten Aufarbeitungsprotokoll untersucht. Nach Eingang des Präparats aus dem OP wurden zunächst die Ränder des Pankreas, des Gallengangs und des Duodenums sowie der retroperitoneale Absetzungsrand identifiziert und zum Schnellschnitt gegeben. Die dorsale und die mediale, an die V. mesenterica superior angrenzende Fläche des Pankreaskopfresektates wurden mit schwarzer Tusche markiert. In einem weiteren Schritt wurde das Duodenum an der Seite gegenüber dem Mesenterium und der Gallengang durch die Papilla Vateri eröffnet.

Nach Formalinfixierung über 24-48 Stunden wurde das Präparat senkrecht zur Achse des Duodenums in Scheiben geschnitten. Im Median wurden 4 Schnitte (3-6) auf Tumorlokalisation, sowie –größe und Entfernung des Tumorzellen zu den Präparaträndern untersucht (Abbildung 2). In der mikroskopischen Untersuchung wurden der maximale Tumordurchmesser und –ausdehnung, sowie Infiltration der Perineuralscheiden und lymphatischer als auch venöser Gefäße erfasst.

Alle entnommenen Lymphknoten wurden auf Tumorbefall untersucht und klinisch den unterschiedlichen Kompartimenten zugeordnet. Das Staging der Lymphknoten erfolgte anhand der UICC/ American Joint Commission on Cancer (AJCC)- Staging Systems.<sup>[76]</sup> Der R1-Status war definiert als das Vorliegen mikroskopischer Tumorzellen am Präparatrand<sup>[77]</sup>

### 3.4 Statistische Auswertung

Mit Hilfe eines Computers mit dem Betriebssystem Windows 8 erfolgte mit den Datenbankprogrammen Microsoft Access® für Windows 2007 und dem Statistikprogramm MedCalc® Version 7.3.0.1. für Windows die statistische Auswertung der Daten.

In Prozentzahlen angegeben sind Merkmalsausprägungen, die nach Größe des Datensatzes mit dem Fisher's exact- Test oder dem  $\chi^2$ -Test verglichen wurden. Als Median und Range

angegeben sind kontinuierliche Variablen. Diese wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest verglichen. Für das Gesamtüberleben nach chirurgischer Resektion wurden Kaplan- Meyer-Überlebensanalysen berechnet und die Überlebenszeit mittels log-rank Test ermittelt. Hierbei wurden 9 Patienten, die keine tumorassoziierte Todesursache hatten, ausgeschlossen.

Die Signifikanzgrenze lag bei den Tests bei  $p > 0,05$  ( $p < 5\%$ ). Die Testung erfolgte mit den Irrtumswahrscheinlichkeiten von 5% ( $p < 0,05$ : Test signifikant), 1% ( $p < 0,01$ : Test hochsignifikant) und 0,1% ( $p < 0,001$ : Test höchstsignifikant).

## 3.5 Definitionen

### 3.5.1 Pankreasfistel

Die Kriterien der „International Study Group on Pancreatic Fistula“ von Bassi et al <sup>[118]</sup> aus dem Jahre 2005 dienen als Grundlage für die Diagnose einer postoperativen Pankreasfistel. Prägendes Merkmal in diesem Bewertungsschema ist eine mehr als dreifach erhöhte Amylaseaktivität ab dem 3. postoperativen Tag im Drainageeffluat, Wundsekret bzw. Punktionsmaterial. Die Pankreasfistel wird demzufolge nach klinischen und laborchemischen Parametern in 3 Schweregrade eingeteilt.

#### **Postoperative Fistel vom Schweregrad A:**

Hierunter werden Fisteln subsumiert, denen keine klinische Bedeutung zugetragen wird. Die erhöhten Amylase/Lipase Konzentration im Drainageeffluat hat keine weiteren Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf. Eine spezifische Therapie ist nicht erforderlich, der stationäre Aufenthalt wird nicht verlängert. Die Grad- A- Fistel wird auch als „transient“ bezeichnet und sistiert spontan innerhalb von 3 Wochen postoperativ.

#### **Postoperative Fistel vom Schweregrad B:**

Liegt eine Fistel Grad B vor, so sind Änderungen im regulären Behandlungsplan notwendig. Dies bedeutet neben dem Einsatz von Antibiotika, Somatostatin-Analoga oder einer parenteralen Ernährung die Notwendigkeit einer minimal-invasiven bzw. interventionellen Drainagetherapie. Der Patient ist dabei klinisch stabil und nicht intensivpflichtig. Eine Verlängerung des stationären Aufenthalts und/ oder eine Entlassung mit mindestens einer Drainage *in situ* kann die Folge sein. Bildmorphologisch sind peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen möglich. Die Fistel persistiert mit oder ohne Zieldrainage länger als 3 Wochen postoperativ.

#### **Postoperative Fistel vom Schweregrad C:**

Als schwerste Form gilt die postoperative Pankreasfistel Grad C. Der klinische Zustand des Patienten ist relevant beeinträchtigt, häufig ist eine Behandlung auf einer Intensivstation erforderlich. Die Typ C Fistel ist operativ revisionspflichtig.

### 3.5.2 Magenentleerungsstörung (gastric emptying delay, GED)

Eingeteilt wurde die postoperative Magenentleerungsstörung anhand der „Definition of Delayed Gastric Emptying after Pancreatic Surgery“ der International Study Group of Pancreatic Surgery. [119]

Zwei wesentliche Merkmale sind zur Sicherung dieser Klassifikation notwendig. Erstens: wenn der Patient ein Magensonde nach dem 3. POD noch benötigt, oder zweitens: wenn am 7. POD oder später eine orale Nahrungsaufnahme nicht toleriert wird. Ein GED liegt *nicht* vor, wenn als Ursache ein objektivierbares mechanisches Passagehindernis, wie zum Beispiel eine Anastomosenstenose vorliegt. Die Einteilung erfolgt auch hier in Grad A, B oder C.

#### **Magenentleerungsstörung Grad A:**

Liegen die oben genannten Kriterien vor, so ist von einer Magenentleerungsstörung Grad A auszugehen. Spätestens ab dem 7 POD benötigt der Patient keine Magensonde und toleriert ab dem 14 POD feste Nahrung. Der Einsatz von Prokinetika ist fakultativ, eine weiterführende Diagnostik und Therapie nicht obligat.

#### **Magenentleerungsstörung Grad B:**

Bei einer Magenentleerungsstörung Grad B ist das Befinden des Patienten eventuell Beeinträchtigt und die Entlassung kann verzögert sein. Die Magensonde kann ab dem 14. POD entfernt werden, spätestens ab dem 21. POD verträgt der Patient feste Nahrung. Der Einsatz von Prokinetika ist obligat.

#### **Magenentleerungsstörung Grad C:**

Das Wohlbefinden des Patienten ist massiv beeinträchtigt und die Entlassung verzögert. Der Patient benötigt nach dem 14. POD eine Magensonde oder verträgt nach dem 21. POD keine feste Nahrung. Eine weitere Diagnostik und eventuell eine invasive Therapie sind notwendig.

### 3.5.3 Komplikationen

Während der gesamten postoperativen Versorgung wurden alle aufgetretenen Komplikationen als allgemeine und/oder chirurgische Komplikationen separat dokumentiert.

Zu den allgemeinen Komplikationen zählten Organversagen wie pulmonale, zirkulatorische, renale Insuffizienz, cardiale oder cerebrale Probleme sowie nicht-chirurgische Infektionen.

Eine zirkulatorische Insuffizienz wurde als Katecholaminpflichtigkeit > 12 Stunden nach OP, eine pulmonale Insuffizienz als > 12 Stunden Beatmungspflichtigkeit nach OP definiert. Die chirurgischen Komplikationen beinhalteten neben der postoperativen Pankreasfistel und der GED, das Auftreten von Insuffizienzen weiterer Anastomosen, Blutungen, Wundinfekte, mechanischer Ileus, Peritonitis sowie alle Reinterventionen und Relaparotomien.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Biologische Daten, Ätiologie und Anamnese

Die getrennte Analyse des Patientengutes vor und nach Implementierung der S3-Leitlinie zum „exokrinen Pankreaskarzinom“ bis 07/2007 (Gruppe 1) und ab 08/2007 (Gruppe 2) umfasst in der ersten Gruppe 52 und in der zweiten Gruppe 76 Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom. Beide Gruppen weisen ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis auf und zeigen keinen statistischen Unterschied bezüglich Geschlecht und Alter (Tabelle 5).

Tabelle 5: Biologische Daten der Patientengruppen mit reseziertem Pankreaskarzinom (n=128).

	<b>Gruppe 1 (n=52)</b>	<b>Gruppe 2 (n=76)</b>	<b>p</b>
Geschlecht			
männlich	24 (46%)	39 (51%)	n.s.
weiblich	28 (54%)	37 (49%)	n.s.
Alter	65 (41-84)	66 (45-82)	n.s.

In Tabelle 6 sind anamnestische Daten zu Risikofaktoren und Vorbehandlung aufgeführt. Lediglich 3 Patienten in Gruppe 1 erhielten präoperativ eine Radiochemotherapie, eine Patientin war in Form einer explorativen Laparoskopie und LK- Probenentnahme am Pankreas voroperiert. In Gruppe 2 erhielt kein Patient eine präoperative Radiochemotherapie und drei Patienten waren am Pankreas voroperiert. Hierbei handelte es sich um eine Linksresektion bei vorbestehender chronischer Pankreatitis, eine Pseudozystejunostomie ebenfalls bei vorbestehender chronischer Pankreatitis, sowie ein pp- Whipple bei Papillitis stenisans. Sonstige abdominelle Voroperationen waren mit einem Drittel in beiden Gruppen gleich häufig durchgeführt worden. Hinsichtlich einer Raucheranamnese und eines Alkoholabusus unterschieden sich beide Gruppen ebenfalls nicht. In beiden Gruppen waren knapp ein Drittel der Patienten Raucher, bei 13% lag ein Alkoholabusus vor

Tabelle 6: Vorbehandlung und Risikofaktoren in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom (n=128).

	<b>Gruppe 1 (n=52)</b>	<b>Gruppe 2 (n=76)</b>	<b>p</b>
Radio/Chemotherapie	3 ( 6%)	0	n.s.
Vor OP Pankreas	1 ( 2%)	3 ( 4%)	n.s.
sonst. abdominelle Vor OP's	19 (37%)	29 (38%)	n.s.
Raucher	15 (29%)	24 (32%)	n.s.
C2 Abusus	7 (13%)	10 (13%)	n.s.

Tabelle 7 zeigt die Aufstellung der klinischen Symptome. Führend in beiden Gruppen war mit 75% bzw. 80% das Auftreten von Schmerzen, gefolgt von Gewichtsverlust in der Hälfte der Patienten sowie Ikterus und Cholangitis. Es fanden sich keine Unterschiede im Auftreten von Schmerzen, Gewichtsverlust und Cholangitis in Gruppe 1 und 2. Die mediane Schmerzdauer bis zur Resektion war mit 8 Wochen (Range 0-52 Wochen) in Gruppe 2 signifikant kürzer ( $p=0,001$ ) als in Gruppe 1 mit 16 Wochen (2-104 Wochen). Der Ikterus war als klinisches Symptom in Gruppe 1 mit 48% zwar häufiger zu beobachten als in Gruppe 2 mit 24%, der Unterschied verfehlte jedoch knapp das Signifikanzniveau.

Tabelle 7: Klinische Symptome in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom (n=128).

	<b>Gruppe 1 (n= 52)</b>	<b>Gruppe 2 (n=76)</b>	<b>p</b>
Schmerzen	33 (75%)	61 (80%)	n.s.
Schmerzdauer (Wochen) *	16 (2-104)	8 (0-52)	$p = 0,0011$
Ikterus	25 (48%)	18 (24%)	$p = 0,052$
Cholangitis	15 (29%)	18 (24%)	n.s.
Gewichtsverlust	24 (46%)	39 (51%)	n.s.
Gewichtsverlust (kg) *	10 (2-20)	6 (3-20)	n.s.

\* Median (Range)

## 4.2 Perioperatives Risiko

Die Einstufung des perioperativen Risikos erfolgte einerseits anhand der ASA- Klassifikation (Tabelle 8). Etwa 90% der Patienten in beiden Gruppen waren ASA 2 und 3 klassifiziert, Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht. Die Analyse der organspezifischen Risikofaktoren zeigt ein deutliches Überwiegen eines kardialen Risikos bei zwei Drittel, gefolgt von einem Diabetes mellitus bei einem Drittel der Patienten. Pulmonale, renale und hepatische Vorerkrankungen sowie eine pAVK waren bei deutlich weniger als 20% der Patienten zu beobachten. Hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 mit Ausnahme des hepatischen Risikos, welches in Gruppe 2 mit 21% signifikant höher war ( $p < 0,05$ ) als in Gruppe 1 mit 6%.

Tabelle 8: Vergleichende Analyse zur ASA- Klassifikation und Risikoprofil in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom (n=128).

	<b>Gruppe 1</b> <b>(n=52)</b>	<b>Gruppe 2</b> <b>(n=76)</b>	<b>p</b>
ASA 1*	0	4 (5%)	n.s.
ASA 2	24 (46%)	30 (39%)	n.s.
ASA 3	24 (46%)	38 (50%)	n.s.
Risiko			
kardial	38 (73%)	52 (68%)	n.s.
pulmonal	6 (12%)	13 (17%)	n.s.
renal	3 (6%)	10 (13%)	n.s.
hepatisch	3 (6%)	16 (21%)	$p < 0,05$
pAVK	3 (6%)	7 (9%)	n.s.
Diabetes mellitus	18 (35%)	29 (38%)	n.s.
sonst	26 (50%)	36 (47%)	n.s.

\* bei einem Teil der Patienten war keine ASA-Klassifikation im Anästhesieprotokoll vermerkt. In Gruppe 1 und 2 fehlten sie jeweils bei 4 Patienten

### 4.3 Präoperative Diagnostik

Die weitaus häufigste Form der präoperativen Diagnostik stellte in beiden Gruppen das CT dar, welches bei mehr als 80% der Patienten durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der CT-Untersuchungen sind in Tabelle 9 zusammengefasst. In der Durchführungsratesowie Tumorlokalisation zeigen sich in beiden Gruppen keine statistischen Unterschiede. Somit ist führende Tumorlokalisation in beiden Gruppen der Pankreaskopf. Lediglich in der Tumorausbreitung zeigte sich in Gruppe 2 signifikant häufiger der Verdacht auf eine Infiltration der VMS bzw. VP. Dies war in Gruppe 1 bei keinem Patienten der Fall, hingegen in Gruppe 2 bei 9% der Patienten ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 9: Häufigkeit und Ergebnis der präoperativen CT in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom (n=128).

	<b>Gruppe 1 (n=52)</b>	<b>Gruppe 2 (n=76)</b>	<b>p</b>
CT durchgeführt	42 (81%)	70 (92%)	n.s.
Tumor	30 (58%)	61 (80%)	$p = 0,0102$
Kaput	21 (40%)	50 (66%)	$p = 0,0078$
Korpus	3 ( 6%)	3 ( 4%)	n.s.
Kauda	2 ( 4%)	5 ( 7%)	n.s.
Proc. Uncinatus	1 ( 2%)	1 ( 1%)	n.s.
Gallengang	--	--	n.s.
Cholestase	11 (21%)	16 (21%)	n.s.
LK- Befall	9 (17%)	17 (22%)	n.s.
Infiltration VMS/VP	--	7 ( 9%)	$p = 0,0636$
Lebermetastase (V.a.)	2 ( 4%)	4 ( 5%)	n.s.

Deutlich seltener wurde in beiden Gruppen die MRT Abdomen eingesetzt. Während in Gruppe 1 die MRT bei 42% der Patienten durchgeführt wurde war dies in Gruppe 2 nur bei einem Viertel der Patienten der Fall. Signifikant häufiger war in Gruppe 1 mit 19% die Tumorlokalisation im Pankreaskopf, hingegen nur bei 6% der Patienten in Gruppe 2 ( $p < 0,05$ ). Alle weiteren erfassten Parameter unterschieden sich in beiden Patientengruppen nicht.

Tabelle 10: Häufigkeit und Ergebnis der präoperativen MRT in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom (n=128).

	<b>Gruppe 1 (n=52)</b>	<b>Gruppe 2 (n=76)</b>	<b>p</b>
MRT durchgeführt	22 (42%)	18 (25%)	n.s.
Tumor	12 (23%)	11 (15%)	n.s.
Kaput	10 (19%)	4 ( 6%)	p = 0,0279
Corpus	1 ( 2%)	0	n.s.
Cauda	1 ( 2%)	2 ( 3%)	n.s.
Proc. uncinatus	--	2 ( 3%)	n.s.
Gallengang	--	--	n.s.
Cholestase	4 ( 8%)	1 ( 1%)	n.s.
LK Befall	3 ( 6%)	3 ( 4%)	n.s.
Infiltration VMS/ VP	--	1 ( 1%)	n.s.
Lebermetastase (V.a.)	2 ( 4%)	--	n.s.

Tabelle 11 zeigt die Häufigkeit und Ergebnisse der präoperativen ERCP und EUS. In Gruppe 1 wurde eine ERCP bei einem Viertel der Patienten, in Gruppe 2 bei 41% der Patienten durchgeführt. Die häufigste pathologische Auffälligkeit der ERCP war eine Stenose des D. choledochus in rund 40% der Patienten beider Gruppen. Eine Stentimplantation erfolgte bei 37% der Patienten in Gruppe 1 und bei 21% der Patienten in Gruppe 2. Hinsichtlich sämtlicher erfassten Parameter bzw. Pathologika und durchgeführten Interventionen gab es in beiden Gruppen keine statistischen Unterschiede.

