

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Jakob R. Izbicki

Vaskuläre en bloc Resektion bei lokal fortgeschrittenen malignen Pankreastumoren mit Infiltration in große Gefäße – Perioperative Mortalität und Morbidität, sowie Langzeitüberleben

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Christina Gibbert

aus Hamburg

Hamburg 2011

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

06.07.2011

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:

Prof. Dr. Emre Yekebas

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:

PD Dr. Maximilian Bockhorn

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter:

PD Dr. Wolfgang Lehmann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Das Pankreaskarzinom	4
1.2. Diagnose und Behandlung	5
1.3. OP Verfahren	7
1.4. Gefäßinvasion und Gefäß-Operationen.....	9
1.5. Fragestellung	13
2. Patienten und Methoden.....	14
2.1. Patienten	14
2.2. Methoden.....	16
2.2.1. Datenerhebung	16
2.2.2. Datenerfassung	18
2.2.3. Klassifikation	18
2.2.4. Statistische Auswertung.....	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Patienten	21
3.1.1. Operationsverfahren.....	22
3.1.2. Komplikation	24
3.1.3. Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad	25
3.2. Überleben	27
3.3. Multivariate Analyse	31
4. Diskussion	32
4.1. Langzeitüberleben	32
4.2. Morbidität und Mortalität.....	36
4.3. Arterielle Resektionen.....	38
4.4. Postoperative Chemotherapie.....	39
4.5. Fazit.....	40
5. Zusammenfassung.....	41
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	42
7. Abkürzungsverzeichnis	43
8. Literaturverzeichnis.....	45
9. Danksagung.....	52
10. Lebenslauf	53
11. Eidesstattliche Versicherung	54

1. Einleitung

1.1. Das Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom hat die höchste Mortalitätsrate aller malignen Tumore und ist unter den Karzinomen die vierthäufigste Todesursache. Zwei bis drei Prozent aller neu auftretenden malignen Tumore sind Pankreaskarzinome. Der Primärtumor sitzt in über 70% aller Fälle im Pankreaskopf, seltener im Pankreaskörper oder -schwanz, was zu einer schlechteren Prognose führt (Löhr et al. 2003).

95% der malignen Pankreastumore entstehen aus dem exokrinen Pankreas und sind histologisch Adenokarzinome, welche zu 90% vom Gallengangsepithel ausgehen. Meist geht das Karzinom mit Pankreatitis und Fibrosierung des Pankreasgewebes einher (Lillemoe 1995).

Häufigster Metastasierungsort ist die Leber mit 66%, Lymphknoten und Lunge folgen mit 22% und 10%. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 60 und 80 Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter bei Männern liegt bei 67 Jahren, Frauen erkranken im Mittel etwas später, nämlich erst mit 74 Jahren. Das Risiko im Laufe eines Lebens an einem Karzinom des Pankreas zu erkranken ist bei Männern um 50% höher als bei Frauen (Löhr et al. 2003).

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten, bei denen ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde, beträgt sechs Monate, die 5 Jahres-Überlebensrate (JÜR) 2% (Brüning 2004).

Bei resektablen Tumoren erhöht sich die 5 JÜR auf 10% (zw. 0,4 und 33%), es kommt jedoch meistens zu Lokalrezidiven oder Metastasen (Birkmeyer et al. 2002).

An Zentren mit erhöhter Resektionsrate nimmt die Morbidität und Mortalität ab und die 5 JÜR steigt dann sogar bis auf 15-30% (Schmied et al. 2004).

1.2. Diagnose und Behandlung

Das größte Problem bei der Diagnosestellung des Pankreaskarzinoms ist, dass der Tumor meist erst im weit fortgeschrittenem Stadium klinische Symptome hervorruft. Besonders gilt dieses für Karzinome des Corpus- und Schwanzbereichs, bei denen häufig schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen vorhanden sind und sich damit die 5 JÜR verschlechtert. Die häufigsten Symptome, mit denen Patienten den Arzt aufsuchen, sind ungewollter Gewichtsverlust, Schmerzen, Verdauungsstörungen und Ikterus (Lillmoe 1995).

Nur noch 15-35% aller Pankreaskarzinome sind bei der chirurgischen Erstvorstellung resektabel. Deshalb ist es wichtig, Verfahren zu finden, die eine frühe Erkennung des Pankreaskarzinoms ermöglichen.

Das einfachste und kostengünstigste bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Bauchspeicheldrüse ist immer noch die abdominelle Sonographie. Zur besseren Beurteilung des gesamten Pankreas und der umgebenden Strukturen ist die spirale Computertomographie (CT) mit intravenöser und oraler Kontrastmittelgabe geeignet (Bluemke 1998). Die viscerale Angiographie gibt die besten Bilder zur Beurteilung von vaskulären Infiltrationen und Gefäßanomalien (Wyatt et al. 1994).

Die einzige kurative Therapie des Pankreaskarzinoms ist die operative Resektion des Tumors und aller vom Tumor befallenen Strukturen (Barreiro et al. 2002). Nach unvollständiger Resektion verlängert die postoperative Chemo- und Radiotherapie zwar die Langzeitüberlebensrate, es besteht jedoch eine palliative Situation (Neoptolemos et al. 2004, Oettle et al. 2007).

Unbehandelt beträgt die mittlere Überlebensdauer nach Diagnosestellung ein bis zwei Monate.

Kontraindikation für eine kurative Operationsindikation sind Fernmetastasen, Peritonealkarzinose und die Infiltration von großen arteriellen Gefäßen, wie der Truncus coeliacus, da hier eine Resektion und Rekonstruktion eine hohe Morbidität und Mortalität mit sich bringt (Fuhrmann 1996).

Die Entscheidung eine Resektion von Gefäßen durchzuführen basiert auf präoperativen, bildgebenden Verfahren und auf dem Befund, der sich bei einer Laparotomie ergibt (Buchs et al. 2010). Häufig kann aber erst nach Resektion und histopathologischer Diagnose sicher der Unterschied zwischen Tumordinfiltration und perivaskulär entzündlichem Gewebe gesehen werden.

Nur bei 50% der Patienten kann eine erfolgreiche Tumoresektion erfolgen, bei den Übrigen wird erst durch die Laparotomie eine Ausbreitung des Tumors in die großen arteriellen Gefäße und damit eine palliative Situation festgestellt (Evans et al. 1997). Wichtig ist also, dass die präoperative Diagnostik verbessert wird, um einen inoperablen Tumor vor der Operation zu diagnostizieren und dem Patienten eine unnötige Laparotomie zu ersparen.

Bei einem kurativen Resektionsansatz muss immer versucht werden, eine R0 Resektion (makroskopisch oder mikroskopisch kein Tumormaterial am Resektionsrand nachweisbar) zu erreichen, da eine R1 (mikroskopisch Tumormaterial am Resektionsrand nachweisbar) bzw. R2 Resektion (makroskopisch Tumormaterial am Resektionsrand nachweisbar) immer zu einem schnellen Tumorrezidiv und einer niedrigen Überlebenszeit führt (Allema et al. 1995). Nur nach einer R0 Resektion kann eine 5 JÜR von 20-30% erreicht werden. Gelingt bei einer Resektion nur eine R2 Situation, so besteht die gleiche Überlebensrate wie bei chemotherapeutischer Behandlung ohne Operation (Charles et al. 2002). Deshalb muss das Ziel sein, auch bei fortgeschrittenem Tumor, von dem ca. 35% aller Patienten bei Diagnosestellung betroffen sind, eine kurative Resektion durchzuführen, was auch teilweise möglich ist. Die Infiltration von venösen Gefäßen sollte deshalb noch nicht gegen einen kurativen Eingriff sprechen, wenn eine R0 Resektion durch Resektion des Gefäßes erreicht werden kann.

Das Bestreben sollte also immer ein frühzeitiges Erkennen des Tumors, sowie der Versuch einer neuen Therapiemodalität bestehend aus Chirurgie und Radiotherapie oder Chemotherapie, sein.

1.3. OP Verfahren

Der einzige kurative Therapieansatz bei einem Pankreaskarzinom ist die operative Resektion des Tumors und der mit Tumor infiltrierten Strukturen.

Bei Tumoren des Pankreaskopfes gilt die partielle Pankreatektoduodenektomie (p-PD), oder auch Whipplesche-Operation als Standardtherapie. Bei der durch Allen O. Whipple 1935 erstmals beschriebene Operation werden Pankreaskopf und -korpus, Gallenblase, Duodenum und die unteren zwei Drittel des Magens en bloc entfernt. Danach erfolgt eine Gastrojejunostomie mit Anschluss des Restpankreas und des Gallengangs an eine Jejunumschlinge, um die Magen-Darm-Passage wieder herzustellen.

Ein weiteres heute standardisiertes Verfahren ist die pyloruserhaltende partielle Pankreatektoduodenektomie (pp-PD). Hier wird im Vergleich zur Operation nach Whipple Magen und Pylorus erhaltend reseziert.

Zwischen diesen beiden unterschiedlichen Operationsverfahren besteht kein Unterschied im Bezug auf postoperative Lebensqualität und Langzeitüberleben.

Ist der Tumor bei Diagnosestellung nur auf den Pankreaskopf beschränkt und infiltriert er noch nicht das Duodenum, so kann eine duodenerhaltende Pankreasresektion (DSP) durchgeführt werden, bei der das Duodenum entweder teilweise oder vollständig (Operation nach Beger) erhalten bleibt. Bei diesem Verfahren wird der Pankreaskopf aus dem Duodenum herausgeschält. Das verbleibende Pankreasgewebe wird dann an eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge angenäht (Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF 2010).

Bei Tumoren im Pankreasschwanz wird eine Pankreaslinksresektion oder distale Pankreatektomie (d-P) angewendet. Hierbei wird ein mehr oder weniger großer Teil des Pankreasschwanzes entfernt. Wenn Teile des Pankreaskorpus mit betroffen sind erfolgt meist die Ausweitung der Pankreaslinksresektion zur subtotalen Pankreatektomie (st-P).

Sowohl bei er Pankreaslinksresektion als auch bei der subtotalen Pankreasresektion wird versucht, die Milz zu erhalten. Dies ist aber aufgrund der

oft gemeinsamen Blutgefäßversorgung von Pankreasschwanz und Milz nicht immer möglich. Außerdem wird in der Regel die Gallenblase entfernt, um späteren Komplikationen vorzubeugen.

Bei der totalen Pankreatektoduodenektomie (t-PD) wird die gesamte Bauchspeicheldrüse entfernt. Begleitend werden die Milz und - wie bei der Methode nach Whipple - 2/3 des Magens, das Duodenum und die Gallenblase reseziert. Technisch ist dieses Verfahren durch den Wegfall der Anastomose mit dem Pankreasrest eher einfacher durchzuführen als die klassische Operation nach Whipple. Auch hier muss jedoch der verkleinerte Magen mit dem Dünndarm verbunden werden.

