

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie,

Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar

Direktor der Klinik (bis Mai 2012): Prof. Dr. Martin K. Schilling

Doktorvater: Prof. Dr. Otto Kollmar

**Einfluss der erweiterten Lymphadenektomie auf die Lokalrezidivrate  
beim Pankreaskopfkarzinom  
– Eine prospektiv randomisierte Studie –**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014

vorgelegt von: Alena Maria Hechler

geb. am: 25.09.1986 in Heidelberg



## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Zusammenfassung / Summary .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
2.1 Inzidenz und Prognose des Pankreaskarzinoms .....	5
2.2 Ätiologie und Risikofaktoren .....	5
2.3 Diagnostik des Pankreaskopfkarzinoms .....	6
2.3.1 Klinische Symptomatik.....	6
2.3.2 Apparative Diagnostik .....	7
2.3.3 Tumormarker .....	7
2.4 Pathologie .....	8
2.4.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung.....	8
2.4.2 Stellenwert der Lymphknotenresektion in der Therapie.....	10
2.5 Operative Therapie .....	14
2.5.1 Historische Aspekte .....	14
2.5.2 Operationstechniken heute.....	14
<b>3. Fragestellung und Zielsetzung .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Methodik .....</b>	<b>17</b>
4.1 Aufbau der Studie .....	17
4.2 Angewandte Operationsmethoden.....	17
4.2.1 Pyloruserhaltende Technik und klassische Whipple OP .....	17
4.2.2 Lymphadenektomie .....	17
4.3 Standardisierte Patientenbefragung .....	19
4.4 Nachsorgeschema .....	19
4.5 Statistische Auswertung.....	19
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
5.1 Demographische Daten.....	21
5.2 Präoperative Morbidität .....	21
5.3 Perioperative Daten .....	23
5.3.1 OP-Dauer und Komplikationen .....	23
5.3.2 Transfusionsbedarf.....	23
5.3.3 Aufenthaltsdauer Intensivstation und Beatmungstage.....	24
5.4 Postoperative Komplikationen und Krankenhausverweildauer.....	24



5.4.1	Pankreasfistel .....	24
5.4.2	Pankreasfistel nach histologisch periampullärem Karzinom.....	26
5.4.3	Magenentleerungsstörung .....	27
5.4.4	Krankenhausmortalität.....	28
5.4.5	Re-Operationen und schwere allgemeine Komplikationen .....	29
5.4.6	Krankenhausverweildauer .....	30
5.5	Tumorstadien und Histologie .....	31
5.6	Nachsorge und Mortalität .....	33
5.6.1	Chemotherapie .....	34
5.6.2	Rezidivrate nach neun Monaten .....	34
5.6.3	Rezidivfreies Überleben nach neun Monaten .....	35
5.6.4	Rezidivrate nach 18 Monaten .....	36
5.6.5	Mortalität nach neun Monaten .....	37
5.6.6	Kumulatives Überleben bei N1 Situation .....	38
5.6.7	Überleben nach M1 Resektion.....	40
5.6.8	Überleben nach R1 Resektion.....	40
5.6.9	Überleben nach Tumorstadien .....	40
5.6.10	Überleben nach ASA-Score.....	41
5.6.11	Mortalität nach 18 Monaten.....	42
5.7	Lebensqualität prä- und postoperativ.....	44
5.7.1	Präoperative Daten.....	44
5.7.2	Verlaufsdaten nach neun Monaten .....	45
<b>6.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>47</b>
6.1	Mögliche Verbesserung des Überlebens .....	48
6.2	Lokalrezidivrate.....	52
6.3	Morbidität und Mortalität im Vergleich .....	52
6.4	Postoperative Pankreasfistel nach periampullären Karzinom .....	54
6.5	Postoperative Lebensqualität .....	55
6.6	Fazit .....	56
	<b>Anhang.....</b>	<b>58</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
	<b>Publikation .....</b>	<b>69</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>70</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>71</b>



## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Lymphknotenstationen gemäß der Japanese pancreas society.....	11
Abbildung 2: Situs präoperativ.....	15
Abbildung 3: Situs postoperativ.....	15
Abbildung 4: Ausmaß Lymphadenektomie.....	18
Abbildung 5: Altersverteilung zwischen den Gruppen.....	21
Abbildung 6: Einteilung der Patienten nach ASA-Klassifikation.....	22
Abbildung 7: Operationszeit, Verteilung zwischen den Gruppen.....	23
Abbildung 8: Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation.....	24
Abbildung 9: Anzahl postoperativer Pankreasfisteln.....	26
Abbildung 10: Verteilung POPF Periapulläre Karzinome/Pankreaskarzinome.....	27
Abbildung 11: Häufigkeit Magenentleerungsstörung, Verteilung SLD/ELD.....	28
Abbildung 12: Reoperationen, Verteilung zwischen den Gruppen.....	29
Abbildung 13: Postoperativer Aufenthalt, Verteilung zwischen den Gruppen.....	31
Abbildung 14: Anzahl entfernter Lymphknoten nach Gruppen SLD/ELD.....	32
Abbildung 15: Verteilung nach UICC-Stadien.....	33
Abbildung 16: Adjuvante Chemotherapie.....	34
Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben nach neun Monaten.....	36
Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben nach 18 Monaten.....	37
Abbildung 19: Kumulatives Überleben nach neun Monaten, SLD vs. ELD.....	37
Abbildung 20: Kumulatives Überleben nach Tumorentität.....	38
Abbildung 21: Kumulatives Überleben nach N1-Situation.....	39
Abbildung 22: Kumulatives Überleben nach N0-Situation.....	39
Abbildung 23: Kumulatives Überleben nach UICC Stadieneinteilung, SLD.....	40
Abbildung 24: Kumulatives Überleben nach UICC Stadieneinteilung, ELD.....	41
Abbildung 25: Kumulatives Überleben nach ASA Einteilung, SLD.....	42
Abbildung 26: Kumulatives Überleben nach ASA Einteilung, ELD.....	42
Abbildung 27: Kumulatives Überleben nach 18 Monaten, SLD vs. ELD.....	43
Abbildung 28: Kumulatives Überleben nach 18 Monaten, Kollektiv der Überlebenden nach neun Monaten            SLD vs. ELD.....	43



Abbildung 29: Übersicht der Ausschlusspatienten randomisiert in Gruppe SLD.....	58
Abbildung 30: Übersicht der Ausschlusspatienten randomisiert in Gruppe ELD.....	59
Abbildung 31: Fragebogen EORTC QLQ Seite 1-2 Grundmodul.....	61
Abbildung 32: Fragebogen EORTC QLQ Seite 3-4 Pankreas spezifisches Modul.....	63



## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Histologie der Pankreastumoren.....	8
Tabelle 2: TNM-Klassifikation.....	9
Tabelle 3: UICC-Stadieneinteilung.....	10
Tabelle 4: Nomenklatur der abdominalen Lymphknoten.....	12
Tabelle 5: Befallene Lymphknotenstationen.....	13
Tabelle 6: ASA-Klassifikation.....	22
Tabelle 7: Einteilung der postoperativen Pankreasfistel.....	25
Tabelle 8: Magenentleerungsstörung, Einteilung nach Schweregrad .....	27
Tabelle 9: Schwere erkrankungsassoziierte Komplikationen.....	30
Tabelle 10: Verteilung nach TNM-Klassifikation.....	32
Tabelle 11: Rezidivrate nach neun Monaten.....	35
Tabelle 12: Rezidivrate nach 18 Monaten.....	36
Tabelle 13: Präoperativer Fragebogen, ausgewählte Fragen.....	44
Tabelle 14: Lebensqualität präoperativ.....	45
Tabelle 15: Fragebogen neun Monate postoperative, ausgewählte Fragen.....	45
Tabelle 16: Lebensqualität neun Monate postoperativ.....	46
Tabelle 17: Ergebnisübersicht ausgewählter Studien und eigener Daten.....	51



## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
ca.	circa
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cm	Zentimeter
DGE	Delayed gastric emptying
d.h.	das heißt
ELD	erweiterte Lymphadenektomie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
et al.	et alii
evtl.	eventuell
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
JÜR	Jahresüberlebensrate
MRT	Magnetresonanztomographie
O.V.	Ohne Verfasser
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POD	postoperativer Tag
POPF	Postoperative Pankreasfistel
QLQ	Quality of life Questionnaire
SLD	Standardlymphadenektomie
UICC	Union internationale contre le cancer
U/l	Units/Liter



vs.                   versus

## **1. Zusammenfassung / Summary**

Ein Langzeitüberleben ist mit der Diagnose eines Pankreaskopfkarzinoms oder eines periampullären Karzinoms einzig durch eine radikale Tumorentfernung, klassischerweise in Form einer Duodenopankreatektomie, möglich. Die konservativen Therapien haben ihren Stellenwert, zumeist in Form einer Chemotherapie, in der palliativen Therapie und als adjuvante Therapie zur Rezidivprophylaxe.

Das genaue Resektionsausmaß der chirurgischen Therapie ist schon lange Gegenstand klinischer Studien. Während zu Beginn der onkologischen Pankreaschirurgie eine klassische Whipple-Operation mit Teilgastrektomie durchgeführt wurde, erfolgt heute zumeist eine pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie. Das genaue Ausmaß der Lymphadenektomie und deren Einfluss auf Lebensqualität, Überleben, Rezidivrate, perioperative Mortalität und Morbidität werden allerdings noch kontrovers diskutiert.

Auf Grundlage von Daten der Universitätsklinik Homburg aus dem Jahre 2005, welche Hinweis auf ein verbessertes Überleben und eine geringere Lokalrezidivrate nach erweiterter Lymphadenektomie zeigten, erfolgte die Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte von Mai 2009 bis Juni 2011. Es wurden 103 Patienten (39♀, 64♂) in die Studie eingeschlossen, selbige wurden randomisiert auf die Durchführung einer Standardlymphadenektomie (53 Patienten) oder eine erweiterte Lymphadenektomie (50 Patienten) verteilt. Histologisch aufgearbeitet zeigte sich bei 48 Patienten ein Karzinom der Pankreas und bei 18 Patienten ein periampulläres Karzinom. Von den übrigen Patienten zeigten 16 Patienten histologisch kein Malignom und 21 Patienten wurden intraoperativ als inoperabel eingestuft.

Die perioperative Mortalität lag bei 2,9% nach Standard- und 6,25% nach erweiterter Lymphadenektomie. Hinsichtlich der Morbiditätsrate zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Allerdings zeigte sich eine Häufung schwerer operationsassoziierter Komplikationen (Re-Operation  $p=0,073$ ; Pfortaderthrombose  $p=0,065$ ) in der Patientengruppe in welcher eine erweiterte Dissektion durchgeführt wurde. Im Überleben gab es nach neun und nach 18 Monaten keinen signifikanten Vorteil einer Gruppe (76% und 59% nach Standardlymphadenektomie; 68% und 47% nach erweiterter Lymphadenektomie). Auch hin-



sichtlich postoperativer Lebensqualität und Lokalrezidivrate trat kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf.

Bei einem Vergleich der histologischen Tumorentitäten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit postoperativer Pankreasfisteln ( $p=0,002$ ). Bei 44,44% der Patienten mit periampullären Tumoren entwickelte sich postoperativ eine Pankreasfistel und nur 10,41% der Patienten mit Pankreaskopfkarzinom waren davon betroffen.

Die vorliegenden Daten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich der erhobenen Parameter. Da eine erweiterte Lymphadenektomie mit einer höheren Anzahl an Komplikationen einherging kann eine solche auf Grund der vorliegenden Analyse nicht empfohlen werden.