Eine EUS erfolgte mit 81% der Patienten in Gruppe 1 häufiger als in Gruppe 2 mit 62% ( $p = 0,0367$ ). Bezüglich des lokalen Stagings durch die EUS wurde in beiden Gruppen überwiegend ein T3, gefolgt von einem T2 Stadium diagnostiziert. Ein nodal positives (N+) Tumorstadium lag bei 52% der Patienten in Gruppe 1 häufiger vor als in Gruppe 2 mit 29% ( $p=0,0146$ ). Der Anteil an einem fehlenden genannten eus T- und N-Stadium lag in Gruppe 2 unverhältnismäßig hoch (n= 10 Patienten ohne T/N Stadium durch den Untersucher). Auch hier ergaben sich hinsichtlich aller erfassten Parameter bzw. Pathologika keine statistischen Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 11: Häufigkeit und Ergebnis der präoperativen ERCP und EUS in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom (n=128).

	<b>Gruppe 1 (n=52)</b>	<b>Gruppe 2 (n=76)</b>	<b>p</b>
ERCP durchgeführt	18 (25%)	31 (41%)	n.s.
Stenose D. pancreaticus	10 (19%)	28 (37%)	n.s.
Stenose D. choledochus	23 (44%)	28 (37%)	n.s.
EPT	11 (21%)	6 ( 8%)	n.s.
Stent	19 (37%)	16 (21%)	n.s.
EUS durchgeführt*	42 (81%)	47 (62%)	p = 0,0367
T1	3 ( 6%)	2 ( 3%)	n.s.
T2	8 (15%)	9 (12%)	n.s.
T3	25 (48%)	25 (33%)	n.s.
T4	3 ( 6%)	1 ( 1%)	n.s.
N0	11 (21%)	13 (17%)	n.s.
N+	27 (52%)	22 (29%)	p = 0,0146

\* Bei manchen Patienten fehlten die Angaben zum T- oder N-Staging in dem EUS- Befund. Diese fehlten in Gruppe 1 bei 3 und in Gruppe 2 bei 10 Patienten

#### 4.4 Operative und begleitende Therapie

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht der durchgeführten Operationen einschließlich des Resektionsausmaßes. Als häufigstes Operationsverfahren wurde in beiden Gruppen bei zwei Drittel der Patienten eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion durchgeführt. In Gruppe 2 zeigte sich eine signifikante Abnahme der klassischen Whipple OP auf 7% im Vergleich zu 23% in Gruppe 1 (p = 0,0148). Während der Anteil der Pankreaslinksresektionen in beiden Gruppen annähernd gleich blieb, fiel ein signifikant höherer Anteil an totalen Pankreatektomien von 16% in Gruppe 2 gegenüber 0% in Gruppe 1 auf (p = 0,0069). Ferner kam es zu einem deutlichen Anstieg der venösen Gefäßresektionen von 2% in Gruppe 1 auf 25% in Gruppe 2 (p = 0,001). Die stationäre Gesamtliegedauer sowie die Dauer und Art der intensivmedizinischen Behandlung zeigte in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede, die Letalität war ebenfalls vergleichbar. Die postoperative Gabe von Octreotid war in Gruppe 2 deutlich geringer (p = 0,0007).

Tabelle 12: Intraoperative Variablen und Resektionsausmaß in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom (n=128).

	<b>Gruppe 1 (n=52)</b>	<b>Gruppe 2 (n=76)</b>	<b>p</b>
pp Whipple	31 (60%)	53 (70%)	n.s.
klass. Whipple	12 (23%)	5 (7%)	p = 0,0148
Linksresektion	8 (15%)	6 (8%)	n.s.
Pankreatektomie	--	12 (16%)	p = 0,0069
sonstige	1 (2%)	--	n.s.
OP-Dauer (Min) °	319 (141- 640)	320 (165- 630)	n.s.
Transfusion (EKs)	24 (46%)	22 (29%)	n.s.
venöse Resektion	1 (2%)	19 (25%)	p = 0,001
arterielle Resektion	--	1 (1%)	n.s.
Stat. Liegedauer (Tage)	22 (7-92)	22 (8-49)	n.s.
ITS Dauer (Tage)°	4 (1-17)	4 (1-12)	n.s.
Beatmung	5 (10%)	8 (11%)	n.s.
Dauer (Tage)°	2 (1-3)	2 (0,3-4)	n.s.
Katecholamine	17 (33%)	31 (44%)	n.s.
Dauer (Tage)°	3 (1-7)	3 (0,3-8)	n.s.
Dialyse/Hämofiltration	1 (2%)	3 (4%)	n.s.
Dauer (Tage)°	30 (30-30)	39 (39-39)°	n.s.
Antibiotikagabe	34 (61%)	58 (76%)	n.s.
Dauer (Tage)°	8 (4- 34)	9 (0- 33)	n.s.
Sandostatingabe	48 (92%)	49 (64%)	p = 0,0007
Dauer (Tage)°	7 (5-9)	7 (1-13)	n.s.
<b>KH- Letalität</b>	<b>3 (6%)</b>	<b>4 (5%)</b>	<b>n.s.</b>
<b>30- Tage Letalität</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>n.s.</b>

° Median, Range

## 4.5 Histologie

In Tabelle 13 sind die detaillierten Ergebnisse der histopathologischen Aufarbeitung dargestellt. In Gruppe 1 lagen in 98% der Patienten duktale Adenokarzinome vor, bei einem Patient (2%) war eine IPMN Ursache des Karzinoms. Der Anteil der dukталen Adenokarzinome lag in Gruppe 2 bei 89%. Drei Patienten entwickelten auf dem Boden einer vorbestehenden IPMN ein papillär-muzinöses Karzinom und bei 2 Patienten ließ sich ein tubuläres Adenokarzinom nachweisen.

In beiden Gruppen stellten die T3 Tumore mit ca. 90% die deutliche Majorität dar. In weiteren Kategorien des TNM- Systems zeigten sich keine Unterschiede. Bezogen auf das Ausbreitungsmuster war in Gruppe 2 die lymphatische Invasion ( $p = 0,0446$ ) häufiger ausgeprägt und der Anteil der R0 Resektionen mit 62% signifikant höher ( $p = 0,0474$ ).

Ebenso stieg die Zahl der im Median dissezierten Lymphknoten von 11 in Gruppe 1 auf 17 in Gruppe 2 deutlich an ( $p < 0,0001$ )

Tabelle 13a: Ergebnisse der pathologischen Aufarbeitung in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom (n=128).

		<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>p</b>
		<b>(n= 52)</b>	<b>(n= 76)</b>	
T-Stadium	T1/2	4 ( 8%)	--	n.s.
	T3	46 (88%)	74 (97%)	n.s.
	T4	2 ( 4%)	2 ( 3%)	n.s.
N-Stadium	N0	16 (31%)	18 (24%)	n.s.
	N1	34 (65%)	58 (76%)	n.s.
	Nx	2 ( 4%)	--	
	Anzahl dissezierter LK*	11 (0- 31)	17 (1- 81)	P< 0,0001.
	Anzahl befallener LK*	1 (0- 10)	2 (0- 12)	n.s.
Grading	GI	7 (13%)	7 ( 9%)	n.s.
	GII	30 (58%)	35 (46%)	n.s.
	GIII	15 (29%)	34 (45%)	n.s.
R- Stadium	R0	21 (40%)	47 (62%)	p=0,0474
	R1	28 (54%)	28 (37%)	
	R2	3 ( 6%)	--	
	Rx	--	1 ( 1%)	n.s.

Tabelle 13b: Ergebnisse der pathologischen Aufarbeitung in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom (n=128).

		<b>Gruppe 1 (n= 52)</b>	<b>Gruppe 2 (n= 76)</b>	<b>p</b>
<b>R1- Lokalisation</b>				
	retroperitoneal	29 (56%)	23 (30%)	p = 0,0069
	transsektional	10 (19%)	6 ( 8%)	n.s.
<b>Ausbreitungsmuster</b>				
lymphatische Infiltration	L0	16 (31%)	42 (55%)	p = 0,0446
	L1	30 (58%)	34 (45%)	
	LX	1 ( 2%)	--	n.s.
	f.A.	5 (10%)	--	n.s.
venöse Infiltration	V0	37 (71%)	59 (78%)	n.s.
	V1	10 (19%)	16 (21%)	n.s.
	V2	--	1 ( 1%)	n.s.
	f.A.	5 (10%)	--	n.s.
perineurale Infiltration	Pn0	7 (13%)	16 (21%)	n.s.
	Pn1	43 (83%)	60 (78%)	n.s.
	Pnx	1 ( 2%)	--	n.s.
	f.A.	1 ( 2%)	--	n.s.

° Median, Range

## 4.6 Komplikationen

Sowohl in den chirurgischen und allgemeinen Komplikationen sowie Relaparotomieraten zeigten sich in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Chirurgische Komplikationen traten in Gruppe 1 bei 42% und in Gruppe 2 bei 49% der Patienten auf. In beiden Gruppen war die Pankreasfistel die häufigste chirurgische Komplikation bei 15% der Patienten in Gruppe 1 und bei 20% in Gruppe 2. Mit Abstand folgten in beiden Gruppen Komplikationen wie Magenentleerungsstörungen (GED), Insuffizienzen der biliodigestiven oder duodeno-/gastrojejunalen Anastomosen und Blutungen bei unter 10% der Patienten sowie Wundinfekte in 12% bis 14%. Eine Relaparotomie war bei jeweils 17% der Patienten in beiden Gruppen erforderlich.

Allgemeine Komplikationen traten in Gruppe 1 bei 29% und in Gruppe 2 bei 40% der Patienten auf und waren in beiden Gruppen gleich häufig. Hinsichtlich des Auftretens der einzelnen Komplikationen wie pulmonaler, zirkulatorischer, renaler Insuffizienz sowie kardialen Problemen, Pneumonien, etc. waren ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu eruieren.

Tabelle 14: Postoperative chirurgische und allgemeine Komplikationen in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit resezierten Pankreaskarzinom (n=128).

	<b>Gruppe 1</b> <b>(n=52)</b>	<b>Gruppe 2</b> <b>(n=76)</b>	<b>p</b>
<b>Chirurgische Komplikationen</b>	22 (42%)	37 (49%)	n.s.
Pankreasfistel gesamt	8 (15%)	15 (20%)	n.s.
Typ A	4 ( 8%)	5 ( 7%)	n.s.
Typ B	2 ( 4%)	9 (12%)	n.s.
Typ C	2 ( 4%)	1 ( 1%)	n.s.
GED	6 (12%)	7 ( 9%)	n.s.
Anastomoseninsuffizienz	2 ( 4%)	4 ( 5%)	n.s.
Insuffizienz biliodig. Anastomose	2 ( 4%)	2 ( 3%)	n.s.
Insuffizienz enterische Anastomose	--	2 ( 3%)	n.s.
Blutung	4 ( 8%)	6 ( 8%)	n.s.
Wundinfekt	6 (12%)	11 (14%)	n.s.
<b>Allgemeine Komplikationen</b>	15 (29%)	30 (40%)	n.s.
pulmonale Insuffizienz	4 ( 8%)	2 ( 3%)	n.s.
Schock	4 ( 8%)	8 (11%)	n.s.
Renale Insuffizienz	1 ( 2%)	4 ( 5%)	n.s.
MODS	3 ( 6%)	4 ( 5%)	n.s.
Arrhythmie	2 ( 4%)	2 ( 3%)	n.s.
Pneumonie	4 ( 8%)	4 ( 5%)	n.s.
Re- Laparotomien	9 (17%)	13 (17%)	n.s.

## 4.7 Langzeit Follow-Up

### 4.7.1 Nachbefragungsart und –zeitraum

Aus dem Grundkollektiv von 128 resezierten Pankreaskarzinompatienten wurden die Patienten aus dem Follow-Up ausgeschlossen, die im Krankenhaus verstorben waren (n=7), so dass 121 Patienten in die Follow-Up Analyse eingeschlossen werden konnten. Im Median erfolgte die Erhebung des Follow-Ups 45 Monate nach OP (Range 5,5 -156,5). Mit 48% und 42% wurden die Daten am häufigsten vom Onkologen bzw. Hausarzt erhoben. Bei 29% diente das Krebsregister der Universitätsmedizin Rostock als Grundlage für die Erhebung, bei jeweils 13% durch den Patienten selbst oder durch Angehörige. Die Datenerhebung erfolgte aus mindestens 2 Quellen.

Tabelle 15a und b zeigen eine vergleichende Analyse der biologischen Charakteristika, TNM-Status und Resektionsausmaß der 121 Patienten, die ins Follow-Up eingeschlossen werden konnten.

Die vergleichende Analyse beider Gruppen zeigt keinen statistischen Unterschied bezüglich Geschlechterverteilung und Alter, ASA-Klassifikation und TNM-Status. Die bereits gezeigten statistischen Unterschiede hinsichtlich der erhöhten Lymphknotenzahl im Dissektat und der höheren Rate an venösen Resektionen in Gruppe 2 finden sich auch hier wieder.

Tabelle 15a: Biologischen Daten und ASA-Status in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom und komplettem Follow-Up (n=121).

	<b>Gruppe 1 (n=49)</b>	<b>Gruppe 2 (n=72)</b>	<b>p</b>
Geschlecht			
männlich	23 (47%)	37 (51%)	n.s.
weiblich	26 (53%)	35 (49%)	n.s.
Alter (Range)	65 (41-84)	68,5 (45- 82)	n.s.
ASA 1	--	4 ( 6%)	n.s.
ASA 2	23 (47%)	30 (42%)	n.s.
ASA 3	25 (51%)	38 (42%)	n.s.
f.A.	1 ( 2%)	--	n.s.

Tabelle 15a: TNM-Status, pathologische Charakteristika und Resektionsausmaß in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom und komplettem Follow-Up (n=121).

		<b>Gruppe 1 (n=49)</b>	<b>Gruppe 2 (n=72)</b>	<b>p</b>
T- Stadium	T1/2	4 ( 8%)	--	n.s.
	T3	43 (88%)	70 (97%)	n.s.
	T4	2 ( 4%)	2 ( 3%)	n.s.
N- Stadium	N0	16 (33%)	18 (25%)	n.s.
	N1	32 (65%)	54 (75%)	n.s.
	Nx	1 ( 2%)	--	n.s.
Anzahl dissezierter Lymphknoten <sup>o</sup>		11 (1-31)	17 (2-81)	p < 0.0001
Anzahl befallener Lymphknoten <sup>o</sup>		1 (0-10)	2 (0-12)	n.s.
Grading	GI	7 (14%)	6 ( 8%)	n.s.
	GII	25 (51%)	34 (47%)	n.s.
	GIII	17 (35%)	32 (44%)	n.s.
R- Stadium	R0	20 (41%)	46 (64%)	p = 0,0370
	R1	26 (53%)	26 (36%)	
	R2	3 ( 6%)		
Ausbreitungsmuster				
lymphatische Infiltration	L0	16 (33%)	40 (56%)	p = 0,0387
	L1	29 (59%)	32 (44%)	
	Lx	4 ( 8%)	--	
venöse Infiltration	V0	36 (74%)	58 (81%)	n.s.
	V1	10 (20%)	14 (19%)	
	f.A.	3 ( 6%)	--	
perineurale Infiltration	Pn0	7 (14%)	16 (22%)	n.s.
	Pn1	40 (82%)	56 (78%)	
	Pnx	2 ( 4%)	--	
Gefäßresektion				
venöse Resektion		1 ( 2%)	16 (22%)	p = 0,0024
arterielle Resektion		--	1 ( 2%)	n.s.

<sup>o</sup> Median, Range

## 4.7.2 Erneute Krankenhausbehandlung und adjuvante Therapie

Bei gut einem Drittel der Patienten war in beiden Gruppen nach der primären OP eine erneute stationäre Behandlung notwendig, wobei sich 10% in Gruppe 1 und 6% in Gruppe 2 einer erneuten abdominalen OP unterziehen mussten. Hierbei handelte sich im Wesentlichen um Folgen der Primär-OP wie zum Beispiel die Revision bei Narbenhernie nach Platzbauch (n=1), sowie eine Anastomosenrevision nach Anastomoseninsuffizienz bei Lokalrezidiv (n=1) und eine Adhäsiolyse bei Bridenileus (n=3). Ferner war bei einem Patienten die Einlage eines Jejunokatheters aufgrund einer massiven Magenausgangsstenose notwendig, sowie eine palliative Teilresektion des Ileum und Jejunum bei blutendem Lokalrezidiv (n=1).

Bei 29% der Patienten in Gruppe 1 und 38% der Patienten in Gruppe 2 kam es postoperativ zum Auftreten eines Diabetes mellitus oder zur Verschlechterung der Blutzuckerwerte, die eine Therapie notwendig machten, in beiden Gruppen war die Therapie mit Insulin führend (18% Gruppe 1 und 29% Gruppe 2).

Bei 41% in Gruppe 1 und 47% in Gruppe 2 traten postoperativ Verdauungsprobleme auf, in beiden Gruppen traten Durchfälle am häufigsten auf.

Tabelle 16: Poststationäre Komplikationen in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom und komplettem Follow-Up (n=121).