Eine Lymphadenektomie erfolgt bei allen oben genannten Operationstechniken standardmäßig.

1.4. Gefäßinvasion und Gefäß-Operationen

Jedes dritte Pankreaskopfkarzinom führt zur Obstruktion oder Infiltration der großen intestinalen Gefäße. Die häufigste vaskuläre Tumorlokalisation ist die Vena (V) mesenterica superior. Bei Tumoren des Pankreasschwanzes kommt es häufig zum Einwachsen des Tumors in die Milzgefäße. Welches Gefäß durch Tumor infiltriert ist, hängt also von der Tumorlokalisation ab.

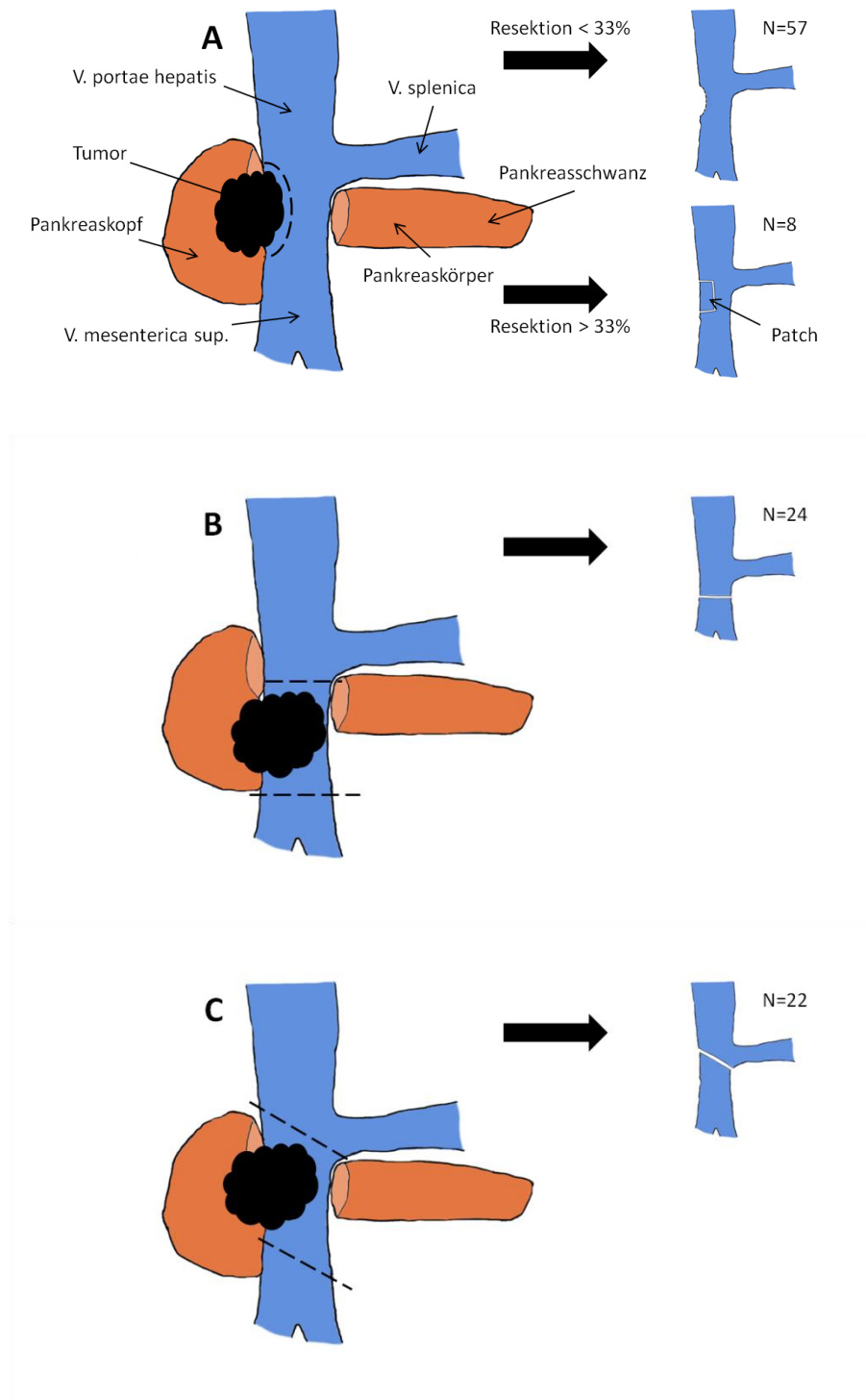
Der Umfang, in dem eine Resektion und eine Rekonstruktion der Gefäße vorgenommen wird, ist von der Ausdehnung der Tumorinfiltration abhängig. Um diese Infiltration beurteilen zu können, muss eine genaue intraoperative Präparation und Freilegung der Gefäße vorgenommen werden.

Tumore, die weniger als ein Drittel des Venenumfangs infiltrieren, können durch eine tangentielle Resektion entfernt und en bloc exstirpiert werden. Meist kann der Defekt dann ohne beeinträchtigende Stenosen durch eine Übernäherung verschlossen werden (Bild A 1).

Entsteht eine relevante Einengung, so erfolgt eine Versorgung des Gefäßes mit einer Patchplastik, z.B. durch die V. jugularis interna, V. saphenous oder V. mesenterica inf. (Bild A 2).

Sind mehr als die Hälfte des Venensegmentes befallen, so muss dieses vollständig reseziert werden und kann bei spannungsfreier und mobiler Mesenterialwurzel mit einer End-zu-End-Anastomose überbrückt werden. Die Anastomose kann proximal (Bild E), distal (Bild B/C) oder direkt am Abgang der V. splenica (Bild D) in Abhängigkeit der Tumorlokalisation erfolgen. Ist der Tumor an der V. mesenterica sup. oder der unteren V. portae lokalisiert, kann eine einfache Resektion des Tumors unterhalb des Abganges der V. splenica mit End-zu-End Anastomose erfolgen. Bei Tumorlokalisation oberhalb oder auf Höhe der Abzweigung der V. splenica muss immer zunächst eine Abtrennung der V. splenica mit ggf. späterer Reinsertion zum Erhalt der Mobilisation erfolgen (Bilder D/E). Ob eine Reinsertion der V. splenica nötig ist, wird intraoperativ entschieden und ist abhängig von genügend Kollateralvenen, kurzer Venae (Vv) gastricae.

Ist der Defekt länger als 4 cm oder die Mesenterialwurzel durch Verwachsungen fixiert, so muss die segmentale Resektion durch ein V. jugulares Interponat oder ein polytetrafluoroethylene Interponat ersetzt werden (Bild F). Zunächst ist die End-zu-End-Anastomose aber immer das Mittel der ersten Wahl. Nur bei nicht spannungsfreier Anastomose ist ein Interponat nötig.



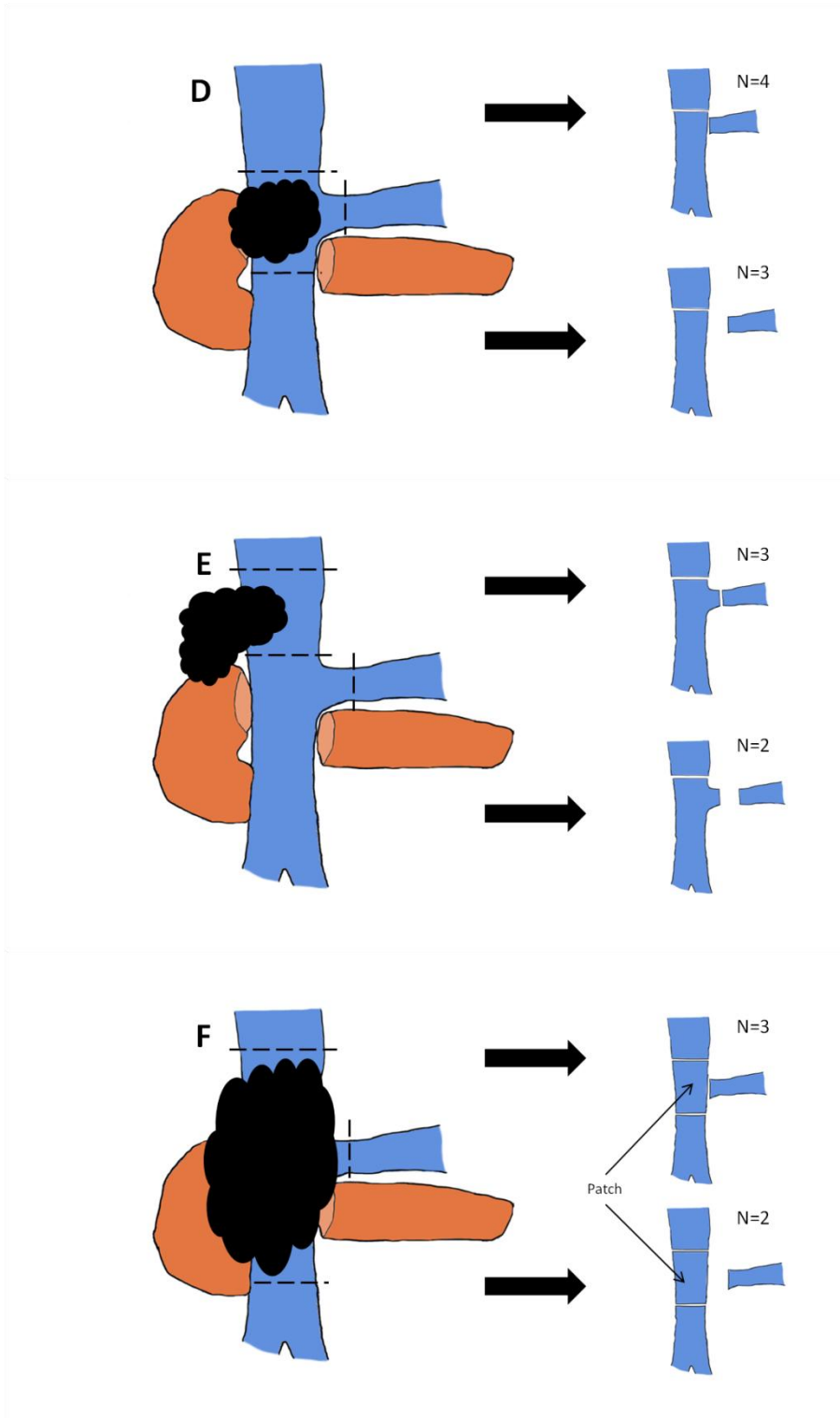


Abbildung 1:

Mögliche venöse Resektions- und Rekonstruktionsverfahren bei unterschiedlicher Tumorlokalisierung mit der in dieser Studie durchgeführten Anzahl.