	<b>Gruppe 1</b> <b>(n=49)</b>	<b>Gruppe 2</b> <b>(n=72)</b>	<b>p</b>
Erneute stationäre Behandlung	17 (35%)	27 (38%)	n.s.
Erneute abdominale OP	5 (10%)	4 (6%)	n.s.
post OP Diabetes mellitus	14 (29%)	27 (38%)	n.s.
Therapie			
Diät	2 (4%)	2 (3%)	
Orale Antidiabetika	4 (8%)	3 (4%)	
Insulin	9 (18%)	21 (29%)	
Verdauungsproblem	20 (41%)	34 (47%)	n.s.
Durchfall	5 (10%)	15 (21%)	n.s.
Fettstühle	3 (6%)	3 (4%)	n.s.
Obstipation	1 (2%)	4 (6%)	n.s.
Therapie			
medikamentös	19 (39%)	34 (47%)	n.s.

Nach Veröffentlichung der S3- Leitlinie im Juli 2007 wurde die Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie nach Resektion bei allen Patienten in Gruppe 2 ausgesprochen. Dies entspricht einem signifikanten Anstieg im Vergleich zu Gruppe 1 ( $p < 0,0036$ ). Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 69% der Patienten in Gruppe 1 und bei 82% in Gruppe 2 begonnen, dieser Anstieg war jedoch nicht statistisch signifikant. Eine komplette Durchführung der adjuvanten Chemotherapie mit 6 Zyklen erfolgte bei 45% (22 von 49) der Patienten in Gruppe 1 und bei 51% (37 von 72) der Patienten in Gruppe 2.

Das am häufigsten verwendete Chemotherapeutikum war mit 88% Gemcitabine mono in beiden Gruppen. Bei jeweils 2 Patienten in Gruppe 1 und 2 fehlten die Angaben zur verabreichten Substanz. Drei Patienten in Gruppe 1 erhielten postoperativ eine kombinierte Radiochemotherapie, diese wurde mit Gemcitabine (n=1), Mitomycin-C/ 5- FU (n=1) und mit Cisplatin/5-FU (n=1) kombiniert. In Gruppe 2 wurden 8 Patienten in die CONKO-005 bzw. -006 Studie eingeschlossen. Hiervon wurden vier Patienten in den Behandlungsarm mit Gemcitabine/Erlotinib (7%), vier in den Arm mit Gemcitabine randomisiert. Gemcitabine mono erhielten 88% (52 Patienten), ein Patient wurde mit Gemcitabine/Paclitaxel behandelt.

Tabelle 17: Anteil der empfohlenen, begonnenen und komplett durchgeführten adjuvanten Chemotherapie in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreas-karzinom und komplettem Follow-Up (n=121).

	<b>Gruppe 1 (n=49)</b>	<b>Gruppe 2 (n=72)</b>	<b>p</b>
Chemotherapie empfohlen			
ja	42 (86%)	72 (100%)	p = 0,0036
nein	7 (14%)	--	
Chemotherapie begonnen			
ja	34 (69%)	59 (82%)	n.s.
nein	15 (31%)	13 (18%)	n.s.
Chemotherapie komplett	n = 34 Cx beg	n = 59 Cx beg	
ja	22 (65%)	37 (63%)	n.s.
nein	12 (35%)	22 (37%)	n.s.
Chemotherapie Substanz	n = 34 Cx beg	n = 59 Cx beg	
Gemcitabine	30 (88%)	52 (88%)	n.s.
Gemcitabine/Erlotinib	--	4 ( 7%)	n.s.
andere *	2 ( 6%)	1 ( 2%)	n.s.
f.A.	2 ( 6%)	2 ( 3%)	n.s.

\* Gruppe 1: Mitomycin C/5 FU und Cisplatin/ 5FU im Rahmen einer RCX, Gruppe 2: Gemcitabine/ Paclitaxel  
Median, Range

Führender Grund für die Nicht-Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie ist mit 36% der Patientenwunsch, 10 Patienten lehnten die Therapie ab. Bei 6 Patienten (21%) führten chirurgische Komplikationen, bei 4 Patienten (14%) allgemeine Komplikationen zu einer verlängerten Rekonvaleszenz und somit zu einem Unterlassen der adjuvanten Therapie. Bei 2 Patienten (7%), die einen histologisch gesicherten pTis- Tumor hatten (hierbei handelt es sich um Patienten, die vor Juli 2007 reseziert wurden), wurde keine Indikation gestellt und bei 5 Patienten (18%) fehlen die Angaben.

Tabelle 18: Gründe für die Nicht-Durchführung der adjuvanten Chemotherapie im Gesamtkollektiv bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom und komplettem Follow-Up (n=121).

<b>Gründe für Nicht- Durchführung der adjuvanten Chemotherapie</b>	<b>n = 28 Patienten</b>
Patient lehnt ab	10 (36%)
chirurgische Komplikationen *	6 (21%)
allgemeine Komplikationen **	4 (14%)
keine Indikation	2 ( 7%)
Tod	1 ( 4%)
f.A.	5 (18%)

\* 3 x Wundinfekt, 1 x GED, 1 x Ileus mit Relaparotomie, 1 x POPF Typ B

\*\* 1 x LAE, 1 x AZ reduziert (ECOG1), 1 x Apoplex+kardiale Dekompensation, 1 x Patient verstorben

Hauptursache für den Abbruch der adjuvanten Chemotherapie waren mit 35% (12 Patienten) die hierdurch bedingten Nebenwirkungen. Von diesen 12 Patienten traten hauptsächlich hämatologische Nebenwirkungen auf, gefolgt von gastrointestinalen Komplikationen. Auch das Auftreten eines akuten Nierenversagens sowie allgemeine Schwäche und das Auftreten eines Exanthems kamen zum Tragen. Ein weiterer wichtiger Grund für den Abbruch der Chemotherapie war in 29% (10 Patienten) das Auftreten eines Rezidivs.

Bei 18% (6 Patienten) führten begleitende Erkrankungen, wie eine Thrombose, eine Lungenarterienembolie, fieberhafte Infekte (n=2), Fieber unklarer Genese (n=1) und eine Zahn-OP (n=1) zum Abbruch.

Jeweils 6% (2 Patienten) wünschten den Abbruch, verstarben (nicht tumorassoziierte Todesfälle) oder die Daten waren nicht mehr erioierbar.

Tabelle 19: Gründe für den Abbruch der adjuvanten Chemotherapie im Gesamtkollektiv bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom und komplettem Follow-Up (n=121).

<b>Gründe für Abbruch der adjuvanten Chemotherapie</b>	<b>n = 34 Patienten</b>
Nebenwirkungen der Chemotherapie*	12 (35%)
Auftreten eines Rezidivs	10 (29%)
Begleitende Erkrankungen**	6 (18%)
Patientenwunsch	2 ( 6%)
Tod	2 ( 6%)
f.A.	2 ( 6%)

\* 4 x hämatolog. NW, 2 x GI-NW, 1 x ANV, 1 x Exanthem, 1 x allg. Schwäche, 3 x f.A

\*\* 2 x fieberhafter Infekt, 1 Thrombose, 1 x LAE, 1 x Fieber unklarer Genese, 1 x Zahn-OP

#### 4.8.3 Rezidive und palliative Therapie

Tabelle 20 gibt eine Übersicht über das Auftreten und die Lokalisation von Rezidiven in Gruppe 1 und 2. Insgesamt zeigen sich keine Unterschiede in beiden Gruppen. Nach einem medianen Follow-Up von 45 Monaten traten in beiden Gruppen bei 88% der Patienten Tumorrezidive auf. In beiden Gruppen waren das Lokalrezidiv und Lebermetastasen die häufigsten Rezidive, gefolgt von Peritonealkarzinose und Lymphknotenrezidiven. Lunge, Pleura, und Knochenmetastasen zählten zu den seltenen Rezidivlokalisationen. Bei 2 Patienten in Gruppe 1 und 3 Patienten in Gruppe 2 konnten die Angaben nicht mehr erhoben werden.

Tabelle 20: Häufigkeit und Lokalisation von Tumorrezidiven in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom und komplettem Follow-Up (n=121).

	<b>Gruppe 1 (n=49)</b>	<b>Gruppe 2 (n=72)</b>	<b>p</b>
Rezidiv	43 (88%)	63 (88%)	n.s.
Lokalrezidiv	23 (47%)	29 (40%)	n.s.
Lebermetastasen	17(35%)	26 (36%)	n.s.
LK- Rezidiv	9 (18%)	17 (24%)	n.s.
Peritonealkarzinose	13 (27%)	12 (17%)	n.s.
Lungenmetastasen	3 ( 6%)	10 (14%)	n.s.
Sonst	1 ( 2%)	3 ( 4%)	n.s.
f.A.	2 ( 4%)	4 ( 6%)	n.s.

In beiden Gruppen erfolgte bei gut der Hälfte der Patienten eine Therapie des Rezidivs. Die hier eingesetzten Chemotherapieregimes waren in beiden Gruppen ein sehr unterschiedlich. In Anbetracht der palliativen Situation kamen hier individuelle Entscheidungen zum Tragen. Während in Gruppe 1 ein Schwerpunkt auf der Behandlung mit Gemcitabine zu erkennen ist, hat sich in Gruppe 2 ein steigender Einsatz des FOLFOX- Schemas etabliert. Ferner kamen weitere unterschiedliche Substanzen bzw. Schemata, wie XELOX, 5-FU/FA, Capecitabine, Cisplatin, Mitomycin sowie lokale Mitoxantron-Instillationen bei Peritonealkarzinose zum Einsatz.

Ein Patient in Gruppe 1 (2%) und 4 Patienten in Gruppe 2 (6%) erhielten als Rezidivtherapie eine Radiochemotherapie, die entweder in Form von Studien durchgeführt wurden (z.B. „Hamburger Studie“ in Gruppe 1) oder eine komplettierende Radiatio zur Schmerzreduktion bei fortgeschrittenem Lokalrezidiv

Ferner erhielt ein Patient in Gruppe 1 (2%) aufgrund einer Gastrointestinalen Blutung eine operative Sanierung der Blutungsquelle bei Auftreten eines Lokalrezidivs. Wohingegen 4 Patienten in der zweiten Gruppe (7%) aufgrund eines Rezidivs operiert wurden. Hierbei handelte es sich um eine Bilobektomie und eine Keilexzision bei Lungenmetastasen, sowie eine operative PE bei Lokalrezidiv und Peritonealkarzinose. Eine Patientin (2%) in der zweiten Gruppe entschied sich für eine Alternativtherapie.

Tabelle 21: Therapie der Tumorrezidive in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom und komplettem Follow-Up (n=121).

	<b>Gruppe 1 (n=43)</b>	<b>Gruppe 2 (n=63)</b>
<b>Therapie des Rezidivs</b>	<b>26 (60%)</b>	<b>38 (62%)</b>
<b>Chemotherapie</b>	<b>24 (56%)</b>	<b>30 (49%)</b>
Gemcitabine mono	15	6
Gemcitabine/Erlotinib	1	4
Erlotinib mono	--	2
FOLFOX	2	8
5- Floururacil/ Folinsäure	4	1
5- FU mono	--	1
Oxaliplatin mono	--	1
FOLFIRINOX	--	1
XELOX	1	2
Capecitabine mono	1	3
Cisplatin mono	1	1
f.A.	1	--
<b>Chemotherapie Schemawechsel</b>	<b>11 (26%)</b>	<b>17 (28%)</b>
FOLFOX	5	4
5- Floururacil/ Folinsäure/Mitomycin	1	2
5- Floururacil/ Folinsäure	1	2
5- Floururacil mono	--	1
Folinsäure mono	--	1
FOLFIRINOX	--	1
Gemcitabine mono	--	1
Gemcitabin/ Erlotinib	--	1
Erlotinib mono	2	1
XELOX	--	1
Capecitabine/Mitomycin	1	1
Capecitabine/ Oxaliplatin	--	1
Mitoxantron intraperitoneal	1	--
<b>Radiochemotherapie</b>	<b>1 (2%)</b>	<b>4 (7%)</b>
<b>Operation</b>	<b>1 (2%)</b>	<b>4 (7%)</b>
<b>Alternativtherapie</b>	<b>--</b>	<b>1 (2%)</b>

\* 1 Patient hatte OP und Chemotherapie

\*\* 1 Patient erhielt Chemotherapie und dann Radiatio (Schmerzbestrahlung)

## 4.7.3 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Tabelle 22 zeigt die vergleichende Analyse zur Todes- und Überlebensrate sowie zum medianen und rezidivfreien Überleben und zur Rezidivhäufigkeit in beiden Gruppen vor und nach Neuauflage der S3- Leitlinie. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Beide Gruppen zeigten eine niedrige Überlebensrate von unter 20%. Das mediane Überleben sowie das rezidivfreie Überleben zeigten jeweils keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 22: Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und Tumorrezidive in Gruppe 1 und 2 bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom und komplettem Follow-Up (n=121).

	<b>Gruppe 1 (n= 49)</b>	<b>Gruppe 2 (n=72)</b>	<b>p</b>
Tod gesamt	47 (96%)	60 (83%)	n.s.
Tod tumorassoziiert	43 (88%)	56 (78%)	n.s.
Tod andere Ursachen *	4 ( 8%)	4 ( 6%)	n.s.
Überlebende	2 ( 4%)	12 (17%)	n.s.
Überleben gesamt <sup>o</sup>	17,3 (1,8- 128,4)	20,4 (2,3- 87)	n.s.
Überleben tumorassoziiert <sup>o</sup>	17,3 (2,4- 128,4)	21,4 (3,8- 87)	n.s.
Rezidiv	43 (88%)	63 (88%)	n.s.
rezidivfreies Überleben <sup>o</sup>	11 (1- 128,4)	11 (1,3- 79)	n.s.

\* Todesursachen: Verkehrsunfall, Suizid, Pneumonie, kardiale Dekompensation, Lungenembolie, septische Enteritis, etc.

<sup>o</sup> Median in Monaten (Range)

## 4.7.5. Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf die Prognose im postoperativen Langzeitverlauf

Um den Einfluss der adjuvanten Chemotherapie im Gesamtkollektiv genauer zu analysieren erfolgte eine Aufteilung der 121 Patienten in drei Gruppen: komplett durchgeführte adjuvante Chemotherapie (n=59), abgebrochene adjuvante Chemotherapie (n=34) und Patienten ohne adjuvante Chemotherapie (n=28). Tabelle 23 zeigt wesentliche biologische Daten, ASA-Status, Tumorcharakteristika und Resektionsausmaß in diesen Gruppen, wobei sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der einzelnen Kategorien fanden.

Tabelle 23: Biologische Daten, ASA-Status, histopathologische Tumorcharakteristika und Resektionsausmaß bei Patienten mit kompletter adjuvanter Chemotherapie (Cx), inkompletter adjuvanter Cx und ohne adjuvante Cx nach onkologischer Pankreasresektion.

		adjuvante Cx komplett (n=59)	adjuvante Cx inkomplett (n=34)	adjuvante Cx nein (n=28)	P
Geschlecht					
	männlich	28 (47%)	15 (44%)	17 (61%)	n.s.
	weiblich	31 (53%)	19 (56%)	11 (39%)	n.s.
Alter (Jahre) °		63 (49-80)	67 (41- 77)	68 (45- 84)	n.s.
ASA					
	1	3 ( 5%)	1 ( 3%)	--	
	2	31 (53%)	13 (38%)	9 (32%)	
	3	24 (41%)	20 (59%)	19 (68%)	n.s.
	4	--	--	--	
	f.A.	1 ( 2%)	--	--	
T- Stadium					
	T1/2	0	1 ( 3%)	3 (10%)	
	T3	58 (98%)	30 (88%)	25 (90%)	n.s.
	T4	1 ( 2%)	3 ( 9%)	0	
N- Stadium					
	N0	16 (27%)	11 (32%)	7 (25%)	
	N1	43 (73%)	22 (65%)	21 (75%)	n.s.
	Nx	--	1( 3%)	--	
dissezierte LK °		13 (2-43)	12 (2- 48)	15 (1-81)	n.s.
Grading					
	GI	6 (10%)	2 ( 6%)	5 (18%)	
	GII	34 (58%)	12 (35%)	13 (46%)	n.s.
	GIII	19 (32%)	20 (59%)	10 (36%)	
R- Stadium					
	R0	32 (54%)	18 (53%)	16 (57%)	
	R1	26 (44%)	14 (41%)	12 (43%)	n.s.
	R2	1 ( 2%)	2 ( 6%)	--	
Ausbreitungsmuster					
lymphatische Infiltration					
	L0	29 (49%)	14 (41%)	13 (46%)	
	L1	29 (49%)	18 (53%)	14 (50%)	n.s.
	Lx	1 ( 2%)	2 ( 6%)	1 ( 4%)	
venöse Infiltration					
	V0	49 (83%)	25 (74%)	20 (71%)	
	V1	10 (17%)	20 (21%)	7 (25%)	n.s.
	Vx	--	2 ( 6%)	4 ( 6%)	
perineurale Infiltration					
	Pn0	10 (17%)	6 (18%)	7 (25%)	n.s.
	Pn1	48 (81%)	28 (82%)	20 (71%)	n.s.
	Pnx	1 ( 2%)	--	1 ( 4%)	n.s.
venöse Resektion		8 (14%)	5 (15%)	4 (14%)	n.s.
arterielle Resektion		1 ( 2%)	--	--	n.s.

° Median, Range

Tabelle 24 zeigt die Überlebens- und Rezidivraten der vergleichenden Analyse in den Gruppen mit kompletter, inkompletter und ohne adjuvante Chemotherapie. In allen drei Gruppen lag das Überleben im Follow-Up Zeitraum bei unter 15%.

Bei vergleichbaren biologischen und histologischen Charakteristika in den drei Gruppen hatten Patienten, die eine vollständige Chemotherapie erhielten einen höchstsignifikanten Überlebensvorteil bezogen auf das mediane Gesamtüberleben (OAS) ( $p = 0,003$ ) und das rezidivfreie Überleben gegenüber beiden anderen Gruppen ( $p < 0,01$ ). Patienten, die die adjuvante Chemotherapie abgebrochen und somit nur inkomplett erhielten, unterschieden sich im gesamten und rezidivfreien Überleben nicht von der Gruppe, die keine adjuvante Therapie erhalten hatte.

Bezogen auf die Rezidivhäufigkeit und -lokalisierung ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Tabelle 24: Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben bei Patienten mit kompletter adjuvanter Chemotherapie (Cx), inkompletter adjuvanter Chemotherapie und ohne adjuvante Chemotherapie nach onkologischer Pankreasresektion.

	<b>adjuvante Cx komplett (n=59)</b>	<b>adjuvante Cx inkomplett (n=34)</b>	<b>adjuvante Cx nein (n=28)</b>	<b>p</b>
Tod gesamt	51 (86%)	30 (88%)	26 (93%)	n.s.
Tod TU-assoziiert	50 (85%)	29 (85%)	20 (71%)	n.s.
Überlebende	8 (14%)	4 (12%)	2 (7%)	n.s.
Überleben gesamt <sup>o1)</sup>	23,8 (4,4 - 124)	14,6 (3,5 - 87)	12,5 (1,8 - 128)	$p < 0,003$
Überleben TU- assoziiert <sup>o2)</sup>	24,0 (4,4 - 124)	15,7 (3,5 - 87)	14,0 (2,4 - 128)	$p < 0,003$
rezidivfreies Überleben <sup>o3)</sup>	15,1 (1,3 - 124)	9,2 (1 - 79)	7,9 (1,8 - 128)	$p < 0,01$

° Überleben in Monaten, (Median, Range)

1) Überleben gesamt: Chemo komplett vs. Chemo inkomplett:  $p = 0,0022$  / Chemo komplett vs. keine Chemo:  $p = 0,0007$  / Chemo inkomplett vs. keine Chemo:  $p = n.s.$

2) Überleben TU-assoziiert: Chemo komplett vs. Chemo inkomplett:  $p = 0,0023$  / Chemo komplett vs. keine Chemo:  $p = 0,0008$  / Chemo inkomplett vs. keine Chemo:  $p = n.s.$

3) rezidivfreies Überleben: Chemo komplett vs. Chemo inkomplett:  $p = 0,0045$  / Chemo komplett vs. keine Chemo:  $p = 0,0093$  / Chemo inkomplett vs. keine Chemo:  $p = n.s.$

Tabelle 25: Art und Lokalisation der Tumorrezidive bei Patienten mit kompletter adjuvanter Chemotherapie (Cx), inkompletter adjuvanter Chemotherapie und ohne adjuvante Chemotherapie nach onkologischer Pankreasresektion

	<b>adjuvante Cx komplett (n=59)</b>	<b>adjuvante Cx inkomplett (n=34)</b>	<b>adjuvante Cx nein (n=28)</b>	<b>p</b>
<b>Rezidiv</b>	55 (93%)	30 (88%)	21 (75%)	n.s.
Lokalrezidiv	30 (55%)	15 (50%)	8 (38%)	n.s.
Lebermetastase	21 (38%)	15 (50%)	6 (29%)	n.s.
Lymphknoten	12 (22%)	9 (30%)	6 (29%)	n.s.
Peritonealkarzinose	14 (25%)	6 (20%)	4 (19%)	n.s.
Lungenmetastase	6 (11%)	5 (17%)	3 (14%)	n.s.
Pleurametastase	2 (4%)	0	0	n.s.
sonst.	2 (4%)	2 (7%)	0	n.s.
f.A.	0	1 (3%)	5 (25%)	n.s.

Die Kaplan-Meier Analyse der drei Gruppen mit kompletter, inkompletter und ohne adjuvante Chemotherapie ist in den nachfolgenden Abbildungen für das gesamte Überleben (Abbildung 2), das tumorassoziierte Überleben (Abbildung 3) und das rezidivfreie Überleben (Abbildung 4) dargestellt.

Für das gesamte Überleben ( $p = 0,0414$ ) und das tumorassoziierte Überleben ( $p = 0,0316$ ) ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe der Patienten, die eine vollständige adjuvante Chemotherapie nach onkologischer Resektion erhalten haben. Für das rezidivfreie Überleben war der Unterschied nicht mehr signifikant ( $p = 0,0734$ ), es ergab sich jedoch ein signifikanter Trend ( $p = 0,0277$ ).

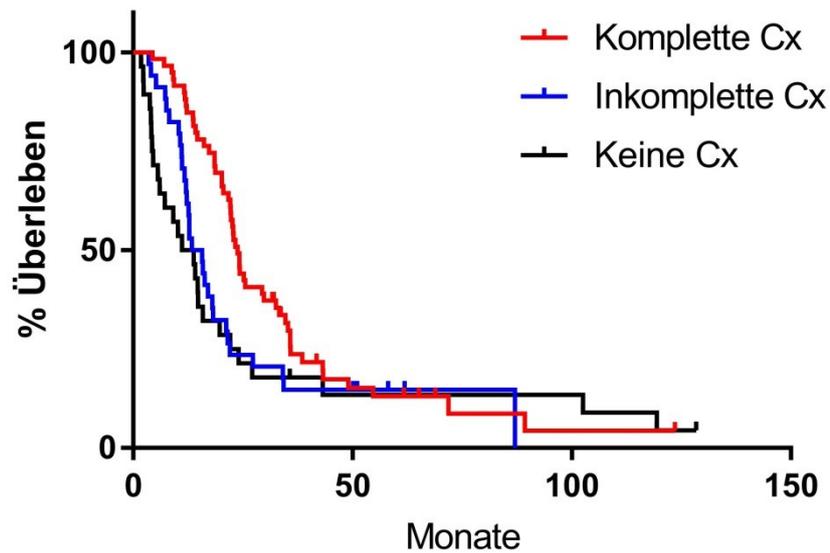


Abbildung 2: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens bei Patienten mit kompletter (n=59), inkompletter (n=34) und ohne (n= 28) adjuvante Chemotherapie nach onkologischer Resektion beim Pankreaskarzinom. Es zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit kompletter Chemotherapie ( $p = 0,0414$ )

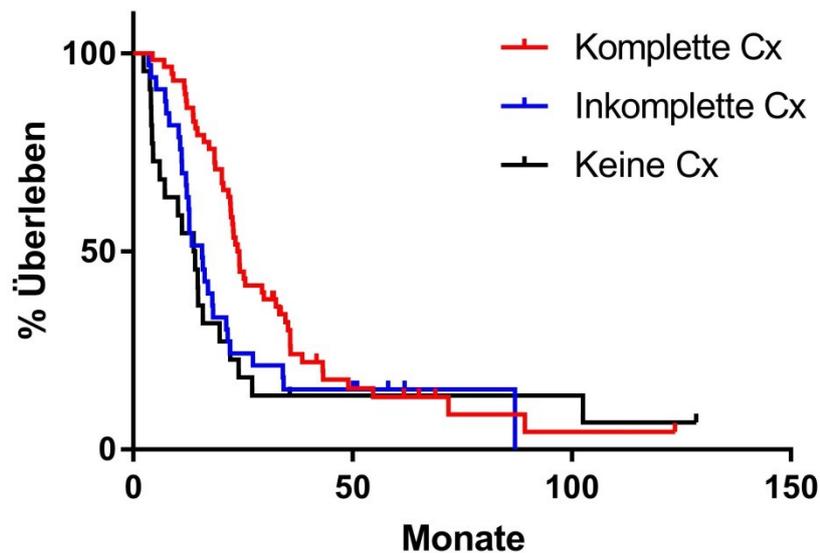


Abbildung 3: Kaplan-Meier Analyse des tumorassoziierten Überlebens bei Patienten mit kompletter (n=59), inkompletter (n=34) und ohne (n= 28) adjuvante Chemotherapie nach onkologischer Resektion beim Pankreaskarzinom. Es zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit kompletter Chemotherapie ( $p = 0,0316$ )

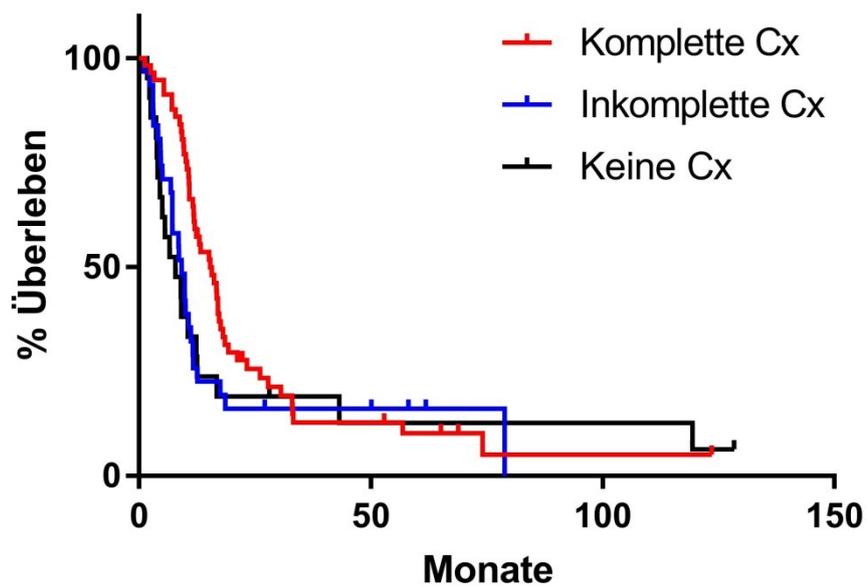


Abbildung 4: Kaplan-Meier Analyse des rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit kompletter (n=59), inkompletter (n=34) und ohne (n= 28) adjuvante Chemotherapie nach onkologischer Resektion beim Pankreaskarzinom. Es zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit kompletter Chemotherapie ( $p = 0,0734$ ), lediglich ein signifikanter Trend ist zu verzeichnen ( $p = 0,0277$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1 Biologische Daten, Ätiologie und Anamnese

Wie in aktuellen Publikationen gezeigt, zeigen Patientenkollektive mit duktalem Pankreaskarzinom ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis und ein medianes Erkrankungsalter in der sechsten Dekade. <sup>[98], [120]</sup> Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen unseres Kollektivs überein.

In beiden Gruppen zeigten sich keine statistischen Unterschiede bezüglich des Vorhandenseins von Risikofaktoren. Hier ist jedoch zu bemerken, dass die Datenerhebung nicht primär auf die Detektion von Risikofaktoren ausgelegt ist und diese Patientenangaben nicht näher validiert worden sind. Demzufolge bestand bei jeweils ein Drittel der Patienten ein Nikotinabusus. Diese Angaben sind nicht konsistent mit groß angelegten demographischen Studien, die z.T. einen Raucheranteil von 60% unter Pankreaskarzinompatienten angeben <sup>[10]</sup> Ebenso verhält es sich mit den erhobenen Raten bezüglich des Alkoholabusus, die deutlich unter aktuellen Studien liegt <sup>[121], [122]</sup>

In beiden Gruppen hatte ein Großteil der Patienten Schmerzen als Symptom. Ferner wurden das Auftreten von Ikterus und Gewichtsverlust als klinische Manifestation angegeben. Diese Angaben stimmen mit der gängigen Literatur überein. <sup>[123][27, 124]</sup> Allerdings ist die Schmerzdauer in der zweiten Gruppe im Median deutlicher kürzer. Obwohl auch in neueren groß angelegten Studien der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schmerzen im Allgemeinen als prognostischer Faktor sowie Schmerzqualität und Entität eines Pankreastumors gut belegt zu sein scheint. <sup>[125]</sup> Eine Interpretationsmöglichkeit liegt in der erhöhten Aufmerksamkeit in der peripheren Versorgung als auch durch die Patienten selbst, die eine schnellere Diagnostik nach sich ziehen.

### 5.2 Perioperatives Risiko

Die Ergebnisse zeigen in beiden Gruppen einen Schwerpunkt der Verteilung der ASA-Klassifikation auf ASA 2 und 3. Dies entspricht den publizierten Daten aus vergleichbaren Studien. <sup>[52, 126]</sup>

### 5.3 Diagnostik

Gemäß den Empfehlungen der S3- Leitlinie zum Pankreaskarzinom erhielten in beiden Gruppen nahezu 90 % der Patienten nach erfolgter Sonographie des Abdomens eine CT des Abdomens.

### 5.4 Chirurgische und begleitende Therapie

In beiden Gruppen wurde am häufigsten der pyloruserhaltende OP nach Longmire-Traverso durchgeführt. Es zeigt sich sogar, dass nach Juli 2007 die Rate der durchgeführten klassischen Whipple-Operation statistisch signifikant sank. Der Trend zur Präferenz der pyloruserhaltenden Pankreatduodenektomie geht konform mit anderen großen Zentren in der Pankreaschirurgie. [52, 84, 127, 128]

Nicht nur in der Operationstechnik gab es grundlegende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In Hinblick auf die intraoperativen Variablen wurde in der zweiten Gruppe onkologisch deutlich radikaler reseziert. Dies betrifft einerseits die Anzahl der venösen Resektionen, andererseits die deutlich höhere Anzahl der dissezierten Lymphknoten. Dies ist in unserem Kollektiv neben der Einführung der S3-Leitlinie jedoch ebenso einem Wechsel an verantwortlichen Pankreasoperatoren zuzuschreiben, die 2008 in unserer Abteilung stattgefunden hatte.

In der S3 Leitlinie wird die Resektabilität eines Pankreastumors definiert und postuliert, dass – im Gegensatz zu einer arteriellen Infiltration - eine Infiltration der Vena portae bzw. V. mesenterica superior  $< 180^\circ$  der Zirkumferenz keine Kontraindikation für eine onkologische Resektion in kurativer Intention darstellt. Hierdurch ist eine R0-Resektion mit höherer Wahrscheinlichkeit erreichbar ohne die Rate an postoperativen Komplikationen zu erhöhen [129, 130]. Dies bestätigt sich auch in unserem Kollektiv, trotz der signifikant höheren vaskulären Resektionen war die Komplikationsrate in beiden Gruppen vergleichbar.

In Gruppe 2 erfolgte signifikant häufiger die Lymphknotendissektion im Kompartiment 1 und 2 als „erweiterte Lymphadenektomie“ und entspricht der aktuellen S3-Leitlinienempfehlung sowie der Consensus Empfehlung der International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) [51] der „Standardlymphadenektomie“, die bei onkologischen Resektionen empfohlen wird. Die Frage nach dem Ausmaß der Lymphknotendissektion und dessen Rolle als prognostischer Faktor ist nach wie vor ein rege diskutiertes Thema in der Literatur. In verschiedenen randomisierten Studien hat sich zusammenfassend kein Überlebensvorteil,

jedoch eine höhere Komplikationsrate für eine ausgedehnte Lymphdissektion ergeben <sup>[131]</sup>.

Dennoch korreliert die dissezierte Lymphknotenanzahl eng mit einer besseren prognostischen Aussagekraft des N-Status. <sup>[132]</sup>

Obwohl in der zweiten Gruppe an wesentlichen Punkten das Resektionsausmaß erweitert wurde, zeigen sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der begleitenden Therapie wie stationäre Liegedauer, intensivmedizinischer Aufenthalt- und Letalität. Die an unserer Einrichtung erzielten Ergebnisse decken sich weitgehend mit denen großer internationaler Pankreaszentren. <sup>[72, 127, 133, 134]</sup>

## 5.5 Histologie

In beiden Gruppen zeigten sich keine Unterschiede im histologischen Ergebnis. Nicht nur in unseren Daten, sondern auch in anderen Untersuchungen macht das Auftreten von T3 Tumoren die Mehrheit aller Tumore aus. <sup>[135, 136]</sup> Ferner lag in beiden Gruppen ein großer Prozentsatz mit einer Lymphknotenbeteiligung vor (65% bzw. 76%). Auch diese Daten decken sich mit anderen Ergebnissen. <sup>[137]</sup>

Vielorts diskutiert ist die Rolle der R0/ R1- Definition einerseits und die prognostische Bedeutung des R- Status andererseits. <sup>[92, 112, 138]</sup> Lange Zeit wurde dem Chirurgen die Schlüsselrolle für eine komplette Resektion des Karzinoms im Gesunden zugesprochen. <sup>[80, 139, 140]</sup> Heute erhält der Pathologe eine führende Rolle bezüglich einer standardisierten histologischen Aufarbeitung der Resektate und somit die Möglichkeit einer interinstitutionell vergleichbare Klassifikation des R- Status. <sup>[46, 84, 137]</sup> Der Grund für die in der Literatur bestehenden erheblichen Unterschiede bezüglich der R0/ R1- Raten liegen vornehmlich in den unterschiedlichen, nicht standardisierten pathologischen Aufarbeitungsprotokollen <sup>[46, 82, 84, 92, 112, 136, 138, 141–144]</sup>. Aus unserer Gruppe konnte unter Anwendung eines bereits im Jahre 2000 implementierten und standardisierten Aufarbeitungsprotokolls eine R1- Rate von 51% beim duktalem Pankreaskarzinomen gezeigt werden <sup>[77]</sup>, die damit deutlich über publizierten Daten ohne Anwendung eines standardisierten pathologischen Protokolls lag <sup>[92, 136, 138, 141]</sup>.