Ob eine en bloc Resektion bei venöser Infiltration sinnvoll ist, hängt von folgenden Kriterien ab:

1. Erreichen eines R 0 Status ist durch die Resektion möglich
2. Keine Tumorinfiltration des Truncus coeliacus
3. Keine Anzeichen eines Hyperkoagulopathie-Syndroms
4. Tumorinfiltration proximal der Verzweigung der V. und Arteria (A) mesenterica

1.5. Fragestellung

Der Nutzen der Gefäßresektion wird immer noch kontrovers diskutiert. Diese Studie soll einen Beitrag zu dieser Diskussion leisten und folgende Fragen klären:

1. Ist die weitläufige Annahme noch richtig, dass Patienten mit vaskulärer Infiltration eine schlechtere onkologische Prognose nach Resektion haben, als die Patienten, bei denen keine venöse Infiltration des Tumors in ein Gefäß besteht? Ist also die Infiltration eines Tumors in die Gefäße ein Anzeichen für die Aggressivität des Tumors, oder ist sie ausschließlich eine Konsequenz aus der Tumorlokalisierung?
2. Gibt es Unterschiede in der perioperativen Morbidität oder Mortalität bei Patienten mit und ohne vaskuläre Resektion?
3. Gibt es bei diesen Fragestellungen Unterschiede zwischen arteriellen Gefäßen und Venen?

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Die vorliegende Studie umfasst 585 Patienten mit Pankreas-, Papillen- oder Gallengangskarzinom, die sich vom April 1994 bis 2005 an der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf primär einer kurativen Resektion des Pankreas unterzogen haben.

Patienten, bei denen eine postoperative Chemotherapie erfolgte oder bei denen nur eine R2 Resektion erreicht werden konnte, wurden nicht in die Analyse einbezogen.

Die Patienten der Studie waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 32 und 90 Jahre alt und das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre.

Von den 585 Patienten waren 349 (59,66%) Männer und 236 (40,34%) Frauen.

Bei 136 von 585 Patienten bestanden Infiltrationen der venösen Gefäße (V. mesenterica sup., V. portae, V. renalis).

Bei 13 Patienten wurde die Resektion von arteriellen Gefäßen, der A. hepatica oder der A. mesenterica sup., durchgeführt. Bei fünf dieser 13 Patienten erfolgte zusätzlich zur arteriellen Resektion noch die Resektion der V. portae oder V. mesenterica sup. Diese erweiterte Resektion fand nur bei ausgewählten Patienten mit guten präoperativen Voraussetzungen und guter klinischer Konstitution (Klassifikation nach American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II) statt. Zur Rekonstruktion wurden autologe Veneninterponate oder die Technik der End-zu-End-Anastomosen benutzt. Perioperativ erfolgte bei dieser Gruppe eine systematische Antikoagulation mit einer kontrollierten PTT (Partielle Thromboplastinzeit) von 60-70 sec.

Alle anderen Patienten wurden mit einer konventionellen prophylaktischen Heparinisierung mit niedermolekularem, gewichtsadaptierten Heparin behandelt.

Alle resezierten Gefäße, bei denen eine Invasion des Tumors vermutet wurde, wurden markiert und einer histopathologischen Untersuchung unterzogen. Die

Fragestellung war zum einen, ob sich die intraoperativ, makroskopisch angenommene Tumordinfiltration mikroskopisch nachweisen lässt und zum anderen, ob ein perivaskulärer Entzündungsprozess eine Tumordinvasion maskiert.

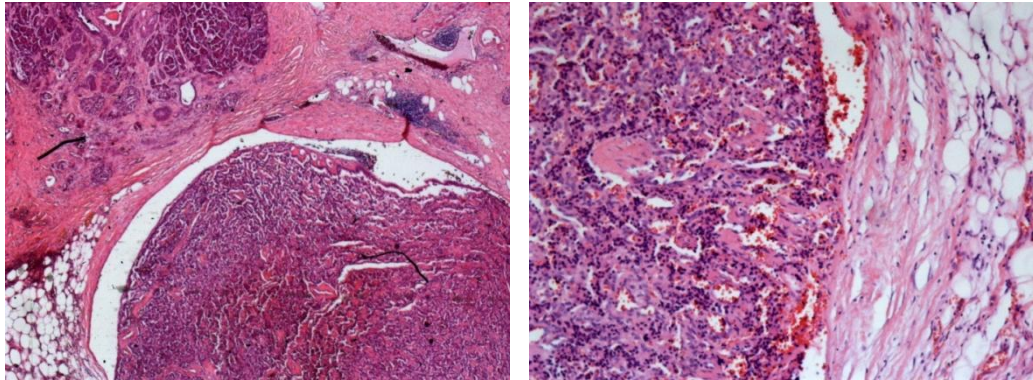


Abbildung 2:

Histologisch nachgewiesene Infiltration von Tumorgewebe in die V. portae (Institut für Pathologie UKE Hamburg)

In Abhängigkeit der Lokalisation des Tumors wurden unterschiedliche Operationstechniken durchgeführt:

- 277 (47%) p-PD,
- 174 (30%) pp-PD
- 41 (7%) st-P mit Splenektomie,
- 38 (6%) t-PD
- 55 (9%) d-P

Unabhängig von der Operationstechnik wurde bei Gefäßinfiltrationen der komplette Tumor mobilisiert und einschließlich der involvierten Gefäße en bloc reseziert (siehe Abbildung I).

Die Technik aus der 2007 veröffentlichten Studie von Smoot et al., welche die linke V. renalis als Interponat verwendet, um den Patienten einen weiteren Ort eines chirurgischen Eingriffes zu ersparen, wurde bei keinem der in dieser Studie aufgeführten Patienten angewandt.

2.2. Methoden

2.2.1. Datenerhebung

Zur präoperativen Auswertung erfolgte routinemäßig eine abdominelle Sonographie und eine CT Untersuchung des Abdomens mit Kontrastmittel, sowie eine Spiral-CT mit Rekonstruktionen des arteriellen und portalvenösen Gefäßsystems.

Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographien (ERCP) und Endosonographien erfolgten nur in speziellen Fällen.

Die Kontraindikationen einer kurativen Behandlung bestanden bei Patienten mit präoperativ diagnostizierten Fernmetastasen, Infiltration des Truncus coeliacus, Thrombose der V. mesenterica sup. bzw. V. portae. Diese Patienten wurden nicht in die Studie mit einbezogen.

Einengungen der V. portae bzw. V. mesenterica sup. ohne cavernomatöse Thrombose wurden für die explorative Laparotomie akzeptiert.

Die klinischen und pathohistologischen Daten wurden den Krankenakten des Archivs der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf entnommen.

Das Follow-up dieser Studie (Median 14 Monate, zwischen 3-139 Monaten) erfolgte über die Hausärzte oder über das ambulante Zentrum der Abteilung für Visceral- und Allgemeinchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf.

Für Patienten, bei denen es keine andere Möglichkeit gab, erfolgte die Datenerhebung über das Internationale Krebsregister.

Alle Daten wurden auf Plausibilität und Vollständigkeit überprüft.

Die Nachuntersuchungen beinhalteten eine regelmäßige körperliche Untersuchung, Kontrolluntersuchungen durch bildgebende Verfahren und die Bestimmung der Tumormarker CA (Carbohydrat-Antigen) 19-9 und CEA (Carcino-Embryonales Antigen).

Registrierte Ereignisse waren Tod, lokales Rezidiv oder die Entdeckung einer Fernmetastase. Falls keines dieser Ereignisse eingetreten war, wurde das Datum des letzten Kontaktes mit dem Patienten gewählt.

Alle Patienten die in die Studie eingeschlossen sind, wurden informiert und waren mit der Teilnahme einverstanden.

2.2.2. Datenerfassung

Folgende Parameter wurden routinemäßig untersucht und in einer prospektiven Datenbank gesammelt und in dieser Studie analysiert:

- Alter und Geschlecht
- Perioperative Morbidität
- Besondere chirurgische Komplikationen (z.B. Auftreten von postoperativen Blutungen, Pankreas- und Gallengangsfisteln, nach Gefäßresektionen aufgetretene Thrombosen, Sepsis oder intraabdominelle Abszesse)
- Operationszeit und intraoperativer Blutverlust
- Operationsverfahren
- Tumortyp und Klassifikation (histopathologischer Befund)

Perioperative Mortalität wurde definiert als Tod im Krankenhaus oder 30 Tage postoperativ.

2.2.3. Klassifikation

Die Einteilung der Tumorstadien und des Malignitätsgrades erfolgte nach der Einteilung der UICC (Union International Contre le Cancer) Richtlinien:

Staging nach T (Tumor) N (Nodulus) M (Metastasis)-System:

Tis – Carcinoma in situ

T 1 – Tumorgewebe ist auf das Pankreas begrenzt < 2 cm

T 2 – Tumorgewebe ist auf das Pankreas begrenzt > 2 cm

T 3 – Tumorausbreitung über das Pankreas hinaus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica sup.

T 4 – Tumordinfiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica sup.

N 0 – keine Tumorerinfiltration von regionären Lymphknoten LK (bei mindestens 10 untersuchten LK)

N 1 – regionäre LK-Metastasen

M 0 – keine Fernmetastasen

M 1 – Vorhandensein von Fernmetastasen

Aufgrund der Charakteristika sind Borderline Tumore mit Tumoren im T1 Stadium zusammengefasst worden.

Grading (histopathologische Differenzierung):

G 1 – gut differenziertes Tumorgewebe

G 2 – mäßig differenziertes Tumorgewebe

G 3 – schlecht differenziertes Tumorgewebe

G 4 – nicht zu differenzierendes Tumorgewebe

Die R (Residualtumor)- Klassifikation gibt an, inwieweit Tumorgewebe durch ein operatives Verfahren entfernt werden konnte:

R 0 – kein Residualtumor; der Tumor konnte im Gesunden entfernt werden

R 1 – mikroskopisch ist noch Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar

R 2 – makroskopisch ist noch Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar

2.2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der in dieser Studie erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Wo es sinnvoll war, wurden Verbindungen zwischen grundsätzlichen und beständigen Variablen durch den Chi-Quadrat Test und den Wilcoxon-Test bemessen.

Die Kaplan-Meyer Methode wurde genutzt, um die Überlebenswahrscheinlichkeit 24 Monate und 60 Monate nach der OP zu bewerten.

Unterschiede zwischen den zwei Patientengruppen unter Berücksichtigung ihrer Überlebensrate wurden mittels Logrank-Test ermittelt, wobei Unterschiede ab einem p-Wert kleiner oder gleich 0,05 als statistisch signifikant angesehen wurden.

In einer multivariaten Datenanalyse erfolgte die Verbindung der Daten aus dem Logrank-Test mit der Überlebenswahrscheinlichkeit durch die Cox-Regression.

Die 23 Patienten mit Adenokarzinom, bei denen eine venöse Resektion durchgeführt wurde, welche aber histopathologisch keine Tumorinvasion zeigte, wurden in ihrer perioperativen Entwicklung mit den Patienten verglichen, bei denen histopathologisch eine Tumorinvasion nachgewiesen werden konnte. Bei der Langzeitüberlebensanalyse wurden sie jedoch in die Gruppe der Patienten ohne Gefäßinfiltration und Resektion verschoben.