Unter konsequentem Einsatz dieses Protokolls zeigt sich eine Verringerung der R1- Rate von 53% in der ersten Gruppe zu 35% in der zweiten Gruppe. Da mehrere Studien zeigen konnten, dass eine R0- Resektion das Langzeitüberleben signifikant verlängert, <sup>[52, 145, 146]</sup> steht als oberstes Gebot der chirurgischen Therapie nach wie vor die Entfernung des Tumors im Gesunden <sup>[147, 2]</sup>. Der sinkende Anteil der R1-Resektionen in unserem Kollektiv steht daher gut im Einklang mit der höheren chirurgischen Radikalität in der Patientengruppe 2, in der ein höherer Anteil an totalen Pankreatektomien und Gefäßresektionen erfolgte.

## 5.6 Komplikationen und Krankenhausmortalität

Obwohl neuere Studien belegen konnten, dass die Krankenhausmortalität nach Pankreaseingriffen in den letzten Dekaden gesenkt werden konnte <sup>[148]</sup> blieben die erhobenen Komplikationsraten in der neueren Literatur annähernd gleichbleibend hoch. Die in dieser Arbeit dokumentierten Raten der chirurgischen Komplikationen mit 41% bzw. 48% decken sich im Wesentlichen mit denen anderer internationaler Pankreaszentren <sup>[127, 149]</sup> und liegt zum Teil sogar leicht unter bereits veröffentlichten Daten <sup>[150–152]</sup>. Auffällig ist hier jedoch, dass in vielen Publikationen keine einheitliche Definition der einzelnen Komplikationen verwendet wird, was die Vergleichbarkeit der Serien erschwert. De Oliviera et al griffen 2006 diesen Aspekt auf und erarbeiteten auf der Grundlage der „Clavien-Dindo“- Klassifikation <sup>[153]</sup> ein standardisiertes Klassifikationssystem, das an einer Kohorte von 633 Patienten mit einer Pankreasresektion angewendet wurde. Hierdurch wurde eine Komplikationsrate von 58,5% erhoben werden, die somit im oberen Bereich liegt <sup>[151]</sup>. Dieses standardisierte und gut validierte Klassifikationssystem beginnt sich erst in jüngster Zeit langsam durchzusetzen.

Eine weitreichend untersuchte und relevante Komplikation nach Pankreasresektionen ist das Auftreten einer Pankreasfistel. Die in der einschlägigen Literatur publizierten Daten bezüglich des Auftretens von Pankreasfisteln variieren erheblich und liegen zwischen 2% bis 64% <sup>[118, 154–157]</sup>. Ein wesentlicher Erklärungsansatz zu diesen stark variierenden Zahlen liegt zum einen in den unterschiedlich genutzten Definitionen. So identifizierten Bassi et al 2004 in der Literatur 26 unterschiedlich genutzte Klassifikation zur Pankreasfistel <sup>[158]</sup>. Dies führte 2005 nach einer Konsensuskonferenz („International Study Group on Pancreatic Fistula“) eingesetzten einheitlichen Begriffsbestimmung dieses Phänomens <sup>[118]</sup>, nach der auch unserer Daten klassifiziert wurden. Mit einer Fistelrate von 15% - 20% liegen unsere Ergebnisse im Vergleich zu großen aktuellen Fallserien mit einer Rate von 12% bis 25% <sup>[159, 160]</sup> im mittleren Bereich. Dennoch ist das grundsätzliche Problem dieser Komplikation bis heute nicht gelöst. Somit unterstützen unsere Daten die Relevanz einheitlich genutzter Definitionen sowie die Notwendigkeit standardisierter Anastomosentechniken <sup>[161]</sup>, die das Auftreten einer Pankreasfistel weiter reduzieren können.

Die vorliegenden Raten bezüglich des „gastric emptying delay“ sind mit ca 10% vergleichbar mit anderen Pankreaszentren <sup>[156]</sup>. Mitunter werden allerdings auch GED-Raten von 14% bis 41% angegeben. <sup>[78, 127, 162]</sup> Zwar existiert eine einheitliche Definition bezüglich der Magenentleerungsstörung <sup>[119]</sup>, dennoch ist die Vergleichbarkeit der Daten erschwert, weil nicht alle der eben genannten Autoren diese Klassifikation nutzen. Ferner sieht die

vorgeschlagene Definition der „International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPF)“ je nach Schweregrad eine Einteilung der Magenentleerungsstörung in 3 Grade vor. Eine weitere Erschwernis der vergleichenden Analyse besteht darin, dass bei zahlreichen Autoren nur das Auftreten generell und nicht deren Einteilungen gelistet wird [163–165].

Zunächst erscheinen die vorliegenden Relaparotomieraten von 17% im Vergleich zu anderen Studien mit 3,5% bis 4% deutlich erhöht. [78, 127, 162] Allerdings wurden in den vorliegenden Arbeiten Patientenkollektive mit gemischten Tumorentitäten untersucht. So lag bei Büchler et al ein nicht unerheblicher Anteil von insgesamt 48% von 617 resezierten Patienten eine benigne Tumorentität vor. Vergleicht man die Daten mit Studien, die sich – wie in dieser Arbeit - nur mit Patienten mit Pankreaskarzinom beschäftigten, steigt die Rate der Reoperationen auf 10,5%, 11,7% bzw. 13,5% [68, 133, 166]. Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass das Auftreten eines Pankreaskarzinoms mit einer erhöhten Komorbidität einhergeht. Die durch Wittel et al<sup>[133]</sup> und Kulemann et al.<sup>[68]</sup> beschriebenen, niedrigeren Relaparotomieraten wurden in Kollektiven mit deutlich geringerem Anteil an ASA 3-Patienten beschrieben, als die in unserem Kollektiv mit 46% bzw. 50% der Fall ist.

## 5.7 Langzeit Follow-Up

Zur Erhebung des Follow-Ups wurde das bereits bestehende Datenbanksystem um einen standardisierten Follow-Up Erhebungsbogen erweitert. Seit 02/2010 erfolgt in sechsmonatigen Abständen die Datenerhebung, in diese wurden bis zum Auswertungszeitpunkt 06/2015 121 Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom eingeschlossen Dies entspricht einer Follow- Up Rate von 100%. Der mediane Follow Up Zeitraum lag bei 19,7 Monaten (Range 1,8– 128 Monate)

Im Vergleich zu aktuellen Literaturangaben erscheint die Rate an erneuten Krankenhausbehandlungen mit 35% bzw. 38% relativ hoch [167–169]. Allerdings muss hier erwähnt werden, dass die genannten Autoren sich lediglich auf die 30-Tage bzw. auch 90 Tage- Rehospitalisierung konzentrierten. Ferner wurden in den erfassten Patientenkollektiven unterschiedliche Entitäten subsumiert. Unsere Datenerhebung erfasst jede Form der erneuten Krankenhausbehandlung im Gesamtverlauf des Follow Ups und in unserem Kollektiv waren nur Malignome verzeichnet, die eine Vergleichbarkeit erstens erschwert und zweitens unter dem Gesichtspunkt der malignen Grunderkrankung eine erhöhte Begleitmorbidität zu erwarten ist. Diese These wird unterstützt durch die Daten von Yermilov et al, die an einem

Kollektiv von 2158 Patienten, die aufgrund eines Pankreaskarzinoms reseziert wurden, eine Rehospitalisierung von 59% innerhalb des ersten Jahres nach Entlassung verzeichnete <sup>[170]</sup>

Die eben genannten großen Studien, die sich mit der Rehospitalisierung nach Pankreasresektionen beschäftigen schlüsseln zwar häufig die Gründe hierfür auf, allerdings sind trotz ausgiebiger Recherche der Autorin keine Daten bezüglich der erneuten Rate abdomineller Operationen bekannt.

Die Raten an postoperativ aufgetretenem behandlungspflichtigem Diabetes mellitus variieren stark und liegen in der Literatur zwischen 10% und 41%. <sup>[171–173]</sup> Allerdings ist die Vergleichbarkeit dieser Studien aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns mit zum Teil stark variierenden Follow-Up Zeiträumen erschwert. Ferner wurden hier überwiegend kleine Kollektive ohne maligne Tumoren bzw. Patienten mit einer chronischen Pankreatitis untersucht. Diese Heterogenität nahmen Ferrara et al zum Anlass, das Auftreten eines postoperativen Diabetes mellitus, als Notwendigkeit einer präoperativ nicht erforderlichen medikamentösen Intervention bei erhöhten Blutzuckerwerten an einer Kohorte von 564 Patienten mit Pankreasmalignom zu untersuchen. Die in dieser Studie gefundene Rate lag bei 4% <sup>[174]</sup> und somit deutlich unter den bereits publizierten und unseren Daten von 29% bzw. 38%. Allerdings unterscheidet sich die angewandte Definition von unserer, da wir die Notwendigkeit einer Therapie überhaupt als auch die Eskalation einer Diabetestherapie aufgezeichnet haben. Ferner war der Follow-Up Zeitraum bei Ferrara et al bei 30 Tagen und somit deutlich kürzer als in dieser Studie mit einem medianen Follow Up von 18,1 Monaten. Obwohl sich groß angelegte prospektiv-randomisierte Studien mit dem Einfluss adjuvanter Behandlungsregimes beim duktalem Pankreaskarzinom beschäftigen, <sup>[88, 90, 93, 120, 141, 175, 176]</sup> ist außerhalb klinischer Studien über die tatsächliche Umsetzungsrate der adjuvanten Chemotherapie wenig publiziert.

Diese Lücke greift unsere Untersuchung auf und zeigt zum ersten Mal die Umsetzungsrate der adjuvanten Chemotherapie in Deutschland in der klinischen Routineversorgung.

Unsere Daten zeigen eine Steigerung der Empfehlungsrate zur adjuvanten Chemotherapie von 86% in der ersten Gruppe auf 100% nach Juli 2007 und verdeutlichen eine gute Akzeptanz und Umsetzung der Leitlinie im klinischen Alltag. Eine hohe Leitlinienkonformität wird auch durch den sehr hohen Anteil an Gemcitabine als eingesetztem Chemotherapeutikum belegt. Ein nicht signifikanter Anstieg konnte auch an der Rate der Patienten, die die Chemotherapie tatsächlich begonnen haben verzeichnet werden (69% vs. 82%).

Eine Erklärungsmöglichkeit liegt in der Verfügbarkeit eines evidenzbasierten, in der Leitlinie klar empfohlenen Behandlungskonzeptes, welches die Akzeptanz bei den Patienten positiv beeinflussen kann. Ähnliche Ergebnisse zeigten Bakkevold et al (adjuvante Chemo mit Doxorubicin/ Mitomycin/ 5-FU vs. Observation), wo 80% der Patienten eine Chemotherapie begannen.<sup>[177]</sup> Ferner zeigte eine Studie aus Deutschland mit insgesamt 132 R0 und R1 resezierten Patientin, die eine adjuvante Radiochemotherapie (Radiatio in Kombination mit Cisplatin/ Floururacil/Interferon alpha) mit einer adjuvanten Chemotherapie (Floururacil mono in 6 Zyklen) verglichen, eine Rate an begonnener Chemotherapie von 83% bzw. 84%<sup>[178]</sup> und sind mit unseren Daten vergleichbar. Obwohl sich die Rate der begonnen Chemotherapie in unserer Studie in der zweiten Gruppe auf 82% erhöhte, liegen die durchschnittlichen Werte an begonnen Therapieregimes in randomisierten Studien bei 88% bis 98%<sup>[120, 141, 175]</sup>. Dies ist eindeutig dem Umstand der Studiensituation zuzuschreiben und spiegelt die Situation im klinischen Alltag jedoch nicht wider. Diese Erkenntnisse decken sich mit einer jüngst veröffentlichten niederländischen Studie von van Rijssen et al., in der gezeigt wurde, dass nach Einführung einer nationalen Leitlinie bezüglich des Pankreaskarzinoms die Rate an Chemotherapien von 45% auf 54% stieg<sup>[179]</sup>. Die in dieser Studie publizierten Raten zur durchgeführten Chemotherapie liegen weit unter unseren. Ein Grund hierfür mag daran liegen, dass unsere Daten in einem nur kleinen Patientenkollektiv erhoben wurden und nicht die Situation der allgemeinen Versorgungszentren reflektieren.

Andererseits erachteten in einer im Jahr 2008 in Deutschland erhobenen Umfrage zur Rolle der adjuvanten Chemotherapie beim R0/R1 resezierten Pankreaskarzinom lediglich 71% bzw. 62% der befragten Teilnehmer (n=181) diese als Standardtherapie.<sup>[180]</sup>

Auch die Raten der komplett durchgeführten Chemotherapie liegen in unserer Arbeit mit 45% bzw. 51% deutlich unter denjenigen randomisierter Studien, in welchen zwischen 55% bis 75% der Patienten eine komplette Therapie erhielten<sup>[26, 98, 120, 141, 175, 181]</sup>. Dieses Phänomen ist wiederum dem Studiensetting geschuldet, in der die Hemmschwelle, eine Behandlung zu beenden deutlich höher ist als in der Routineversorgung.

Obwohl die S3- Leitlinie zum duktalem Pankreaskarzinom in unserer Untersuchung auf eine hohe ärztliche Akzeptanz trifft, überträgt sich dies nicht in letzter Konsequenz auf die

Patienten, denn gut 1/3 unseres Gesamtkollektivs lehnte die adjuvante Therapie ab. Diese Haltung spielt wiederum im Studiensetting eine untergeordnete Rolle<sup>[141, 175]</sup>, wo die adjuvante Chemotherapie von 5% und 6%<sup>[120]</sup> bzw. 6% und 10%<sup>[178]</sup> oder 7%<sup>[177]</sup> nicht gewünscht wird.

Zweithäufigster Grund für das Nicht- Durchführen einer adjuvanten Chemotherapie ist das Auftreten chirurgischer Komplikationen bei 21% unserer Patienten. In zahlreichen Studien, die sich mit adjuvanten Therapieregimes beschäftigen, findet dieses Phänomen nur wenig Berücksichtigung <sup>[182-186]</sup>. Der Grund hierfür mag daran liegen, dass Patienten mit chirurgischen Komplikationen aus dem Raster eines Studiendesigns fallen und somit nicht eingeschlossen werden.

Die Problematik der hohen postoperativen Komplikationsrate nach resezierenden Pankreaseingriffen ist zweifelsfrei belegt und hinreichend bekannt. Dass dieses Phänomen allerdings auch einen wesentlichen Faktor darstellt, der eine leitliniengerechte Nachbehandlung behindert, wird erst in jüngster Zeit intensiver diskutiert <sup>[187, 188]</sup>.

Nicht nur vor dem Hintergrund der individuellen Lebensqualität ist eine weitere Reduktion der postoperativen Morbidität anzustreben, um eine zeitgerechte Genesung des Patienten zu ermöglichen. Hier sind in den letzten Jahren minimal-invasive OP-Techniken deutlich in den Vordergrund gerückt, die bekanntlich das operative Trauma reduzieren und die postoperative Rekonvaleszenz beschleunigen. In hochspezialisierten Zentren scheint dieses Konzept einen signifikanten Einfluss auf eine höhere Rate an adjuvanten Therapien zu besitzen <sup>[189]</sup>. Diese Beobachtung konnte jedoch in einer großen Analyse der National Cancer Data Base in den USA wiederum nicht bestätigt werden <sup>[190]</sup>.

Mit 14% steht an dritter Stelle das Auftreten von allgemeinen Komplikationen. Neben dem bereits diskutierten hohen Anteil an ASA 3 klassifizierten Patienten unterstützt dieses Ergebnis die Tatsache einer grundsätzlich erhöhten Komorbidität auf dem Boden einer malignen Grunderkrankung.

Ernüchternd niedrig sind die Raten an vollständig durchgeführten adjuvanten Chemotherapien, die nur bei 45% bzw. 51% gelang. Diese Daten sind zum Teil vergleichbar mit einer Subgruppe (5-FU basierte Chemotherapie vs. Gemcitabine basierte Chemotherapie) aus der ESPAC- Studie, wo 55% bzw. 65% der Patienten die Chemotherapie komplettiert haben. <sup>[120]</sup>Allerdings zeigt sich in der klinischen Routineversorgung eine deutlich größere Abbruchrate als in klinischen Studien, wo eine vollständige Chemotherapie bei 62%- 74% <sup>[141, 175]</sup> und sogar bei 96% <sup>[191]</sup>nach Behandlungsprotokoll durchgeführt wurde.

Die beiden Hauptgründe hierfür liegen in dem Auftreten von Nebenwirkungen (32%) und Rezidiven (30%) Die in den einschlägigen Studien veröffentlichten Daten bezüglich der Nebenwirkungen liegen zwischen 17% und 29% <sup>[141, 175, 177]</sup>. Die niedrigste Rate an Nebenwirkungen sind von Ueno et al mit 17% angegeben. Allerdings war das

Behandlungsprotokoll mit Gemcitabine mit 3 Zyklen (als 1000mg/m<sup>2</sup> - Infusion an Tag 1,8 und 15) deutlich kürzer als das in der CONKO-001-Studie beschriebene und in der S3 Leitlinie implementierte Protokoll mit 6 Zyklen Gemcitabine (als 1000mg/m<sup>2</sup> - Infusion an Tag 1,8 und 15).

Ferner ist es schwierig, die genaue Toxizität bzw. das Auftreten einzelner Nebenwirkungen außerhalb von randomisierten Studien zu verifizieren, da hier in der Regel keine einheitlichen Protokolle zur Dokumentation der Nebenwirkungen vorliegen. Eine wesentliche Grundlage zur Erhebung des Follow-Ups war die originalen Patientenakten aus den onkologischen Praxen oder der Hausärzte. Das Hauptaugenmerk der hier aufgeführten Berichte liegt nicht primär auf der Dokumentation von Toxizitäten eines Medikamentes. Vielmehr kommt innerhalb der ambulanten Routineversorgung eine ganzheitliche Patientenbetreuung und -führung zum Tragen. Obwohl viele Studien derzeit effektivere Chemotherapieregime testen (z.B. CONKO-005, CONKO 006, ESPAC-4) <sup>[97, 192]</sup>, wird dieses Problem auch in Zukunft in der ambulanten Versorgung eine wesentliche Rolle spielen.