Um einen statistischen Fehler zu vermeiden, wurden von den unterschiedlichen histopathologischen Diagnosen (ductales Adenokarzinom, duodenal und papilläre Karzinome und Gallengangskarzinome) nur das „wirkliche“ Adenokarzinom des Pankreas zum Vergleich herangezogen.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Charakteristika, der an der Studie teilgenommenen Patienten, wie Alter und Geschlecht, sowie das durchgeführte Resektionsverfahren und das perioperative Outcome der ganzen Studiengruppe, unabhängig von der Lokalisation des Tumors oder dem histopathologischen Nachweis von Tumorinfiltration der Gefäße.

Tabelle 1:
Charakteristika der gesamten Studiengruppe (n=585)

	gesamte Gruppe n=585	keine venöse Resektion (VR-) n=449	erfolgte venöse Resektion (VR+) n=136	P
Geschlecht (M/W)	349/236	264/185	85/51	0.441
Alter	61 (32-90)	61 (32-82)	62 (33-90)	0.949
Operationsverfahren				
p-PD (Whipple)	277 (47%)	215 (48%)	62 (46%)	
pp-PD (Whipple)	174 (30%)	144 (32%)	30 (22%)	
d-PD	55 (9%)	45 (10%)	10 (7%)	
st-P	41 (7%)	23 (5%)	18 (13%)	
t-PD	38 (6%)	22 (5%)	16 (12%)	
Resektionsrand				
R0	502 (85.8%)	383 (85.3%)	119 (87.5%)	0.963
R1	83 (14.2%)	66 (14.7%)	17 (12.5%)	
Operationszeit				
	360 (220-520)	350 (220-520)	360 (250-500)	0.23
Komplikationen				
Blutung	31 (5.3%)	25 (5.6%)	6 (4.4%)	0.719
Pankreasfistel	45 (7.7%)	36 (8.0%)	9 (6.6%)	
Galleleck/-fistel	29 (5.0%)	20 (4.5%)	9 (6.6%)	
Venöse Thrombose	5 (0.8%)	3 (0.7%)	2 (1.5%)	
Art. Thrombose	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.7%)	
Sepsis	26 (4.4%)	19 (4.2%)	7 (5.1%)	
Med. Komplikationen	95 (16.2%)	74 (16.5%)	21 (15.4%)	
Keine Komplikationen	352 (60.2%)	271 (60.4%)	81 (59.6%)	
Periop. Mortalität				
	23 (3.9%)	18 (4.0%)	5 (3.7%)	0.895

3.1.1. Operationsverfahren

Eine operative Entfernung des Tumors ohne venöse Resektion (VR-) wurde bei 449 Patienten durchgeführt.

Eine vaskuläre en bloc Resektion erfolgte bei 136 Personen (VR+). Bei 128 dieser Patienten wurde eine Resektion der V. mesenterica sup. oder der V. portae durchgeführt. Die Art der venösen Rekonstruktion wurde von der Lokalisation und dem Ausmaß der Tumorinvasion abhängig gemacht.

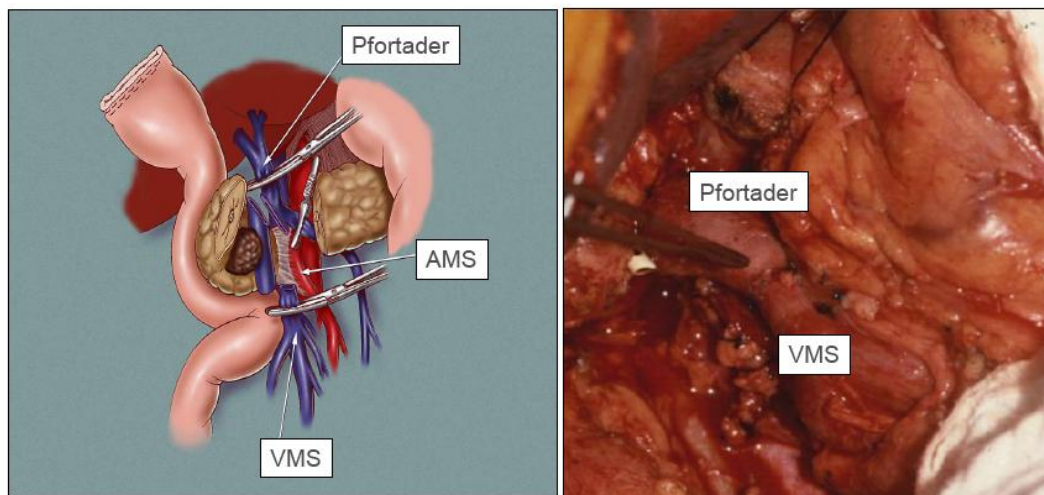


Abbildung 3:

Schematische Darstellung und intraoperativer Situs nach venöser Gefäßresektion und End-zu-End-Anastomose der V. mesenterica sup. und V. portae (Chirurgische Klinik und Poliklinik Klinikum Großhadern LMU München)

In 65 Fällen war es möglich, lediglich eine tangentielle venöse Resektion durchzuführen, um eine vollständige Resektion des Tumors zu erreichen. Bei 57 dieser Patienten konnte allein durch Übernähung des Gefäßes der Blutfluss gewährleistet werden, während bei 8 Patienten ein venöser Patch nötig war, um das Gefäß spannungsfrei zu verschließen.

Bei 63 Patienten war es nötig, eine segmentale Resektion des Gefäßes durchzuführen. Bei einem Großteil der Fälle (bei 58 Patienten) war die Rekonstruktion durch eine End-zu-End-Anastomose möglich. In nur 5 Fällen erfolgte die Rekonstruktion durch ein venöses Interponat.

Für 10 Patienten, bei denen die V. splenica abgesetzt werden musste, wurde durch eine Reinsertion des venösen Stumpfes ein neuer Zufluss geschaffen.

Operationszeit und Blutverlust während der Operation waren in der VR- Gruppen und der VR+ Gruppe etwa gleich. Im Durchschnitt wurden in beiden Gruppen intraoperativ drei Bluttransfusionen gegeben.

Bei 13 Patienten erfolgte die Resektion der A. hepatica (n=10) bzw. der A. mes. sup. (n=3). Bei fünf dieser 13 Patienten wurde zusätzlich auch die venöse Resektion der V. mesenterica sup. oder der V. portae durchgeführt. Hiervon erhielten drei eine t-PD und zwei eine p-PD. Bei elf Patienten war eine End-zu-End-Anastomose technisch durchführbar, während in zwei Fällen für die Anastomose ein venöses Interponat verwendet werden musste. Bei zwei dieser Patienten wurde histopathologisch im resezierten arteriellen Gefäß kein Tumor nachgewiesen. Bei allen fünf Patienten, bei denen gleichzeitig eine venöse Resektion erfolgte, wurde in den resezierten venösen Gefäßen Tumorgewebe histopathologisch nachgewiesen (siehe auch Tabelle 2). Bei acht dieser Patienten wurde ein pN1 Status und bei nur fünf Patienten ein pN0 Status festgestellt.

3.1.2. Komplikation

Die häufigsten postoperativen Komplikationen in beiden Gruppen VR– und VR+ waren Pankreasfisteln (Pankreasleck) mit 7,7% und Nachblutungen mit 5,3%.

Eine Pfortaderthrombose wurde bei 3 VR– und 2 VR+ Patienten festgestellt und war bei je einem Patienten tödlich.

Bei zwei Patienten komplizierte eine Embolie den postoperativen Verlauf:

- Bei einem Patienten entwickelte sich nach t-PD ohne VR bei intraductaler papillärer mucinöser Neoplasie mit invasivem Karzinom eine Thrombose der A. hepatica. Es kam daraufhin zu langwierigen postoperativen biliären Komplikationen, aber der Patient überlebte.
- Bei dem zweiten Patienten erfolgte die Resektion nach Whipple en bloc mit der Resektion der A. mesenterica sup. und der V. mesenterica sup. Hiernach kam es zu einer Thrombose des venösen Interponats. Eine daraufhin entstandene Pankreasfistel mit anschließendem, intraabdominellem Infekt war tödlich.

Von allen 585 Patienten starben 23 (3,9%) perioperativ. Davon 18 (4,0%) VR– und 5 (3,7%) VR+.

3.1.3. Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad

Bei 482 von 585 Patienten (80%) handelte es sich um histopathologisch gesicherte Adenokarzinome aus dem Pankreasgang, der Rest verteilte sich mit 54 Patienten auf Karzinome der Ampulle (duodenal, papillär oder andere, z.B. Neuroendokrine Tumoren - NET) und mit 49 auf distale Gallengangskarzinome.

Um den statistischen Verzerrungen auszuweichen, die durch unterschiedliche biologische Charakter von ampullären und distalen Gallengangskarzinomen gegenüber Pankreaskarzinomen entstehen könnten, wurden nur Patienten mit histologisch gesicherten Adenokarzinomen des Pankreas in die Überlebensanalyse mit eingeschlossen.

Bei 100 von 482 (21%) Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas erfolgte intraoperativ die en bloc Resektion venöser Gefäße. Bei 77 dieser Patienten erfolgte histopathologisch der Beleg einer vaskulären Invasion des Tumors. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei 23 Patienten intraoperativ Läsionen von Gefäßen durch den Tumor, jedoch wurde histologisch keine Infiltration des Tumorgewebes in das Gefäß nachgewiesen. In die Überlebensanalyse sind diese 23 Patienten daher als nicht gefäßreseziert eingegangen. Hieraus ergab sich also für die weiteren Analysen eine Summe von 405 Patienten ohne und 77 mit dem Nachweis einer vaskulären Infiltration.

Die hohe Rate an Patienten mit histopathologisch nachgewiesener Invasion von Tumorzellen ins Gefäß (90%), bei denen eine R 0 Resektion erreicht werden konnte, hatte gegenüber den Patienten ohne nachgewiesene Gefäßinfiltration (82%) keine statistische Auswirkung ($p=0,1$).

Von der gesamten Anzahl der Patienten, bei denen eine Resektion der venösen Gefäße durchgeführt wurde, gab es nur einen Fall, bei dem mikroskopisch Tumor im Resektionsrand des Gefäßes nachgewiesen werden konnte und sich damit eine R 1 Situation ergab.

Bei allen anderen R 1 Resektionen wurde der Tumorrest am Resektionsrand nicht im Gefäß, sondern im retroperitonealen Gewebe nachgewiesen, während die resezierten Gefäßränder tumorfrei waren.

Tabelle 2:
Histopathologie bei Adenokarzinom des Pankreas (n=482)

	ohne histologisch gesicherte Gefäßinfiltration			mit histologisch gesicherter Gefäßinfiltration	P-Variable (1)	P-Variable (2)
	Standard Prozedur	vaskuläre en bloc Resektion	Total	vaskuläre en bloc Resektion		
Anzahl	382	23	405	77		
T-Stat.					0.095	0.057
T1	53 (14%)	2 (9%)	55 (14%)	5 (6%)		
T2	122 (32%)	7 (30%)	129 (32%)	23 (30%)		
T3	199 (52%)	12 (52%)	211 (52%)	44 (57%)		
T4	8 (2%)	2 (9%)	10 (2%)	5 (6%)		
N-Stat.					0.283	0.231
N0	60 (21%)	1 (13%)	61 (15%)	8 (10%)		
N1	322 (79%)	22 (87%)	344 (85%)	69 (90%)		
Grading					0.421	0.404
G1	53 (14%)	3 (13%)	56 (14%)	10 (13%)		
G2	210 (55%)	12 (52%)	222 (55%)	37 (48%)		
G3	119 (31%)	8 (35%)	127 (31%)	30 (39%)		
R-Status					0.10	0.10
R0	313 (82%)	21 (91%)	334 (82%)	69 (90%)		
R1	69 (18%)	2 (9%)	71 (18%)	8 (10%)		

Einordnung der Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas in TNM-Klassifikation, Grading und R-Status.

P-Variable (1): Patienten ohne gesicherte vaskuläre Infiltration des Tumors, jedoch mit Gefäßresektion (n=405) entgegengestellt den Patienten mit gesicherter vaskulärer Infiltration und Resektion (n=77).

P-Variable (2): Standard Resektionen ohne vaskuläre Resektion (n=382) entgegengestellt den vaskulären en bloc Resektionen mit histopathologisch gesicherter vaskulärer Infiltration.

3.2. Überleben

Die mittlere follow-up Zeit betrug bei Patienten mit histopathologisch nachgewiesener Infiltration eines Gefäßes und Resektion 13 Monate (zwischen 4 und 123 Monaten). Bei Patienten mit Resektion, aber ohne gesicherte histologische Invasion 15 Monate bei Patienten ohne Infiltration und damit ohne erfolgte Resektion 14 Monate.

Es ergab sich eine mittlere Überlebensrate von 15 Monaten bei histopathologisch nachgewiesener Infiltration und venöser Resektion (95% Konfidenzintervall (KI) 11,2 – 18,8 Monaten). Dem gegenüber waren es 16 Monate ohne vaskuläre Beteiligung des Tumors (95% KI 14,0 – 17,9).

In den 23 Fällen, bei denen eine venöse Resektion durchgeführt, jedoch histologisch keine Invasion nachgewiesen wurde, zeigte sich eine mittlere Überlebensrate von 23 Monaten (95% KI 14 – 32 Monate).

Die Zwei- bzw. Fünf-Jahres-Überlebensrate betrug bei den Patienten ohne vaskuläre Infiltration des Tumors 35,9% bzw. 17%.

Bei den Patienten mit vaskulärer Infiltration lag die Zwei-Jahres-Überlebensrate bei 33,7%, die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 14,6%.

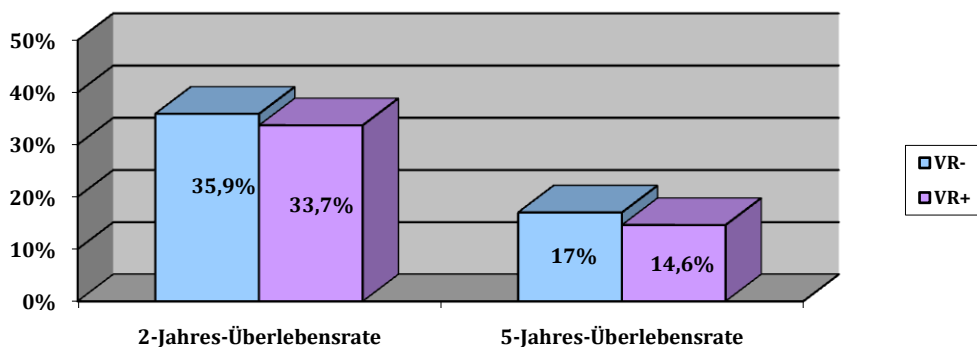


Abbildung 4:

Darstellung der 2- bzw. 5 JÜR bei Patienten ohne vaskuläre Infiltration und ohne Resektion und bei Patienten mit vaskulärer Infiltration und Resektion des Karzinoms.

In der Untergruppe der Patienten, bei denen eine venöse Resektion durchgeführt wurde, ohne dass histopathologisch eine Infiltration des Gefäßes nachgewiesen wurde, betrug die Zwei-Jahres-Überlebensrate 41,1% und die Fünf-Jahres-Überlebensrate 24,2%.

In der kompletten Gruppe von 77 Patienten mit Gefäßinfiltration des Tumors überlebten 19 Patienten mehr als 30 Monate. Sechs Patienten überlebten nach Operation länger als 5 Jahre und ein Patient überlebte sogar länger als 10 Jahre.

Die Abbildung 3 zeigt die Überlebensrate in Abhängigkeit zu den Monaten seit der Operation. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Überleben der Patienten mit und ohne Resektion der venösen Gefäße. Beim Vergleich der VR- Gruppen und der VR+ Gruppe, unabhängig ob mit oder ohne nachgewiesener Infiltration, kristallisierte sich kein Überlebensvorteil der einen oder anderen Gruppe heraus ($p=0,948$ und $p=0,279$).

In der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Gefäßinfiltration und Resektion überlebten 33,7% mehr als 30 Monate. Im Vergleich hierzu waren es in der Gruppe ohne Gefäßresektion 30,8%.

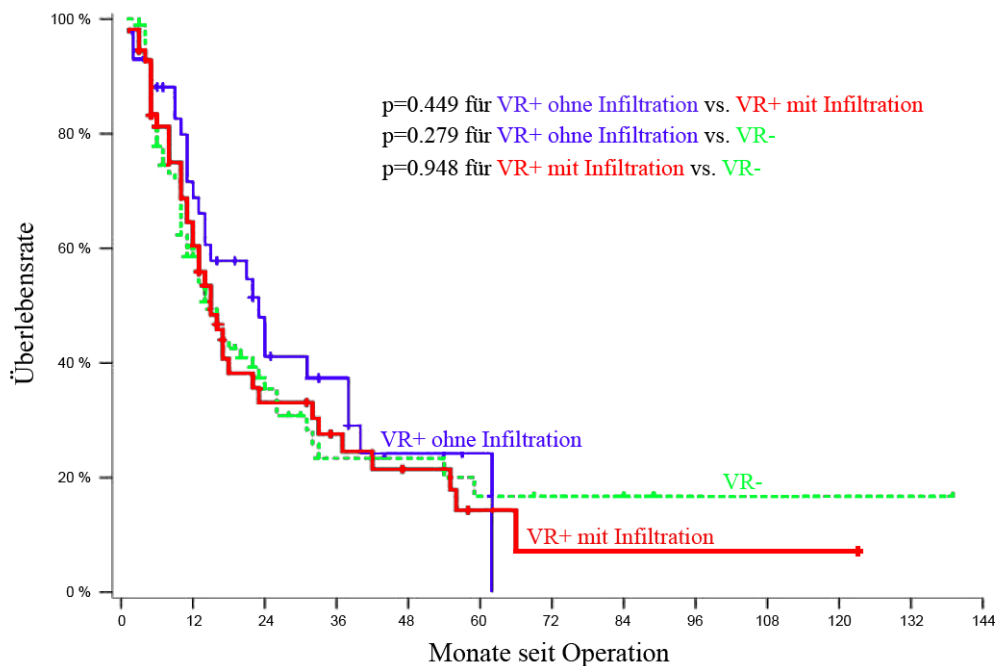


Abbildung 5:

Überlebensrate in Abhängigkeit der Zeit nach der Operation in Monaten.

In der Gruppe der arteriellen en bloc Resektionen (n=13), bei denen sowohl die A. hepatica, als auch die A. mesenterica sup. mit einbezogen wurde, überlebten acht Patienten länger als ein Jahr und vier mehr als zwei Jahre. Bei Patienten, die länger als zwei Jahre überlebten, ergab das Staging ein pN0 Stadium. Hierbei wurde bei drei Patienten histopathologisch eine Infiltration des resezierten arteriellen Gefäßes nachgewiesen. Bei acht Patienten erbrachte das Staging ein pN1 Stadium. In dieser Gruppe lag die Überlebenszeit unter 2 Jahren. Ein Patient starb perioperativ.

Tabelle 3:
Arterielle en bloc Resektion mit oder ohne Resektion venöser Gefäße

Patient	resezierte Gefäße	arterielle Rekonstruktion	Resektions- typ	VP/VMS Histologie	AH/AMS Histologie	N- Status	perioperatives Outcome	Überleben (Monate)
Synchronisierte VR (VP/VMS+AH/AMS)								
#1	AH+VMS	E/E	c-PD	positiv	positiv	pN1	überlebt	18
#2	AH+VP	E/E	t-PD	positiv	positiv	pN0	überlebt	25
#3	AH+VP	E/E	t-PD	positiv	positiv	pN1	überlebt	11
#4	AMS+VMS	Venen Patch	c-PD	positiv	negativ	pN0	verstorben	-
#5	AH+VP	E/E	t-PD	positiv	positiv	pN1	überlebt	14
Arterielle Resektion (AH/AMS)								
#6	AH	E/E	t-PD	-	positiv	pN1	überlebt	9
#7	AH	E/E	t-PD	-	negativ	pN0	überlebt	lebt (39 Monate)
#8	AH	E/E	st-P	-	positiv	pN0	überlebt	lebt (32 Monate)
#9	AH	E/E	t-PD	-	positiv	pN1	überlebt	6
#10	AH	E/E	t-PD	-	positiv	pN1	überlebt	19
#11	AH	E/E	c-PD	-	positiv	pN1	überlebt	15
#12	AMS	Venen Patch	t-PD	-	positiv	pN0	überlebt	lebt (29 Monate)
#13	AMS	E/E	st-P	-	positiv	pN1	überlebt	10

Perioperatives- und Langzeitüberleben von Patienten mit histopathologisch nachgewiesener vaskulärer Infiltration eines Pankreaskarzinom in ein großes arterielles Gefäß.

AH: A. hepatica; AMS: A. mes. sup.; E/E, End-zu-End-Anastomose;

Für das Überleben spielt die Mitbeteiligung der Lymphknoten eine wichtige Rolle, wie die Auflistung des gesamten Patientenkollektivs von 482 Patienten, einbezogen der Gallengangsadenokarzinome, zeigt. Hier bestätigt sich, dass sich, unabhängig vom Status der vaskulären Infiltration, eine bedeutend bessere mittlere Überlebenszeit von 24 Monaten (95% KI 16,8-29,6) bei Patienten mit pN0 Stadium im Gegensatz zu einer medianen Überlebensrate von 11 Monaten (95% KI, 9,6-12,4) bei pN1 Stadium ergab.