Die Angaben über ein Rezidiv unter laufender Chemotherapie schwanken zwischen 3% <sup>[175]</sup>, 38% <sup>[93]</sup> und 48% <sup>[141]</sup>. Obwohl in der ESPAC 3- Studie sowie der CONKO 001 Studie in den Gemcitabine-Armen R1 Raten von jeweils 19% dokumentiert sind, schwankt die Rezidivrate unter Chemotherapie um bis zu 10 Prozentpunkte.

Ein Grund für die schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms liegt in der hohen Rezidivneigung des Tumors. In beiden Gruppen zeigte sich eine durchweg hohe Rezidivrate, nämlich von 88% in der ersten Gruppe sowie 86% in der zweiten Gruppe. Diese Angaben sowie die Verteilung der Rezidiv bzw. Metastasen decken sich mit den Angaben aus der Literatur <sup>[82, 193, 194]</sup> und untermauern den aggressiven Charakter des duktales Pankreaskarzinoms.

In der Erstauflage der S3- Leitlinie wurde die Empfehlung zu Gemcitabine mono als Erstlinientherapie ausgesprochen <sup>[3]</sup>, diese Empfehlung wurde in unserem Patientenkollektiv in beiden Gruppen bei 88% der Patienten umgesetzt. Demgegenüber erfolgte die Therapie der Rezidive in Gruppe 2 zunehmend mit anderen Kombinationen. Hier hat sich der Einsatz des FOLFOX- Schemas etabliert. Offensichtlich ist diese Kombination aufgrund der guten Wirksamkeit im Bereich des Colorektalen Karzinoms <sup>[195, 196]</sup> zur Anwendung gekommen.

Interessanterweise wurde 2009 die Wirksamkeit des FOLFOX- Schemas beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom in einer Phase II Studie bestätigt <sup>[197]</sup>, sodass das FOLFOX- Schema als Zweitlinien Therapie in der palliativen Situation in der Zweitaufgabe der S3-Leitlinie 2013 etablierte <sup>[2]</sup>.

Während in der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie unter dem Einsatz von Gemcitabine bzw. Gemcitabine/ Erlotinib noch eine sehr hohe Leitlinienkonformität verzeichnen ließ, schwindet dieser Eindruck in Hinblick auf die verwendeten Substanzen in der palliativen Situation. Abgesehen davon, dass auch in der Erstauflage der S3- Leitlinie eine Menge an möglichen Therapeutika genannt wurde, die allerdings nicht als Standard zu verwenden sind [2, 147], wird in der klinischen Routineversorgung ein wesentlicher Schwerpunkt auf der Symptomkontrolle und dem genauen Abwägen von Lebensqualität und Toxizität deutlich.

Obwohl die Rate an komplett durchgeführter adjuvanter Chemotherapie in unserer Analyse außerhalb von Studienprotokollen lediglich knapp 50% ausmacht, zeigen die in Tabelle 24 dargestellten Daten eindrücklich, dass nur eine vollständige Durchführung aller 6 Zyklen eine signifikante Verbesserung des medianen rezidivfreien ( $p < 0,01$ ) und des gesamten Überlebens ( $p < 0,003$ ) bewirkt. Demgegenüber sind die entsprechenden Überlebensraten zwischen Patienten, die die adjuvante Chemotherapie abgebrochen hatten vergleichbar mit denjenigen Patienten, die keinerlei adjuvante Therapie erhielten. Auch in der Routineversorgung kann der Benefit der adjuvanten Chemotherapie somit eindeutig bestätigt werden und es sollte, wenn immer möglich, die Komplettierung dieser Therapie angestrebt werden. Die Kaplan-Meier Analysen bestätigen diese Ergebnisse für das Gesamtüberleben, jedoch nicht für das rezidivfreie Überleben.

Sowohl die hohe Ablehnung der Patienten, die postoperative Komplikationsrate sowie die hohe Abbruchrate der adjuvanten Chemotherapie und nicht zuletzt die trotz allem schlechte Langzeitprognose des Pankreaskarzinoms unterstreichen die dringende Notwendigkeit, zukünftig wirksamere und vor allem verträglichere Behandlungsstrategien zu etablieren.

Um den genannten Problemen der adjuvanten Therapiestrategien entgegenzuwirken und den häufig fortgeschrittenen, nicht mehr resektablen Tumorstadien des Pankreaskarzinoms Rechnung zu tragen werden zunehmend neoadjuvante Therapiestrategien diskutiert. Neben neoadjuvanten Radio-Chemotherapien [96, 198] findet die neoadjuvante Chemotherapie zunehmend Beachtung [199], hier laufen aktuell mehrere große, randomisierte Studien (siehe Tabelle unten) [200], deren Ergebnisse mit Spannung erwartet werden. Es wird sich zeigen, ob hierdurch eine Verbesserung der Prognose des Pankreaskarzinoms erreichbar wird.

Tabelle 25: Übersicht neuerer neoadjuvanter Studien

Studiename	Reg-Nummer	Behandlungsgruppen	primärer Endpunkt	Patienten
<b>EONAX</b>	NCT02047513	2 Zyklen Gem. + nab-paclitaxel neoadjuvant	DSF	166
		4 Zyklen Gem. + nab-paclitaxel adjuvant		
		6 Zyklen Gem. + nab-paclitaxel adjuvant		
<b>Perioperative mFOLFIRINOX</b>	NCT02047474	3 Zyklen FOLFIRINOX Neoadjuvant + adjuvant	DSF	46
<b>NEOLAP</b>	NCT02125136	2 Zyklen Gem. + nab-paclitaxel	Konversionsrate	168 (einschl. lokal fortgeschrittenes duktales PaCa)
		+ 2 × FOLFIRINOX		
		+ adjuvant 3 × Gem. + nab-paclitaxel		
		4 Zyklen Gem. + nab-paclitaxel		
		+ adjuvant 3 × Gem. + nab-paclitaxel		

## 6. Thesenkatalog

1. Biologische Daten sowie klinische Symptome mit Schmerzen, Ikterus und Gewichtsverlust waren im untersuchten Gesamtkollektiv und in beiden Gruppen typisch für die Diagnose „Pankreaskarzinom“.
2. Die eingesetzte bildgebende Diagnostik mit der Durchführung einer Abdomen Sonographie und einer KM-CT in fast 90% der Fälle wurde an der Universität Rostock leitlinienkonform durchgeführt und war in beiden Gruppen vergleichbar.
3. Der Hauptanteil der Patienten (80%) wurde einer partiellen Pankreatoduodenektomie unterzogen, wovon überwiegend die pyloruserhaltende Variante durchgeführt wurde. Der Vergleich beider Gruppen zeigte nach Einführung der S3-Leitlinie eine höhere chirurgische Radikalität mit einer signifikanten Steigerung der venösen Resektionen von 2% auf 25%, der Rate an totalen Pankreatoduodenektomien von 0% auf 16% sowie der Anzahl an dissezierten Lymphknoten von im Median 11 auf 17.
4. Bei gleichbleibender standardisierter pathologischer Aufarbeitung war der Anteil der R1 resezierten Patienten nach Implementierung der S3-Leitlinie von 54% auf 37% signifikant gesunken. Dies scheint dem radikaleren chirurgischen Vorgehen zuzuschreiben zu sein.
5. Die Erweiterung der chirurgischen Radikalität führte in Gruppe 2 zu keiner Steigerung der Komplikationsrate und der Krankenhausletalität, die national und international vergleichbar zu etablierten Pankreaszentren ist.
6. Die Implementierung der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom führte zu einer signifikanten Steigerung der Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie von 86% auf 100%. Es besteht somit eine hohe ärztliche Akzeptanz und Umsetzung der S3-Leitlinienempfehlung zur adjuvanten Chemotherapie.
7. Die Rate an begonnener adjuvanter Chemotherapie stieg nicht signifikant von 69% auf 82%. Der Anteil an komplett durchgeführter adjuvanten Chemotherapie blieb in beiden Gruppen unverändert niedrig bei 45% bzw. 51% und liegt damit deutlich unter den in randomisierten Therapiestudien erreichten Raten.
8. Gründe für die Nicht-Durchführung der adjuvanten Chemotherapie im Gesamtkollektiv waren primär die Ablehnung der Patienten in 36% sowie chirurgische Komplikationen in 21% und allgemeine Komplikationen in 14%.

9. Die hohe Abbruchrate der Chemotherapie, die in 90% mit der Substanz Gemcitabine durchgeführt wurde, lag primär am Auftreten von Nebenwirkungen bei 32% sowie am Auftreten eines Rezidivs bei 30% der Patienten im Gesamtkollektiv.
10. Nur eine vollständig durchgeführte adjuvante Chemotherapie führte zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens. Die entsprechenden Überlebensraten bei Patienten mit inkomplett durchgeführter adjuvanter Chemotherapie und denjenigen ohne adjuvante Chemotherapie unterschieden sich nicht.
11. Die hohe Ablehnung der Patienten, die postoperative Komplikationsrate sowie die hohe Abbruchrate der adjuvanten Chemotherapie und nicht zuletzt die trotz allem schlechte Langzeitprognose des Pankreaskarzinoms unterstreichen die dringende Notwendigkeit, zukünftig effektivere und verträglichere Behandlungsstrategien zu etablieren.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010.
- 2 Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, et al. S3-guideline exocrine pancreatic cancer. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2013;51:1395-1440. PMID: 24338757. doi: 10.1055/s-0033-1356220.
- 3 Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs H-J, Feuerbach S, Grabenbauer G, et al. S3-Guidelines "Exocrine pancreatic cancer" 2007. *Z Gastroenterol* 2007;45:487-523. PMID: 17607616. doi: 10.1055/s-2007-963224.
- 4 de Gonzalez, A Berrington, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003;89:519-523. doi: 10.1038/sj.bjc.6601140.
- 5 Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoehr S, Ulmer H, Concin H, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145 000 adults in Austria. *Br J Cancer* 2005;93:1062-1067. doi: 10.1038/sj.bjc.6602819.
- 6 Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:459-466. PMID: 15734973. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0583.
- 7 Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, et al. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer causes & control CCC* 2002;13:249-254. PMID: 12020106.
- 8 Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, Thun MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000;11:915-923. PMID: 11142526.
- 9 Larsson SC, Permert J, Hakansson N, Naslund I, Bergkvist L, Wolk A. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer* 2005;93:1310-1315. PMID: 16288300. doi: 10.1038/sj.bjc.6602868.
- 10 Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 2012;23:1880-1888. PMID: 22104574. doi: 10.1093/annonc/mdr541.
- 11 Villeneuve PJ, Johnson KC, Mao Y, Hanley AJ. Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study. *Can J Public Health* 2004;95:32-37. PMID: 14768739.
- 12 Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González, A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer* 2005;92:2076-2083. PMID: 15886696. Accessed July 31, 2014. 15886696.
- 13 Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, Andrade M de, et al. Pancreatic Cancer–Associated Diabetes Mellitus: Prevalence and Temporal Association With Diagnosis of Cancer. *Gastroenterology* 2008;134:95-101. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508507019208>.
- 14 Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer (Oxford, England 1990)* 2011;47:1928-1937. PMID: 21458985. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.003.
- 15 Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Yanai A, Takahara N, Miyabayashi K, et al. Risk factors and early signs of pancreatic cancer in diabetes: screening strategy based on diabetes

- onset age. *Journal of gastroenterology* 2013;48:238-246. PMID: 22735942. doi: 10.1007/s00535-012-0622-z.
- 16 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453. PMID: 11113065.
  - 17 Lim W, Olschwang S, Keller JJ, Westerman AM, Menko FH, Boardman LA, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology* 2004;126:1788-1794. PMID: 15188174.
  - 18 Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, Wild A, Gerdes B, Barth P, et al. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. *Ann Surg* 2002;236:730-737. PMID: 12454511. doi: 10.1097/01.SLA.0000036393.89509.4E.
  - 19 Rulyak SJ, Brentnall TA, Lynch HT, Austin MA. Characterization of the neoplastic phenotype in the familial atypical multiple-mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 2003;98:798-804. PMID: 12910525. doi: 10.1002/cncr.11562.
  - 20 Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, van Der Velden, P A, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000;87:809-811. PMID: 10956390.
  - 21 Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed* 2005;7:60. PMID: 16369438.
  - 22 van Asperen, C J. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *Journal of Medical Genetics* 2005;42:711-719. doi: 10.1136/jmg.2004.028829.
  - 23 Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates, L K Jr, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-446. PMID: 9091646.
  - 24 Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-261. PMID: 15017610.
  - 25 Sharma C. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *WJG* 2011;17:867. doi: 10.3748/wjg.v17.i7.867.
  - 26 Kullavanijaya P, Treeprasertsuk S, Thong-Ngam D, Kladcharoen N, Mahachai V, Suwanagool P. Adenocarcinoma of the pancreas: the clinical experience of 45 histopathologically proven patients, a 6 year study. *J Med Assoc Thai* 2001;84:640-647. PMID: 11560212.
  - 27 Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, Miguel A de, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005;7:189-197. PMID: 15960930.
  - 28 Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, Tao Y, Brennan M. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery* 1997;122:53-59. PMID: 9225915.
  - 29 Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28:160-165. PMID: 15028948.
  - 30 Bjornsson E, Ismael S, Nejdert S, Kilander A. Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2003 Jan;38:86-94.
  - 31 Reisman Y, Gips CH, Lavelle SM, Wilson JH. Clinical presentation of (subclinical) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1190-1195. PMID: 8908550.

- 32 Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000;356:190-193. PMID: 10963196. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02479-X.
- 33 Hanninen EL, Ricke J, Amthauer H, Rottgen R, Bohmig M, Langrehr J, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer. *Acta Radiol* 2005;46:117-125. PMID: 15902884.
- 34 Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *The American journal of gastroenterology* 2004;99:844-850. PMID: 15128348. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04177.x.
- 35 Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, Nguyen P. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *The American journal of gastroenterology* 2005;100:2658-2661. PMID: 16393216. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00315.x.
- 36 Varadarajulu S, Wallace MB. Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer. *Cancer Control* 2004;11:15-22. PMID: 14749619.
- 37 Casciato DA, ed. *Manual of clinical oncology*, 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- 38 Ritts, R E Jr, Nagorney DM, Jacobsen DJ, Talbot RW, Zurawski, V R Jr. Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. *Pancreas* 1994;9:707-716. PMID: 7846013.
- 39 Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:620-626. PMID: 20007080.
- 40 Schachter PP, Avni Y, Gvirz G, Rosen A, Czerniak A. The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasound on the management of pancreatic cystic lesions. *Arch Surg* 2000;135:260-4; discussion 264. PMID: 10722025.
- 41 Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, Teefey SA, Linehan DC, Soper NJ, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Annals of Surgery* 2002;235:1-7. PMID: 11753036.
- 42 Rosa A de, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2016;18:13-20. PMID: 26776846. doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.004.
- 43 Loc WS, Smith JP, Matters G, Kester M, Adair JH. Novel strategies for managing pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:14717-14725. PMID: 25356034. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14717.
- 44 Muniraj T, Jamidar PA, Aslanian HR. Pancreatic cancer: a comprehensive review and update. *Disease-a-month DM* 2013;59:368-402. PMID: 24183261. doi: 10.1016/j.disamonth.2013.08.001.
- 45 Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nature reviews. Clinical oncology* 2010;7:163-172. PMID: 20101258. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.236.
- 46 Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahan MJ, Guillou PJ, Anthoney A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006;93:1232-1237. PMID: 16804874. doi: 10.1002/bjs.5397.