Vergleicht man ausschließlich Patienten mit pN0 Stadium, so zeigte sich, dass die mittlere Überlebensrate bei Patienten ohne vaskuläre Infiltration alles in allem ein wenig besser war, als bei Patienten mit vaskulärer Infiltration und Resektion.

Die unterschiedlichen Operationsverfahren zeigten keinen Einfluss auf die allgemeine Überlebensrate. Verglichen wurden hierzu Übernähung, End-zu-End-Anastomosen, Patch und Gefäßersatz ($p=0,45$). Es wurden ebenfalls venöse Resektionen gegen arterielle Resektionen verglichen.

3.3. Multivariate Analyse

Bei der Multivariaten Analyse wurden zunächst sieben Variablen betrachtet, von denen Einflüsse auf das Überleben nach Resektion des Pankreas angenommen wurden. Es zeichnete sich schrittweise ein Rückgang auf zwei unabhängige Variable ab, die einen Einfluss auf das Überleben hatten. Dieses waren Beteiligung der Lymphknoten (pN0 vs pN1) und das histologische Grading (G1/2 vs. G3).

Histologisch nachgewiesene Infiltration von Gefäßen wurden als univariate Analyse im Bezug auf das Überleben akzeptiert. Hier zeigte sich kein ungünstiger Einfluss im Langzeitüberleben der Patienten. Auch Gefäßwandresektionen hatten keinen Einfluss auf das Überleben.

Tabelle 4:
Multivariate Analyse: Variablen, welche möglicherweise einen Einfluss auf das Überleben bei Resektionen des Pankreas haben könnten.

	Relatives Risiko	95.0% KI (Konfidenz- Intevall)	P
Geschlecht	0.730	0.430-1.237	0.242
Alter	1.001	0.991-1.012	0.798
Gefäßinfiltration	1.063	0.860-1.315	0.569
pT 1&2	0.768	0.447-1.319	0.338
pN0	2.320	1.794-3.000	<0.0001
R0	0.886	0.608-1.292	0.531
G1/2	2.464	1.939-3.132	<0.0001

4. Diskussion

Diese Studie teilt die Patienten, die sich im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf von 1994 bis 2005 einer primär kurativen Resektion des Pankreas bei nachgewiesenem Karzinom unterzogen haben, in zwei Gruppen. In der einen Gruppe zeigte sich keine Tumordinfiltration der Gefäße und deshalb erfolgte auch keine Gefäßresektion. In der zweiten Gruppe wurde bei intraoperativ angenommener oder präoperativ festgestellter Tumordinfiltration von Gefäßen, eine en bloc Resektion dieses Gefäßes durchgeführt. Das Ziel dieser Resektion war das Schaffen einer R0 Situation, um eine kurative Situation herzustellen.

Diese Studie soll die Auswirkungen einer en bloc Resektion von großen Gefäßen, bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, auf das Langzeitüberleben und die perioperative Mortalität und Morbidität zeigen.

4.1. Langzeitüberleben

Bis in die frühen 90er Jahre galt die Invasion in die V. portae oder die V. mesenterica sup. generell als Kontraindikation für eine kurative chirurgische Therapie.

Ein Problem war, dass zwar Resektionen der Gefäße erfolgreich waren, aber nur bei einer geringen Anzahl von Patienten durch diese Resektionen eine R 0 Situation erreicht werden und damit ihr Leben verlängert werden konnte. (Roder et al. 1996). In Zentren mit einer großen Anzahl von operativen Eingriffen bei Pankreaskarzinom wurden trotzdem, bei weit fortgeschrittenem Tumorstadium und damit häufig verbundener Gefäßinfiltration, zunehmend aggressive chirurgische Behandlungen mit en bloc Resektion durchgeführt. Diese Haltung wurde unterstützt durch unterschiedliche Studien, in denen die Prognose dieser Patienten gleich der ohne Infiltration und Resektion der Gefäße erschien (Yoshimi et al. 2003, Koniaris et al. 2005, Martin et al. 2009).

Da es eine beachtliche Differenz in den verschiedenen Studien hinsichtlich des Anteils der venösen Resektion gibt, welche zwischen 3% (Yeo et al. 2002) und

38% (Tseng et al. 2004) liegen, wird die Aussagekraft dieser Studien teilweise angezweifelt und der Nutzen der venösen Resektion immer noch kontrovers diskutiert.

Ein Argument, welches sich gegen die venöse Resektion richtet, ist die mutmaßliche Beziehung zwischen Infiltration des Tumors in die großen Gefäße und dem limitierten Überlebensgewinn.

In der von Fuhrmann 1996 veröffentlichten Studie wurde dagegen gezeigt, dass die Infiltration der venösen Gefäße kein Zeichen von besonderer Tumoraggressivität ist, sondern nur durch die Tumorlokalisation hervorgerufen wird. Sofern also präoperativ oder intraoperativ eine Gefäßinvasion des Tumors in angrenzende Gefäße angenommen wird, sollte dieses kein Ausschlusskriterium einer operativen Therapie sein, denn die Ausbreitung des Tumors in die venösen Gefäße stellt keine Kontraindikation für eine chirurgische Behandlung dar und sollte deshalb den Anstoß zur Ausweitung der Operation mit Gefäßresektion geben. Denn so lange eine Fernmetastase ausgeschlossen ist, kann durch eine erweiterte Resektion eine R 0 Situation und damit eine kurative Situation erlangt werden.

Bei Tumorinfiltration eines Gefäßes, welches nicht reseziert wird, besteht dagegen eine R2 Situation. Bei dieser Situation ergibt sich die gleiche Überlebensrate wie bei Patienten, die ohne Operation chemotherapiert werden (Charles et al. 2002, Abramson et al. 2009).

In unserer Studie wird gezeigt, dass die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit histopathologisch nachgewiesener Infiltration und durchgeführter Resektion eines Gefäßes im Schnitt bei 15 Monaten liegt. Dieses ist sehr viel länger als bei Patienten, die einer palliativen Therapie zugeführt wurden und annähernd gleich der Patienten, bei denen eine Tumorresektion erfolgte, jedoch keine Gefäßinfiltration bestand (Mittelwert 14 Monate). In diesem Zusammenhang ist es notwendig, sich auf die Überlebensanalyse der Patienten zu beschränken, bei denen ein Karzinom des Pankreas nachgewiesen wurde. Patienten, bei welchen die Herkunft des Karzinoms nicht das Pankreasgewebe war und solche, die adjuvante Chemotherapie erhielten, wurden nicht berücksichtigt.

Zudem konnte die Behauptung widerlegt werden (Roder et al. 1996, Launois et al. 1999, van Geenen et al. 2001, Capussotti et al. 2003,), dass ein ungünstiger Zusammenhang zwischen venöser Resektion und einem erhöhten Auftreten von positiven Resektionsrändern besteht.

In unserer Studie zeigt sich eine niedrige Rate an R1 Resektionen, 10% bei histologisch gesicherter Gefäßinfiltration nach Resektion und 9% bei Resektion ohne Infiltration. Dem gegenüber steht eine Rate von 18% ohne venöse Resektion. Bei nur einem Fall in der Gruppe der Gefäßresektionen ergab sich die R1 Situation durch nachgewiesenes Tumorgewebe im resezierten venösen Gefäß. Durch diese Daten ist auch die Behauptung von Raut et al. 2007 widerlegt, dass sich die Wahrscheinlichkeit eines R1 Resektionsstatus bei großen Tumoren erhöht, die auch einer venösen Resektion bedürfen.

Des Weiteren ist zu bedenken, dass in unserer Studie gezeigt wird, dass der R1 Status keine unabhängige Variable in der univariaten Analyse im Bezug auf das Überleben ist. Die Rate der R1 Resektionen von 9-18% in unserer Studie, unabhängig ob eine VR erfolgte oder nicht, entspricht den großen veröffentlichten Studien zu diesem Thema. Nur in einer Studie war die Rate an R1 Resektionen mit 80% deutlich höher (Verbeke et al. 2006). Hierbei ist jedoch zu hinterfragen, ob diese Ergebnisse wirklich zu vergleichen sind, da unterschiedliche Techniken bei der histologischen Begutachtung zu Abweichungen geführt haben könnten. Darauf basierend ist die kritische Frage zu stellen, ob ein Understaging von vielen, wenn nicht sogar den meisten Patienten mit Pankreaskarzinom aus dem Mangel an standardisierten Richtlinien für histopathologische Begutachtung und Auswertung der Proben entsteht.

Diese Daten und die annähernd gleiche Überlebensrate der VR- Patienten zu den VR+ Patienten mit „wirklicher“ Gefäßinfiltration von Tumorgewebe zeigt ebenfalls, dass die Infiltration kein Anzeichen von Aggressivität oder Größe des Tumors ist, sondern lediglich von der Tumorlokalisation abhängt.

Unsere Daten zeigen weiterhin, dass das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ein unabhängiger Faktor für das Überleben ist. Im Bezug darauf wurde in der Vergangenheit mit geringem Erfolg versucht, bei einem Nachweis von befallenen Lymphknoten die Lymphadenektomie auszuweiten (Pedrazzoli et al. 1998, Nguyen et al. 2003, Farnell et al. 2005, Riall et al. 2005). Diese Studien zeigten jedoch, dass das Langzeitüberleben nahezu gleich ist, ob eine erweiterter Lymphadenektomie oder eine Standard-Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

Außer den Lymphknotenmetastasen erwies sich in unserer Studie der Tumorgrad als einziger unabhängiger Faktor, welcher Einfluss auf das Überleben hat (G1/2 vs. G3).

Alle anderen Variablen inklusive Tumorgröße, R1 Status und histopathologische Infiltration der Gefäße haben keinen statistisch signifikanten Einfluss, wenn man sie mit der multivariaten Regressionsanalyse prüft.

4.2. Morbidität und Mortalität

Ein weiteres Hauptargument, welches Gegner der ausgedehnten en bloc Resektion erheben, ist die mutmaßlich erhöhte Morbidität und Mortalität nach venöser Resektion, im Vergleich zu standardmäßigen onkologischen chirurgischen Prozeduren (Allema et al. 1994, Leach et al. 1998).

Die beachtliche Verbesserung der Mortalität und Morbidität nach ausgedehnten Pankreasresektionen bei Karzinom in den letzten Jahren, hat die Schwelle der operativen Indikation bei Patienten mit lokal weit fortgeschrittenen und schwer zu operierenden Tumoren jedoch herabgesetzt. Durch unsere Studie wird gezeigt, dass die durchschnittliche Operationszeit und der intraoperative Blutverlust nicht davon abhängig ist, ob eine venöse Resektion durchgeführt wurde oder nicht. Außerdem besteht kein Zusammenhang zwischen erhöhter Prävalenz von vaskulären Komplikationen wie Blutungen oder Thrombosen und vaskulärer Resektion und Rekonstruktion.

Insgesamt basiert die Analyse unserer Studie über Morbidität- und Mortalitätsrate der Patienten mit venöser Resektion auf insgesamt 136 Patienten, davon 100 mit Adenokarzinom des Pankreas und 36 mit malignen Tumoren nicht pankreatischen Ursprungs. Es zeigt sich, dass die Morbidität und die Mortalität zwischen Patienten mit und ohne venöser Resektion unabhängig davon, welche Art der Gefäßrekonstruktion durchgeführt wurde, annähernd vergleichbar ist.

Da in unserer Studie gezeigt wurde, dass die en bloc venöse Resektion keinen Einfluss auf die Morbidität oder Mortalität hat, sollte bei der Überlegung ob eine vaskuläre Resektion durchgeführt wird oder nicht, ein weiterer Aspekt berücksichtigt werden: Die genaue Bemessung von Tumorinvasion durch präoperative Bildgebung gelingt nicht immer. Selbst intraoperativ wird häufig verkannt, in welchem Ausmaß das Gefäß involviert ist. Es ist oft fraglich, ob es sich lediglich um eine an das Gefäß angrenzende Entzündungszone oder um echte Infiltration des Tumors handelt. Um eine vollständige Resektion des Tumors zu erreichen und damit das Langzeitüberleben zu verbessern, sollte die Entscheidung zur venösen Resektion immer dann getroffen werden, wenn die Vermutung einer Gefäßinfiltration besteht. Diese Entscheidung, muss daher bei jedem Patienten

individuell getroffen werden und hängt momentan oft eher vom Institut oder der individuellen Erfahrung des Operateurs ab als von der histologischen Begutachtung.

In der vorliegenden Studie wurde bei einer beachtlichen Anzahl von Patienten (23/100), nach venöser Resektion und histopathologischer Begutachtung keine echte Infiltration des Tumors nachgewiesen, sondern lediglich venöse Läsionen ohne Tumorinvasion in ein Gefäß. Auf den ersten Blick erscheint die Rate der intraoperativen Verkennungen daher hoch. Bei genauerer Betrachtung ist diese Rate jedoch geringer als in den bisherigen Studien beschrieben, bei denen die histopathologisch nachgewiesene Infiltration nach venöser Resektion zwischen 26% und 85% rangiert (Bachelier et al. 2001, Poon et al. 2004, Tseng et al. 2004).

Aufgrund dieser gesamten Aspekte ist die Annahme, dass die Infiltration des Pankreaskarzinoms in große venöse Gefäße wie die V. portae, V. mesenterica oder V. splenica eine inoperable Situation darstellt, heutzutage nicht mehr haltbar.

Bei prä- oder intraoperativ angenommener Tumordinfiltration in große venöse Gefäße sollte also immer die Resektion dieses Areals en bloc mit der Tumorresektion angestrebt werden, wenn dadurch eine R0 Resektion möglich ist und damit ein kurativer Ansatz verfolgt werden kann.

4.3 Arterielle Resektionen

Die Rolle der en bloc Resektion der A. hepatica und der A. mesenterica sup. oder gar des Truncus coeliacus selbst ist dahingegen immer noch stark kontrovers. Hierzu gibt es bis jetzt jedoch keine Studien mit größeren Zahlen (Sitzenberg et al. 2008, Mizutani et al. 2009, Adreou et al. 2010, Wu et al. 2010).

Auch in dieser Studie ist eine statistische Auswertung, bedingt durch die geringe Anzahl des Patientenkollektivs, nicht sinnvoll möglich, so dass der Nutzen einer Resektion bezüglich dieser Frage nicht ausreichend beurteilt werden kann.

Es bleibt jedoch zu sagen, dass von den zehn Patienten, bei denen eine arterielle Resektion ohne adjuvante Therapie erfolgte, die Überlebenszeit zwischen 6 und 25 Monaten lag, drei Patienten überlebten sogar länger als 29 Monate. Nur ein Patient starb perioperativ. Diese Ergebnisse waren deutlich besser als erwartet, denn diese Therapie war lediglich als palliativer Ansatz erfolgt.

In einer japanischen Studie wurde sogar bei en bloc Resektion des Truncus coeliacus von einer R0 Resektionsrate von 91% (21 von 23 Patienten), einer Mortalitätsrate von 0% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 42% berichtet (Hirano et al. 2007).

4.4. Postoperative Chemotherapie

Die gesamte Studie beinhaltet nur Patienten, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Bis 2004 begrenzten wir die Anwendung adjuvanter Chemotherapie bei Pankreaskarzinom auf die Patienten welche, in einer Kontroll-Studie eingeschrieben waren, z.B. ESPAC (European Study Group for Pancreatic Cancer) -II oder ESPAC-III. Die größere Anzahl von Patienten erhielt nach kurativer Resektion keine zusätzliche Therapie.

Die Gründe für die Zurückhaltung einer routinemäßigen, adjuvanten Chemotherapie nach operativer Resektion des Tumors wurde unterstützt durch randomisierte Studien, welche den Nachweis erbrachten, dass die positive Auswirkung der adjuvanten Chemotherapie nicht selten, aber unbeständig war.

Eine japanische, randomisierte, kontrollierte Studie berichtete sogar über eine Tendenz zur Verschlechterung der 5 JÜR von 18% auf 11,5% bei Patienten, die mit adjuvante Chemotherapie behandelt wurden im Gegensatz zu denen, die in der Kontroll-Gruppe nur eine kurative operative Versorgung erhielten (Takada et al. 2002).

Nach 2004, als die ESPAC-I (Neoptolemos et al. 2004) und die CONKO-001 (Oettle et al. 2007) Studien einen gesicherten Überlebensvorteil durch adjuvante Chemotherapie beweisen konnten, änderte sich die Einstellung an unserem Institut. Obwohl man behaupten könnte, dass speziell die ESPAC-I Studie einige Schwächen hinsichtlich des Studiendesigns hat, wurde die Behandlung mit adjuvanter Chemotherapie nach primär kurativer, operativer Therapie bei Pankreaskarzinom, im UKE eingeführt.

4.5. Fazit

Durch unsere Studie zeigt sich also eine vergleichbare perioperative Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei VR- und VR+.

Auch wird belegt, dass bei kurativer Resektion eine 2- bzw. 5 JÜR von 35% bzw. 15% möglich ist, unabhängig davon, ob histopathologisch Tumorgewebe in Gefäßen nachgewiesen werden konnte oder nicht. Die mittlere Überlebenszeit nach en bloc Gefäßresektionen ist sehr viel länger, als die Überlebenszeit von Patienten, bei denen eine palliative chirurgische Therapie mit anschließender Chemotherapie erfolgte.

Als Fazit ergibt sich, dass unsere Daten dazu anregen sollten, bei suspektem Befund oder nachgewiesener Infiltration von venösen Gefäßen, die Resektion des Pankreas mit einer en bloc Resektion dieser infiltrierten Gefäße zu kombinieren. Eine postoperative Chemotherapie stellt mittlerweile einen Standard dar.

Um ein Runterstufen des Tumorstadiums und damit die Chancen auf eine kurative Resektionsmöglichkeit zu vergrößern, sollte in Zukunft versucht werden, die Frage nach einer neoadjuvanten Therapieoption weiter voran zu treiben,.

5. Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom hat immer noch die höchste Mortalitätsrate aller malignen Tumore. Der einzige kurative Ansatz ist die vollständige Resektion des Tumors und aller vom Tumor infiltrierten Strukturen. Deshalb soll durch diese Arbeit geklärt werden, ob durch eine erweiterte Resektion des Tumors, mit Resektion von großen vom Tumor infiltrierten Gefäßen, eine Verbesserung des Langzeitüberlebens besteht und wie die perioperative Mortalität und Morbidität ist.

Zwischen 1994 und 2005 wurde bei 585 Patienten des UKE eine kurative Resektion ohne adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Davon erfolgte bei 449 Patienten (77%) eine Resektion des Tumors ohne Gefäßresektion und bei 136 Patienten (23%) eine en bloc Resektion von infiltrierten Gefäßen. Für die Berechnung der perioperativen Mortalitäts- und Morbiditätsrate wurden alle 136 Patienten berücksichtigt, bei denen eine venöse Resektion erfolgte. Im Gegensatz dazu wurden in die Ermittlung der Langzeitüberlebensrate nur Patienten mit Adenokarzinom (n=100) einbezogen. Bei 128 Patienten erfolgte die Resektion der V. portae oder der V. mesenterica sup. Bei 13 Patienten wurde eine arterielle Resektion durchgeführt (A. hepatica oder A. mesenterica. sup.), wovon fünf Patienten synchron auch venöse Gefäße reseziert bekamen. Hier zeigte sich, dass Mortalität und Morbidität bei VR- und VR+ annähernd gleich waren. Von den 100 Patienten mit Adenokarzinom konnte bei 77 Patienten eine wirkliche Infiltration der Gefäße histopathologisch nachgewiesen werden. 23 Patienten hatten nur eine entzündliche Veränderung der Gefäße ohne Nachweis von Tumorzellen. Die mittlere Überlebenszeit war mit 15 Monaten bei nachgewiesener Infiltration vergleichbar mit 16 Monaten ohne nachgewiesene Infiltration und deutlich besser als nach palliativer Resektion und anschließender Chemotherapie. Auch die 2 JÜR war annähernd gleich mit 36% VR – und 34% VR +. Die einzigen Faktoren, die sich limitierend auf das Langzeitüberleben auswirkten waren der Lymphknotenbefall (N1) und der Malignitätsgrad (G3).

So ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bei Infiltration von Tumorgewebe in größere Gefäße oder bei suspektem Befund eine en bloc Resektion dieser Gefäße mit der Tumorsektion erfolgen sollte.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Venöse Resektions- und Rekonstruktionsverfahren	10/11
Abbildung 2: Histologisch nachgewiesene Infiltration von Tumorgewebe in die V. portae (Institut für Pathologie UKE Hamburg).....	15
Abbildung 3: Schematische Darstellung und intraoperativer Situs nach venöser Gefäßresektion und End-zu-End- Anastomose der V. mesenterica sup. und V. portae (Chirurgische Klinik und Poliklinik Klinikum Großhadern LMU München)	22
Abbildung 4: 2- bzw. 5 JÜR mit und ohne vaskulärer Resektion.....	27
Abbildung 5: Überlebensrate in Abhängigkeit der Zeit nach der Operation	28
Tabelle 1: Charakteristika der gesamten Studiengruppe	21
Tabelle 2: Histopathologie bei Adenokarzinom des Pankreas	26
Tabelle 3: Arterielle en bloc Resektion mit oder ohne venöser Resektionen	29
Tabelle 4: Multivariate Analyse.....	31

7. Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CA	Carbohydrate-Antigen
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
CT	Computertomographie
d-P	Distale Pankreatektomie
DSP	Duodenerhaltende Pankreatektomie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographien
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
G	Grading
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
M	Metastasis
N	Nodulus
NET	Neuroendokrine Tumoren
p-PD	Partielle Pankreatektoduodenektomie
pp-PD	Pylorus-erhaltende Pankreatektoduodenektomie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit

R	Residualtumor
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
st-PD	Subtotale Pankreatektoduodenektomie
T	Tumor
t-PD	Totale Pankreatektoduodenektomie
UICC	Union International Contre le Cancer
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
V	Vena
VR	Venöse Resektion
Vv	Venae

8. Literaturverzeichnis

1. Abramson M. A., Wwanson E. W., Whang E. E.: Surgical resection versus palliative chemoradiotherapy for the management of pancreatic cancer with local venous invasion: a decision analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(1): 26-34
2. Allema J. H., Reinders M. E., van Gulik T. M., et al.: Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1994; 81: 1642-6
3. Allema J. H., Reinders M. E., van Gulik T. M. et al. Prognostic factors for survival after pancreatic head resection. *Cancer* 1995; 75: 2069-76.
4. Andreou A., Glanemann M., Guckelberger O., et al. Distal pancreatectomy with splenectomy and en bloc resection of the celiac trunk for locally advanced cancer of the pancreatic body with infiltration of the celiac trunk. *Med Klin (Munich)* 2010; 105 (4): 227-31.
5. Ariyama J., Suyama M., Ogawa K., et al. The detection and prognosis of small pancreatic carcinoma. *Int J Pancreatol* 1990; 7(1-3):37-47.
6. Bachellier P., Nakano H., Oussoultzoglou PD, et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 2001; 182(2):120-9.
7. Barreiro C. J., Lillemoe K. D., Koniaris L. G. et al. Diagnostic laparoscopy for periampullary and pancreatic cancer. What is the true benefit? *J Gastrointest Surg* 2002; 6(1): 75-81.
8. Baulieux J., Adham M., Oussoultzoglou E., et al. [Is pancreatectomy with resection of the retro-pancreatic vessels for cancer justified?]. *Chirurgie* 1998; 123(5):438-44.
9. Beger H. G., Büchler M., Malfertheiner P. (1993) *Standards in Pancreatic Surgery*. Springer Verlag. Berlin. Heidelberg.

10. Birkmeyer J. D., Siewers A. E., Finlayson E. V., et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128-37.
11. Bluemke D. A., Fishman E. K., CT and MR evaluation of pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(1):103-24.
12. Brüning A. (2004) Pankreas. In: *Basislehrbuch Innere Medizin*. H. Renz-Polster, S. Krautzig, J. Braun (Hrsg.) Urban und Fischer. München. Jena 706-23.
13. Buchs N. C., Chilcott M., Poletti P. A., et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol* 2010; 16(7): 818-31.
14. Büchler M. W., Uhl W., Malfertheiner P. (2004) *Pankreaserkrankungen*. Karger. Basel. Freiburg.
15. Capussotti L., Massucco P., Ribero D., et al. Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy. *Arch Surg* 2003; 138(12):1316-22.
16. Charles R. Scoggins, Ingrid M. Meszoely, Steven D. Leach, and A. Scott Pearson. Vascular resection and reconstruction for localized pancreatic cancer. *M. D. Anderson Solid Tumor Oncology Series. Pancreatic Cancer* 2002; 161-9.
17. Cusack J. C., Fuhrman G. M., Lee J. E., Evan D. B.: Managing unsuspected tumor invasion of the superior mesenteric-portal venous confluence during pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 1994; 168: 352-4
18. Evans D. B., Abbruzzese J. L., Rich T. A., Cancer of the pancreas. In: De Vita V. T. et al. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia 1997: 1054-87.
19. Farnell M. B., Pearson R. K., Sarr M. G., et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138(4):618-28; discussion 628-30.

20. Freitag D, Fernandes Gdos S., Hoff P. M. et al. Medical management of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology* 2009; 9(3): 223-32
21. Fuhrman G. M., Leach S. D.: Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent of the superior mesenteric-portal vein confluence. *Ann Surg* 1996; 223: 154-62
22. Harrison L. E., Klimstra D. S., Brennan M. F.: Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg* 1996; 224: 342-9
23. Harrison L. E, Brennan M. F. Portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(1):165-81.
24. Hirano S. K. S., Hara T., Ambo Y., et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR) for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 2007; Online published
25. Howard T. J., Villanustre N., Moore S. A., et al. Efficacy of venous reconstruction in patients with adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(8):1089-95.
26. Ishikawa O., Ohigashi H., Imaoka S., et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992; 215(3):231-6.
27. Koniaris L. G., Staveley-O'Carroll K. F., Zeh H. J., et al. Pancreaticoduodenectomy in the presence of superior mesenteric venous obstruction. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(7):915-21.
28. Launois B., Franci J., Bardaxoglou E., et al. Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer. *World J Surg* 1993; 17(1):122-6; discussion 126-7.
29. Launois B., Stasik C., Bardaxoglou E., et al. Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? *World J Surg* 1999; 23(9):926-9.

30. Leach S. D., Lee J. E., Charnsangavej C., et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998; 85: 611-7
31. Lillemoe K. D.: Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995; 221: 133-48
32. Löhner M., Heinemann V., Fries H. (Hrsg.) (2003) Pankreaskarzinom. Aktuelle Diagnostik und Therapie. Bremen. Uni Med Verlag.
33. Martin R. C. 2nd., Scoggins C. R., Egnatashvili V., et al. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes. *Arch Surg* 2009; 144(2): 154-9.
34. Mizutani S., Shioya T., Maejima K., et al. Two successful curative operations using stomach-preserving distal pancreatectomy with celiac axis resection for the treatment of locally advanced pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16 (2): 299-33.
35. Nakao A., Harada A., Nonami T., et al. Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma. *Surgery* 1995; 117(1):50-5.
36. Neoptolemos J. P., Stocken D. D., Friess H., et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(12):1200-10.
37. Nguyen T. C., Sohn T. A., Cameron J. L., et al. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(1):1-9; discussion 9-11.
38. Oettle H., Post S., Neuhaus P., et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297(3):267-77.
39. Pedrazzoli S., DiCarlo V., Dionigi R., et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical

- treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998; 228(4):508-17.
40. Poon R. T., Fan S. T., Lo C. M., et al. Pancreaticoduodenectomy with en bloc portal vein resection for pancreatic carcinoma with suspected portal vein involvement. *World J Surg* 2004; 28(6):602-8.
 41. Raut C. P., Tseng J., Sun C., et al. Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival after Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; Online.
 42. Riall T. S., Cameron J. L., Lillemoe K. D., et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(9):1191-204; discussion 1204-6.
 43. Roder J. D., Stein H. J., Siewert R.: Carcinoma of the periampullary region: Who benefits from portal vein resection? *Am J Surg* 1996; 171: 170-5
 44. Schmied M., Schmitz-Winnenthal F. H., Tempia-Caliera A., Büchler M. W., Zgaggen K.: Das Pankreaskarzinom: Aktuelle Therapiekonzepte. *Curriculum Schweiz Med Forum* 2004; 4: 579-84
 45. Sindelar W. F. Clinical experience with regional pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1989; 124(1):127-32.
 46. Smoot R. L, Christein J. D., Farnell M. B., An innovative option for venous reconstruction after pancreaticoduodenectomy: the left renal vein. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(4):425-31.
 47. Stitzenberg K. B., Watson J. C., Roberts A., et al. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5): 1399-406.
 48. Takada T., Amano H., Yasuda 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(8):1685- 95.
49. Takahashi S., Ogata Y., Tsuzuki T.: Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1994; 81: 1190-3
 50. Tashiro S., Uchino R., Hiraoka T., et al. Surgical indication and significance of portal vein resection in biliary and pancreatic cancer. *Surgery* 1991; 109(4):481-7.
 51. Trede M., Rumstadt und L.W. Storz. Gefäßchirurgie im Rahmen visceralchirurgisch-onkologischer Eingriff. *Chirurg* 1998; 69: 8-18
 52. Trede M. (1990) Die erweiterte Resektion beim Pankreaskarzinom: Indikation, Technik und Ergebnisse. *Aktuelle Pankreaschirurgie*. M. Trede, H. D. Saeger (Hrsg). Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg
 53. Tseng J. F., Raut C. P., Lee J. E., et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(8):935-49; discussion 949-50.
 54. van Geenen R. C., ten Kate F. J., de Wit L. T., et al. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. *Surgery* 2001; 129(2):158-63.
 55. Verbeke C. S., Leitch D., Menon K. V., et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006; 93(10):1232-7.
 56. Whipple A. O., Parsons W. B., Mullins C. R., Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102:763-79
 57. Wu X., Tao R., Lei R., et al. Distal pancreatectomy combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(5): 1359-66.
 58. Wyatt S. H., Fischman E. K. Spiral CT of the pancreas. *Semin Ultrasound CT MR* 1994; 15: 122-32

59. Yeo C. J, Cameron J. L, Lillemoe K. D., et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236(3):355-66; discussion 366-8.
60. Yoshimi F., Asato Y., Tanaka R., et al. Reconstruction of the portal vein and the splenic vein in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(51):856-60.

9. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Izbicki bedanken, dass ich meine Arbeit an seinem Institut an diesem sehr interessanten Thema machen konnte.

Ein großer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Yekebas für seine Unterstützung bei dieser Dissertation.

Für die gute Betreuung bei dieser Arbeit möchte ich mich bei Frau Dr. Güllü Cataldegirmen bedanken, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn Dr. Dean Bogoevski danke ich ganz herzlich für die Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der Daten.

Außerdem danke ich allen, die beim Korrekturlesen dieser Arbeit geholfen haben. Ein besonderer Dank geht dabei an Herrn Prof. Dr. Papavero, der mir trotz wenig Zeit bei zu viel Arbeit gute Tipps gegeben hat.

Der letzte, aber wichtigste Dank geht an meine Familie:

An meinen Mann Rainer Gibbert, weil er so ist wie er ist und mich in allem unterstützt.

An meine Schwester Claudia Goodbrand, die für Struktur in meiner Arbeit gesorgt hat und natürlich an meine Eltern Mari-Ann und Horst Kunze, die immer an mich glauben und ohne die ich niemals diese Arbeit geschafft hätte.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Christina Gibbert, geb. Kunze
Wohnort	Ackermannstraße 25, 22087 Hamburg
Geburtsdatum	24.11.1977
Geburtsort	Hamburg
Familienstand	verheiratet

Ausbildung und Beruf

09/08 – heute	Neurochirurgie, UKE
02/07 – 08/08	Spinale Chirurgie, Klinikum Eilbek
07/06 – 01/07	Visceral- und Allgemein Chirurgie, Klinikum Eilbek
05/99 – 06/06	Studium der Humanmedizin (Berlin/Hamburg)
05/98 – 01/99	Studium der Chemie (Hamburg)
07/88 – 07/97	Gymnasium Farmsen, Hamburg

Praktisches Jahr

12/05 – 03/06	Klinikum Eilbek, Hamburg, Chirurgie
08/05 – 12/05	AK St. Georg, Hamburg, Innere Medizin
04/05 – 08/05	AK St. Georg, Hamburg, Anästhesie und Intensivmedizin

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....

Christina Gibbert