- 47 Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology* 2008;52:787-796. PMID: 18081813. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02935.x.
- 48 Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer: are we entering a new era? *HPB (Oxford)* 2014;16:1-2. PMID: 24329942. doi: 10.1111/hpb.12122.
- 49 Diener MK, Knaebel H-P, Heukaufers C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann. Surg.* 2007;245:187-200. PMID: 17245171. doi: 10.1097/01.sla.0000242711.74502.a9.
- 50 Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007;94:265-273. PMID: 17318801. doi: 10.1002/bjs.5716.
- 51 Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;156:591-600. PMID: 25061003. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.016.
- 52 Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg* 2011;254:311-319. PMID: 21606835. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821fd334.
- 53 Shrikhande SV, Barreto SG, Bodhankar YD, Suradkar K, Shetty G, Hawaldar R, et al. Superior mesenteric artery first combined with uncinate process approach versus uncinate process first approach in pancreatoduodenectomy: a comparative study evaluating perioperative outcomes. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:1205-1212. PMID: 21739303. doi: 10.1007/s00423-011-0824-5.
- 54 Ouaisi M, Hubert C, Verhelst R, Astarci P, Sempoux C, Jouret-Mourin A, et al. Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure. *World Journal of Surgery* 2010 Nov;34:2648-2661.
- 55 Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Buchler MW, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011;254:882-893. PMID: 22064622. doi: 10.1097/SLA.0b013e31823ac299.
- 56 Wang C, Wu H, Xiong J, Zhou F, Tao J, Liu T, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study. *J Gastrointest Surg* 2008;12:2183-2190. PMID: 18683009. doi: 10.1007/s11605-008-0621-9.
- 57 Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, Vistoli F, Signori S, Moretto C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery* 2009;146:869-881. PMID: 19744432. doi: 10.1016/j.surg.2009.04.029.
- 58 Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World Journal of Surgery* 2012;36:884-891. PMID: 22350478. doi: 10.1007/s00268-012-1461-z.
- 59 Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg* 2006;30:976-82; discussion 983-4. PMID: 16736324. doi: 10.1007/s00268-005-0438-6.
- 60 Carrere N, Sauvanet A, Goere D, Kianmanesh R, Vullierme M-P, Couvelard A, et al. Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of

- the pancreatic head. *World J Surg* 2006;30:1526-1535. PMID: 16855797. doi: 10.1007/s00268-005-0784-4.
- 61 Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1106-1115. PMID: 16966029. doi: 10.1016/j.gassur.2006.04.002.
- 62 Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD, Weber JC, Boudjema K, Wolf PD, et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 2001;182:120-129. PMID: 11574081.
- 63 Nikfarjam M, Sehmbej M, Kimchi ET, Gusani NJ, Shereef S, Avella DM, et al. Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg* 2009;13:915-921. PMID: 19198960. doi: 10.1007/s11605-009-0801-2.
- 64 Seeliger H, Christians S, Angele MK, Kleespies A, Eichhorn ME, Ischenko I, et al. Risk factors for surgical complications in distal pancreatectomy. *The American Journal of Surgery* 2010;200:311-317. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961010000772>.
- 65 Burdelski CM, Reeh M, Bogoevski D, Gebauer F, Tachezy M, Vashist YK, et al. Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors. *World Journal of Surgery* 2011;35:2756-2763. PMID: 21938586. doi: 10.1007/s00268-011-1263-8.
- 66 Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995;130:295-9; discussion 299-300. PMID: 7887797.
- 67 Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;156:1-14. PMID: 24856668. doi: 10.1016/j.surg.2014.02.009.
- 68 Kulemann B, Hoepfner J, Wittel U, Glatz T, Keck T, Wellner UF, et al. Perioperative and long-term outcome after standard pancreaticoduodenectomy, additional portal vein and multivisceral resection for pancreatic head cancer. *Journal of gastrointestinal surgery official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2015;19:438-444. PMID: 25567663. doi: 10.1007/s11605-014-2725-8.
- 69 Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, et al. Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg* 2003;388:101-106. PMID: 12684805. doi: 10.1007/s00423-003-0375-5.
- 70 Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg* 2003;7:946-52; discussion 952. PMID: 14675703.
- 71 Alsfasser G, Hermeneit S, Rau BM, Klar E. Minimally Invasive Surgery for Pancreatic Disease - Current Status. *Digestive surgery* 2016;33:276-283. PMID: 27216738. doi: 10.1159/000445007.
- 72 Mehrabi A, Hafezi M, Arvin J, Esmaeilzadeh M, Garoussi C, Emami G, et al. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign and malignant lesions of the pancreas: it's time to randomize. *Surgery* 2015;157:45-55. PMID: 25482464. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.081.
- 73 Cowgill SM, Muscarella P. The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg* 2003;186:279-286. PMID: 12946833.

- 74 Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, Furukawa H, Imaoka S. Extended pancreatotomy and liver perfusion chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the pancreas. *Digestion* 1999;60 Suppl 1:135-138. PMID: 10026448.
- 75 Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 2005;54 Suppl 5:v1-16. PMID: 15888770. doi: 10.1136/gut.2004.057059.
- 76 Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997;80:1803-1804. PMID: 9351551.
- 77 Rau BM, Moritz K, Schuschan S, Alsfasser G, Prall F, Klar E. R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery* 2012;152:S103-11. PMID: 22766366. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.015.
- 78 Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248-57; discussion 257-60. PMID: 9339931.
- 79 Benassai G, Mastrorilli M, Quarto G, Cappiello A, Giani U, Forestieri P, et al. Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J. Surg. Oncol.* 2000;73:212-218. doi: 10.1002/(SICI)1096-9098(200004)73:4<212:AID-JSO5>3.0.CO;2-D.
- 80 Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, Tsukioka Y, Kayahara M, Ohta T, et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;77:640-645. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960215)77:4<640:AID-CNCR9>3.0.CO;2-K.
- 81 Butturini G, Stocken DD, Wentz MN, Jeekel H, Klinkenbijnl, Johanness H G, Bakkevold KE, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008;143:75-83; discussion 83. PMID: 18209156. doi: 10.1001/archsurg.2007.17.
- 82 van den broeck A, Sergeant G, Ectors N, van Steenberg W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2009;35:600-604. doi: 10.1016/j.ejso.2008.12.006.
- 83 Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Takeda T, Miyazaki I. An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer* 1993;72:2118-2123. PMID: 8104092.
- 84 Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1651-1660. PMID: 18351300. doi: 10.1245/s10434-008-9839-8.
- 85 Verbeke CS, Gladhaug IP. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *The British journal of surgery* 2012;99:1036-1049. PMID: 22517199. doi: 10.1002/bjs.8734.
- 86 Chandrasegaram MD, Goldstein D, Simes J, Gebiski V, Kench JG, Gill AJ, et al. Meta-analysis of radical resection rates and margin assessment in pancreatic cancer. *The British journal of surgery* 2015;102:1459-1472. PMID: 26350029. doi: 10.1002/bjs.9892.
- 87 Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *Journal of gastrointestinal surgery official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2006;10:511-518. PMID: 16627216. doi: 10.1016/j.gassur.2005.09.016.
- 88 Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903. PMID: 4015380.

- 89 Abrams RA, Yeo CJ. Combined modality adjuvant therapy for resected periampullary pancreatic and nonpancreatic adenocarcinoma: a review of studies and experience at The Johns Hopkins Hospital, 1991-2003. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13:621-38, ix. PMID: 15350938. doi: 10.1016/j.soc.2004.06.004.
- 90 Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-1026. PMID: 18319412. doi: 10.1001/jama.299.9.1019.
- 91 Wang F, Kumar P. The role of radiotherapy in management of pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal oncology* 2011;2:157-167. PMID: 22811846. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.032.
- 92 Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-1585. PMID: 11716884.
- 93 Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210. PMID: 15028824. doi: 10.1056/NEJMoa032295.
- 94 Liao W-C, Chien K-L, Lin Y-L, Wu M-S, Lin J-T, Wang H-P, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1095-1103. PMID: 24035532. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70388-7.
- 95 Xu CP, Xue XJ, Liang N, Xu DG, Liu FJ, Yu XS, et al. Effect of chemoradiotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy in resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:549-559. PMID: 24370686. doi: 10.1007/s00432-013-1572-4.
- 96 Tachezy M, Gebauer F, Petersen C, Arnold D, Trepel M, Wegscheider K, et al. Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: NEOPA- a randomized multicenter phase III study (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749). *BMC Cancer* 2014;14:411. PMID: 24906700. doi: 10.1186/1471-2407-14-411.
- 97 Jones OP, Melling JD, Ghaneh P. Adjuvant therapy in pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology WJG* 2014;20:14733-14746. PMID: 25356036. Accessed March 03, 2015. <http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v20/i40/14733.pdf>.
- 98 Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-1481. PMID: 24104372. doi: 10.1001/jama.2013.279201.
- 99 Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, 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;32:504-512. PMID: 24419109. doi: 10.1200/JCO.2013.50.7657.
- 100 Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR, Fusai G. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:CD010244. PMID: 24578248. doi: 10.1002/14651858.CD010244.pub2.
- 101 Tachezy M, Bockhorn M, Gebauer F, Vashist YK, Kaifi JT, Izbicki JR. Bypass surgery versus intentionally incomplete resection in palliation of pancreatic cancer: is resection

- the lesser evil? *Journal of gastrointestinal surgery official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2011;15:829-835. PMID: 21359594. doi: 10.1007/s11605-011-1469-y.
- 102 Gillen S, Schuster T, Friess H, Kleeff J. Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer—a systematic review. *The American Journal of Surgery* 2012;203:496-502. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.05.004.
- 103 Wong YT, Brams DM, Munson L, Sanders L, Heiss F, Chase M, et al. Gastric outlet obstruction secondary to pancreatic cancer: surgical vs endoscopic palliation. *Surgical endoscopy* 2002;16:310-312. PMID: 11967685. doi: 10.1007/s00464-001-9061-2.
- 104 Kobayashi S, Ueno M, Kameda R, Moriya S, Irie K, Goda Y, et al. Duodenal stenting followed by systemic chemotherapy for patients with pancreatic cancer and gastric outlet obstruction. *Pancreatology official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2016. PMID: 27424479. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.007.
- 105 Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J* 1980;281:1589-1591. PMID: 7004559.
- 106 Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994;81:882-885. PMID: 8044610.
- 107 Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600. PMID: 8879373.
- 108 Burris, H A 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-2413. PMID: 9196156.
- 109 Welch SA, Moore MJ. Combination Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer: Time to Raise the White Flag? *JCO* 2007;25:2159-2161. <http://jco.ascopubs.org/content/25/16/2159.full>.
- 110 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825. PMID: 21561347. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
- 111 Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-1057. PMID: 15051286. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15841-8.
- 112 Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1199-210; discussion 1210-1. PMID: 17114007. doi: 10.1016/j.gassur.2006.08.018.
- 113 Swanson RS, Pezzi CM, Mallin K, Loomis AM, Winchester DP. The 90-day mortality after pancreatectomy for cancer is double the 30-day mortality: more than 20,000 resections from the national cancer data base. *Annals of surgical oncology* 2014;21:4059-4067. PMID: 25190121. doi: 10.1245/s10434-014-4036-4.
- 114 Fernandez-Del Castillo C, Morales-Oyarvide V, McGrath D, Wargo JA, Ferrone CR, Thayer SP, et al. Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012;152:S56-63. PMID: 22770961. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.022.
- 115 Onkologie H.: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom.
- 116 Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study

- Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;155:977-988. PMID: 24856119. doi: 10.1016/j.surg.2014.02.001.
- 117 Traverso LW, Longmire WP JR. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. *Annals of Surgery* 1980;192:306-310. PMID: 7416828.
- 118 Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8-13. PMID: 16003309. doi: 10.1016/j.surg.2005.05.001.
- 119 Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007;142:761-768. PMID: 17981197. doi: 10.1016/j.surg.2007.05.005.
- 120 Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-1081. PMID: 20823433. doi: 10.1001/jama.2010.1275.
- 121 Gupta S, Wang F, Holly EA, Bracci PM. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study. *Cancer Causes Control* 2010;21:1047-1059. PMID: 20349126. doi: 10.1007/s10552-010-9533-6.
- 122 Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23:374-382. PMID: 21536662. doi: 10.1093/annonc/mdr120.
- 123 Ridder GJ, Klempnauer J. Back pain in patients with ductal pancreatic cancer. Its impact on resectability and prognosis after resection. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1216-1220. PMID: 9053977.
- 124 Garcea G, Ngu W, Neal CP, Dennison AR, Berry DP. Bilirubin levels predict malignancy in patients with obstructive jaundice. *HPB (Oxford)* 2011;13:426-430. PMID: 21609376. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00312.x.
- 125 D'Haese JG, Hartel M, Demir IE, Hinz U, Bergmann F, Buchler MW, et al. Pain sensation in pancreatic diseases is not uniform: the different facets of pancreatic pain. *World J Gastroenterol* 2014;20:9154-9161. PMID: 25083089. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9154.
- 126 Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg* 2007;245:573-582. PMID: 17414606. doi: 10.1097/01.sla.0000251438.43135.fb.
- 127 Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg* 2015;220:530-536. PMID: 25724606. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.031.
- 128 Riediger H, Adam U, Fischer E, Keck T, Pfeffer F, Hopt UT, et al. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J Gastrointest Surg* 2007;11:949-59; discussion 959-60. PMID: 17534689. doi: 10.1007/s11605-007-0155-6.
- 129 Hackert T, Schneider L, Buchler MW. Current State of Vascular Resections in Pancreatic Cancer Surgery. *Gastroenterology research and practice* 2015;2015:120207. PMID: 26609306. doi: 10.1155/2015/120207.
- 130 Barreto SG, Windsor JA. Justifying vein resection with pancreatoduodenectomy. *The Lancet Oncology* 2016;17:e118-e124. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00463-5.
- 131 Dasari BVM, Pasquali S, Vohra RS, Smith AM, Taylor MA, Sutcliffe RP, et al. Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of gastrointestinal surgery official journal of the*

- Society for Surgery of the Alimentary Tract 2015;19:1725-1732. PMID: 26055135. doi: 10.1007/s11605-015-2859-3.
- 132 Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, Ferrone CR, Wargo JA, Lillemoe KD, et al. N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2013;17:257-266. PMID: 23229885. doi: 10.1007/s11605-012-1974-7.
- 133 Wittel UA, Makowicz F, Sick O, Seifert GJ, Keck T, Adam U, et al. Retrospective analyses of trends in pancreatic surgery: indications, operative techniques, and postoperative outcome of 1,120 pancreatic resections. *World J Surg Oncol* 2015;13:102. PMID: 25880929. doi: 10.1186/s12957-015-0525-6.
- 134 Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T, et al. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *The British journal of surgery* 2016. PMID: 27686238. doi: 10.1002/bjs.10221.
- 135 Ferrone CR, Pieretti-Vanmarcke R, Bloom JP, Zheng H, Szymonifka J, Wargo JA, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: long-term survival does not equal cure. *Surgery* 2012;152:S43-9. PMID: 22763261. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.020.
- 136 Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007;246:52-60. PMID: 17592291. doi: 10.1097/01.sla.0000259391.84304.2b.
- 137 Menon KV, Gomez D, Smith AM, Anthony A, Verbeke CS. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEPP). *HPB the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2009;11:18-24. PMID: 19590619. doi: 10.1111/j.1477-2574.2008.00013.x.
- 138 Fatima J, Schnelldorfer T, Barton J, Wood CM, Wiste HJ, Smyrk TC, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. *Archives of surgery (Chicago, Ill. 1960)* 2010;145:167-172. PMID: 20157085. doi: 10.1001/archsurg.2009.282.
- 139 Schmidt CM, Glant J, Winter JM, Kennard J, Dixon J, Zhao Q, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2007;142:572-8; discussion 578-80. PMID: 17950350. doi: 10.1016/j.surg.2007.07.016.
- 140 Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, Bilimoria MM, Stewart AK, Winchester DP, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 2008;207:510-519. PMID: 18926452. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.04.033.
- 141 Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-277. PMID: 17227978. doi: 10.1001/jama.297.3.267.
- 142 Kato K, Yamada S, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Takeda S, et al. Prognostic factors for survival after extended pancreatectomy for pancreatic head cancer: influence of resection margin status on survival. *Pancreas* 2009;38:605-612. PMID: 19629002. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181a4891d.
- 143 Kuhlmann K, Castro S de, van Heek T, Busch O, van Gulik T, Obertop H, et al. Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer. *Surgery* 2006;139:188-196. PMID: 16455327. doi: 10.1016/j.surg.2005.06.034.

- 144 Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor. *BMC cancer* 2008;8:5. PMID: 18194510. doi: 10.1186/1471-2407-8-5.
- 145 Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91:586-594. PMID: 15122610. doi: 10.1002/bjs.4484.
- 146 Fusai G, Warnaar N, Sabin CA, Archibong S, Davidson BR. Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1309-1315. PMID: 18325723. doi: 10.1016/j.ejso.2008.01.017.
- 147 G. Adler\*, T. Seufferlein\*, S.C. Bischoff, H.-J. Brambs, S. Feuerbach, G. Grabenbauer, S. Hahn, V. Heinemann, W. Hohenberger, J.M. Langrehr, M.P. Lutz, O. Micke, H. Neuhaus, P. Neuhaus, H. Oettle, P.M. Schlag, R. Schmid, W. Schmiegel, K. Schlottmann, J. Werner, B. Wiedenmann, I. Kopp. S3- Leitlinie "Exokrines Pankreaskarzinom" 2006: Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.- 14. 10.2006).
- 148 Mayo SC, Gilson MM, Herman JM, Cameron JL, Nathan H, Edil BH, et al. Management of patients with pancreatic adenocarcinoma: national trends in patient selection, operative management, and use of adjuvant therapy. *Journal of the American College of Surgeons* 2012;214:33-45. PMID: 22055585. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.09.022.
- 149 Glazer ES, Amini A, Jie T, Gruessner RWG, Krouse RS, Ong ES. Recognition of Complications After Pancreaticoduodenectomy for Cancer Determines Inpatient Mortality. *JOP. Journal of the Pancreas* 2013;14:626-631.
- 150 Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 2005;92:547-556. PMID: 15800958. doi: 10.1002/bjs.4881.
- 151 DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;244:931-7; discussion 937-9. PMID: 17122618. doi: 10.1097/01.sla.0000246856.03918.9a.
- 152 Reeh M, Nentwich MF, Bogoevski D, Koenig AM, Gebauer F, Tachezy M, et al. High surgical morbidity following distal pancreatectomy: still an unsolved problem. *World J Surg* 2011;35:1110-1117. PMID: 21387132. doi: 10.1007/s00268-011-1022-x.
- 153 Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213. PMID: 15273542. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- 154 Buchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'Graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000;87:883-889. PMID: 10931023. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01465.x.
- 155 de Castro, S M M, Busch ORC, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2005;92:1117-1123. PMID: 15931656. doi: 10.1002/bjs.5047.
- 156 Balcom JH 4th., Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001;136:391-398. PMID: 11296108.
- 157 Liu Q-Y, Zhang W-Z, Xia H-T, Leng J-J, Wan T, Liang B, et al. Analysis of risk factors for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2014;20:17491-17497. PMID: 25516663. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17491.

- 158 Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Digestive surgery* 2004;21:54-59. PMID: 14707394. doi: 10.1159/000075943.
- 159 Fujino Y. Perioperative management of distal pancreatectomy. *World J Gastroenterol* 2015;21:3166-3169. PMID: 25805921. doi: 10.3748/wjg.v21.i11.3166.
- 160 Riediger H, Adam U, Utzolino S, Neeff HP, Hopt UT, Makowiec F. Perioperative outcome after pancreatic head resection: a 10-year series of a specialized surgeon in a university hospital and a community hospital. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1434-1440. PMID: 24898516. doi: 10.1007/s11605-014-2555-8.
- 161 Schoellhammer HF, Fong Y, Gagandeep S. Techniques for prevention of pancreatic leak after pancreatectomy. *Hepatobiliary surgery and nutrition* 2014;3:276-287. PMID: 25392839. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.08.08.
- 162 Buchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003;138:1310-4; discussion 1315. PMID: 14662530. doi: 10.1001/archsurg.138.12.1310.
- 163 Lermite E, Pessaux P, Brehant O, Teyssedou C, Pelletier I, Etienne S, et al. Risk Factors of Pancreatic Fistula and Delayed Gastric Emptying after Pancreaticoduodenectomy with Pancreaticogastrostomy. *Journal of the American College of Surgeons* 2007;204:588-596. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.018.
- 164 Fu S-J, Shen S-L, Li S-Q, Hu W-J, Hua Y-P, Kuang M, et al. Risk factors and outcomes of postoperative pancreatic fistula after pancreatico-duodenectomy: an audit of 532 consecutive cases. *BMC surgery* 2015;15:34. PMID: 25887526. doi: 10.1186/s12893-015-0011-7.
- 165 Kusnierz K, Mrowiec S, Lampe P. A Comparison of Two Invagination Techniques for Pancreatojejunostomy after Pancreatoduodenectomy. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015. PMID: 25852753. doi: 10.1155/2015/894292.
- 166 Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford)* 2014;16:46-55. PMID: 23461663. doi: 10.1111/hpb.12063.
- 167 Gawlas I, Sethi M, Winner M, Epelboym I, Lee JL, Schrope BA, et al. Readmission after pancreatic resection is not an appropriate measure of quality. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1781-1787. PMID: 23224136. doi: 10.1245/s10434-012-2763-y.
- 168 Ahmad SA, Edwards MJ, Sutton JM, Grewal SS, Hanseman DJ, Maithel SK, et al. Factors influencing readmission after pancreaticoduodenectomy: a multi-institutional study of 1302 patients. *Ann Surg* 2012;256:529-537. PMID: 22868373. doi: 10.1097/SLA.0b013e318265ef0b.
- 169 Kent TS, Sachs TE, Callery MP, Vollmer CM JR. Readmission after major pancreatic resection: a necessary evil? *J Am Coll Surg* 2011;213:515-523. PMID: 21840738. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.009.
- 170 Yermilov I, Bentrem D, Sekeris E, Jain S, Maggard MA, Ko CY, et al. Readmissions following pancreaticoduodenectomy for pancreas cancer: a population-based appraisal. *Annals of surgical oncology* 2009;16:554-561. PMID: 19002528. doi: 10.1245/s10434-008-0178-6.
- 171 Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Chang Y, Warshaw AL. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2000;231:293-300. PMID: 10714621.

- 172 Ishikawa O, Ohigashi H, Eguchi H, Yokoyama S, Yamada T, Takachi K, et al. Long-term follow-up of glucose tolerance function after pancreaticoduodenectomy: comparison between pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy. *Surgery* 2004;136:617-623. PMID: 15349110. doi: 10.1016/j.surg.2004.01.006.
- 173 Sohn TA, Campbell KA, Pitt HA, Sauter PK, Coleman JA, Lillemo KD, et al. Quality of life and long-term survival after surgery for chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2000;4:355-64; discussion 364-5. PMID: 11058853.
- 174 Ferrara MJ, Lohse C, Kudva YC, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, et al. Immediate post-resection diabetes mellitus after pancreaticoduodenectomy: incidence and risk factors. *HPB (Oxford)* 2013;15:170-174. PMID: 23374356. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00520.x.
- 175 Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 2009;101:908-915. PMID: 19690548. doi: 10.1038/sj.bjc.6605256.
- 176 Regine WF, Winter KA, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1319-1326. PMID: 21499862. doi: 10.1245/s10434-011-1630-6.
- 177 Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater-- results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993;29A:698-703. PMID: 8471327.
- 178 Schmidt J, Abel U, Debus J, Harig S, Hoffmann K, Herrmann T, et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4077-4083. PMID: 23008325. doi: 10.1200/JCO.2011.38.2960.
- 179 van Rijssen LB, van der Geest LGM, Bollen TL, Bruno MJ, van der Gaast A, Veerbeek L, et al. National compliance to an evidence-based multidisciplinary guideline on pancreatic and periampullary carcinoma. *Pancreatology official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2016;16:133-137. PMID: 26560441. doi: 10.1016/j.pan.2015.10.002.
- 180 Boeck S, Bruns CJ, Sargent M, Schafer C, Seufferlein T, Jauch K-W, et al. Current oncological treatment of patients with pancreatic cancer in germany: results from a national survey on behalf of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and the Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie of the Germany Cancer Society. *Oncology* 2009;77:40-48. PMID: 19556808. doi: 10.1159/000226110.
- 181 Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, Kakizoe T. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:159-165. PMID: 16490736. doi: 10.1093/jjco/hyi234.
- 182 Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008;26:3511-3516. PMID: 18640932. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8782.
- 183 Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB3. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with

- advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-3275. PMID: 12149301.
- 184 Heinrich S, Pestalozzi BC, Schafer M, Weber A, Bauerfeind P, Knuth A, et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:2526-2531. PMID: 18487569. doi: 10.1200/JCO.2007.15.5556.
- 185 Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008;26:3503-3510. PMID: 18640931. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8469.
- 186 Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Haddock MG, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2010;17:981-990. PMID: 20087786. doi: 10.1245/s10434-009-0743-7.
- 187 Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Annals of Surgery* 2014;260:372-377. PMID: 24374509. doi: 10.1097/SLA.0000000000000378.
- 188 Wu W, He J, Cameron JL, Makary M, Soares K, Ahuja N, et al. The Impact of Postoperative Complications on the Administration of Adjuvant Therapy Following Pancreaticoduodenectomy for Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*;21:2873-2881. <http://link.springer.com/content/pdf/10.1245%2Fs10434-014-3722-6.pdf>.
- 189 Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Truty MJ, Nagorney DM, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches? *Annals of Surgery* 2014;260:633-8; discussion 638-40. PMID: 25203880. doi: 10.1097/SLA.0000000000000937.
- 190 Nussbaum DP, Adam MA, Youngwirth LM, Ganapathi AM, Roman SA, Tyler DS, et al. Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy Does Not Improve Use or Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 2016;23:1026-1033. PMID: 26542590. doi: 10.1245/s10434-015-4937-x.
- 191 Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-1695. PMID: 12365016. doi: 10.1002/cncr.10831.
- 192 Russo S, Saif MW. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: an ongoing debate. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2016;9:429-436. PMID: 27366211. doi: 10.1177/1756283X16646524.
- 193 Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, Paradelo JC, Reymond RD, Hassanein RE, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990;66:56-61. PMID: 2354408.
- 194 Barugola G, Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Casarotto A, Salvia R, et al. The determinant factors of recurrence following resection for ductal pancreatic cancer. *JOP Journal of the pancreas* 2007;8:132-140. PMID: 17228145.
- 195 Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *The New England journal of medicine* 2004;350:2343-2351. PMID: 15175436. doi: 10.1056/NEJMoa032709.

- 196 Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:3109-3116. PMID: 19451431. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771.
- 197 Pelzer U, Stieler J, Roll L, Hilbig A, Dorken B, Riess H, et al. Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. results of a phase II study. *Onkologie* 2009;32:99-102. PMID: 19295247. doi: 10.1159/000197769.
- 198 Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc J-F, Laurent C, Turrini O, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Annals of surgical oncology* 2015;22 Suppl 3:S1196-205. PMID: 26271395. doi: 10.1245/s10434-015-4783-x.
- 199 Nitsche U, Wenzel P, Siveke JT, Braren R, Holzapfel K, Schlitter AM, et al. Resectability After First-Line FOLFIRINOX in Initially Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single-Center Experience. *Annals of surgical oncology* 2015;22 Suppl 3:S1212-20. PMID: 26350368. doi: 10.1245/s10434-015-4851-2.
- 200 Sinn M, Bahra M, Denecke T, Travis S, Pelzer U, Riess H. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer - how to improve long-term survival. *World journal of gastrointestinal oncology* 2016;8:248-257. PMID: 26989460. doi: 10.4251/wjgo.v8.i3.248.

## 8. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Geburt: 31. März 1982  
Familienstand: verheiratet, 1 Kind (Jonah Elias, geb. 29. September 2012)

### Schulbildung:

06/ 2001 Abitur, Lichtenberg Gymnasium Cuxhaven

### Berufsausbildung:

04/02 - 03/05 Ausbildung zur Physiotherapeutin, Universitätsmedizin Göttingen  
03/05 Staatsexamen Physiotherapie, Universitätsmedizin Göttingen  
02/12 Beginn des Praktischen Jahres, Südstadtklinikum Rostock  
06/12 – 06/13 Elternzeit  
06/13 – 01/14 Fortführen des Praktischen Jahres, Universitätsklinikum Rostock

### Studium:

10/06 – 04/ 14 Humanmedizin an der Universität Rostock

### Berufserfahrung Physiotherapie:

04/05 – 06/05 Praktikum Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Physiotherapie. Schwerpunkt  
Kinder- und Jugendpsychiatrie und Suchtstation  
07/05 – 10/05 Anstellung im evangelischen Krankenhaus Göttingen- Weende eV,  
Abteilung geriatrische Rehabilitation  
10/05 – 03/06 Volontariat im St Vincent Heim für schwer behinderte Kinder,  
Jerusalem/ Israel  
03/06 – 08/06 ehrenamtliche Mitarbeiterin an der germanistischen Fakultät Göttingen:  
physiotherapeutische Betreuung eines Schauspielensembles i.S.  
körperorientierte Schauspielerschulung  
07/06 – 09/06 Anstellung Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Orthopädie und  
Unfallchirurgie  
07/08 – 08/08 Urlaubsvertretung Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung  
Orthopädie und Unfallchirurgie

**Berufserfahrung Medizin:**

- 09/09 Famulatur Praxis für Allgemeinmedizin, Dr. med. Kirschnik Rostock  
(2 Wochen)
- 09/09 Famulatur Praxis für Allgemeinmedizin/ spezielle Schmerztherapie,  
Dr. med. Pötsch, Rostock (2 Wochen)
- 03/10 Famulatur Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallmedizin,  
Uni Rostock (3 Wochen)
- 07/10 Famulatur Klinik für Innere Medizin, Südstadtklinikum Rostock  
(2 Wochen)
- 08/10 Famulatur Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uni Rostock  
(2 Wochen)
- 09/10 Famulatur Department of Pediatrics School of Medicine, Makerere  
University, Uganda (3 Wochen)
- 08/11 Famulatur Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie,  
Südstadtklinikum Rostock (3 Wochen)
- 09/14- 7/16 Anstellung als Assistenzärztin an der Klinik für Allgemeine-, Viszeral-,  
Gefäß-, Transplantations- und Thoraxchirurgie der Universitätsmedizin  
Rostock
- Seit 7/16 Anstellung als Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin, Sana  
Hanse Klinikum Wismar

## 9. Publikationen

### Vorträge:

Morphologieadaptierte Anastomosentechnik bei Pankreaskopfresektionen: Überlegenheit der Pankreaticogastrostomie gegenüber der Pankreaticojejunostomie bei Risikoanastomosen.

Bochow J, Kutsch AL, Alsfasser G, Klar E, Rau BM

34. Jahrestagung des Deutschen Pankreasclub Mannheim, 23.-25.01.2014

Einfluss der Lymphknotenzahl und Kompartiment-orientierten Lymphknotendissektion auf Staging und Prognose nach onkologischer Pankreasresektion.

Kutsch AL, Bochow J, Alsfasser G, Klar E, Rau BM

34. Jahrestagung des Deutschen Pankreasclub Mannheim, 23.-25.01.2014

Morphologieadaptierte Anastomosentechnik bei Pankreaskopfresektionen: Überlegenheit der Pankreaticogastrostomie gegenüber der Pankreaticojejunostomie bei Risikoanastomosen.

Alsfasser G, Bochow J, Kutsch AL, Klar E, Rau BM

131. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie Berlin, 25.-28.03.2014

Adjuvante Chemotherapie nach onkologischer Resektion beim duktalem Pankreaskarzinom: Leitlinienempfehlung versus Realität.

Grambow E, Alsfasser G, Kutsch AL, Bochow J, Klar E, Rau BM

193. Sommertagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen Bremen, 19.-21.06.2014

Hohe inkomplette Umsetzungsrate der adjuvanten Chemotherapie nach onkologischer Resektion beim Pankreaskarzinom in der Routineversorgung.

Bochow J, Kutsch AL, Alsfasser G, Klar E, Rau BM

35. Jahrestagung des Deutschen Pankreasclub Rostock, 22.-24.01.2015

Hohe inkomplette Umsetzungsrate der adjuvanten Chemotherapie nach onkologischer Resektion beim Pankreaskarzinom in der Routineversorgung

Alsfasser G, Bochow J, Kutsch AL, Klar E, Rau BM

132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie München, 28.04.-01.05.2015

**Zitierfähige Abstracts:**

Rau BM, Bochow J, Kutsch AL, Weinrich M, Alsfasser G, Klar E: Low completion rate of adjuvant chemotherapy in resected pancreatic cancer in clinical routine care.

Pancreatology 2015; 15: S107

**Publikationen:**

Weinrich M, Bochow J, Kutsch A-L, Alsfasser G, Weiss C., Klar E, Rau BM: Adjuvant Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer: High Compliance with Guidelines but Low Completion Rate.

Eingereicht: World J Surg 2017

## **9. Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit mit dem Titel eine von mir selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasste Arbeit handelt.

Ich erkläre ausdrücklich dass ich sämtliche in der oben genannten Arbeit verwendeten fremden Quellen, auch aus dem Internet (einschließlich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich ausnahmslos sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen bzw. unverändert übernommenen Tabellen, Grafiken u. Ä. (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen bzw. von mir abgewandelten Tabellen, Grafiken u. Ä. anderer Autorinnen und Autoren (Paraphrasen) die Quelle angegeben.

## 10. Danksagung

*Von Verdiensten, die wir zu schätzen wissen, haben wir den Keim in uns.*

*(Johann Wolfgang von Goethe)*

Der Autorin ist es ein grundlegendes Bedürfnis mit diesem Spruch offen zu legen, dass hinter diesem Schriftwerk schöne Zeiten engagierter und befriedigender Arbeit liegen.

So gilt mein erster Dank an meine *Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Rau*, die mich in dieser Zeit stets mit einem offenem Ohr, professionellem Rat und herzlicher Zuwendung begleitet hat. Kurz um ist in den letzten Jahren eine Zusammenarbeit entstanden, die mich für meinen weiteren beruflichen Werdegang aber auch persönlich nachhaltig geprägt hat.

Ein weiterer Dank ist an die Kollegen und deren Mitarbeiter in den *onkologischen Ambulanzen* gerichtet. Hier ist vor allem die *onkologische Tagesklinik der Universitätsmedizin Rostock, die Gemeinschaftspraxis Dres. Hübner, Lück und Bruhn* als auch die *Gemeinschaftspraxis Dres. Lakner, Decker und Leithäuser in Rostock* als auch die *Gemeinschaftspraxis Dres. Eschenburg, Duda und Wilhelm in Güstrow* zu nennen, aber auch die Archive des Südstadtklinikums sowie der Krankenhäuser in Ribnitz-Damgarten, Pritzwalk und Güstrow sowie die weit gestreuten allgemeinmedizinischen Praxen in Mecklenburg Vorpommern. Ohne die durchweg unkomplizierte Zusammenarbeit und Übermittlung der Patientendaten hätte das Follow- Up der Patienten nicht so suffizient und umfassend erhoben werden können. Es war für mich sehr motivierend, innerhalb eines straff organisierten ambulanten Alltags, immer wieder auf offene Ohren sowie tatkräftige Hände zu stoßen, die ein weitestgehend lückenloses Zusammenführen der postoperativen Anamnese ermöglichte. Ferner war dieser Teil der Datenerhebung, in der sehr interessante Patientengeschichten nachvollziehbar wurden, für mich als Autorin der spannendste.

Eine große Unterstützung fand auch durch das *Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Rostock* statt, die sich insbesondere durch die zuverlässige und stichhaltige Aufarbeitung der histologischen Protokolle verdient gemacht hat. An dieser Stelle möchte ich Herrn *Prof. Dr. med. F. Prall* sowie Oberärztin *Dr. med. A. Obliers*, die im Wesentlichen für die pathologische Aufarbeitung der Pankreasresektate zuständig waren und jederzeit für spezielle Rückfragen kompetent zur Seite standen, danken.

Last but not least gilt ein ganz persönlicher Dank meiner Familie, an erster Stelle mein Ehemann *Jörg Bochow*, der mich in meiner Arbeit vor allem mental unterstützt hat, sowie

meinen Sohn *Jonah Elias Bochow*, der einfach in seiner unkomplizierten und freudigen Art so ist, wie er ist, als auch meinen Eltern *Siegfried und Dr. med. vet. Ingrid Bochow*, die in zeitlichen Engpässen durch die Betreuung unseres Sohnes, ein zügiges Fortschreiten der Arbeit ermöglicht haben.