Influence of extended lymphadenectomy on local recurrence rate in pancreatic head carcinoma

- A prospective randomized trial-

Radical tumor resection, usually performed as a duodenopancreatectomy, is the only available treatment with an option of long-term survival in patients with pancreatic head carcinoma or periampullary carcinoma. Conservative therapies in form of a chemotherapy are used for palliative reasons or as an adjuvant treatment strategy.

The extent of the surgical resection is of interest and has therefore been analyzed in multiple clinical studies. In the past the Whipple-procedure was the surgical treatment of choice, whereas today a pylorus preserving duodenopancreatectomy is preferred. The exact extent of lymphadenectomy and its influence on quality of life, survival, recurrence rate, perioperative mortality and morbidity is still controversially discussed.

Data from 2005 by the Universitätsklinik Homburg showed an improved survival and a decreased local recurrence rate after an extended lymphadenectomy. Based on this data a randomized prospective study was conducted. The patients were recruited from May 2009 until June 2011. In total 103 patients (39♀, 64♂) participated in the study. Those patients were randomly assigned to a standard lymphadenectomy group (53 patients) and an extended lymphadenectomy group (50 patients). The histological results showed in 48 patients a pancreatic carcinoma and in 18 patients a periampullary carcinoma. In the other patients there was none malignant tumor (16 patients) or they were inoperable (21 patients).

The perioperative mortality was 2.9% after standard lymphadenectomy and 6.25% after extended lymphadenectomy. There was no significant difference in morbidity comparing these two procedures. However there was an accumulation of operation associated complications (reoperation p:0.073; portal vein thrombosis p:0.065) in the group of patients, which underwent extended lymphadenectomy. There were no significant differences in the survival rate after nine and after 18 months between the two groups (76% and 59% after standard lymphadenectomy; 68% and 47 % after extended lymphadenectomy). Concerning the postoperative quality of life and the local recurrence rate there was no significant difference between the groups either.



Comparing the histological results there was a significant difference in the frequency of postoperative pancreatic fistula (p:0.002). While 44.44 % of the patients with periampullary carcinomas evolved a pancreatic fistula, only 10.41% of the patients with pancreatic head carcinoma were affected.

The present study did not reveal any significant differences between the groups. However, since an extended lymphadenectomy led to a slightly higher rate of postoperative complications this procedure cannot generally be recommended.

## 2. Einleitung

### 2.1 Inzidenz und Prognose des Pankreaskarzinoms

In Deutschland wird die Zahl derer, die jährlich neu an einem malignen Tumor des Pankreas erkranken auf 12.800 [46] Einwohner geschätzt. Allein im Saarland mit einer Einwohnerzahl von ca. einer Million [48] erkrankten in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr 171 Patienten [47] an einer bösartigen Neubildung des Pankreas. Damit rangieren Malignome des Pankreas auf Rang neun der am häufigsten auftretenden Krebsarten bei Männern und auf Rang acht bei der weiblichen Bevölkerung [46]. Hierbei liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter in Deutschland für Männer bei 69 und für Frauen bei 76 Jahren [51].

Auch wenn die malignen Erkrankungen des Pankreas gemessen an ihrer Häufigkeit nicht zu den bedrohlichsten Erkrankungen zählen, so zeigt die Tatsache, dass im gleichen Zeitraum in dem 171 Personen im Saarland erkrankten 176 [47] Patienten an der Krankheit starben, dass die Mortalität nahe der Inzidenz angesiedelt ist. So ist bei Männern und Frauen das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Malignom assoziierte Todesursache, 7,3% aller Frauen und 6% aller Männer die an einer Krebserkrankung versterben leiden an einem Pankreastumor [51]. Diese hohe Mortalitätsrate spiegelt sich auch in der 5-Jahre-Überlebensrate wieder, welche lediglich 4% [53] beträgt.

### 2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Neben der hohen Mortalität des Pankreaskarzinoms stellt die unklare Ätiologie der Erkrankung ein weiteres Problem dar. Man weiß heute, dass es Faktoren gibt, die eine Entartung der Zellen des Pankreas begünstigen. Jedoch ist keiner der Faktoren in einer klaren proportionalen Beziehung zur Entstehung eines Karzinoms des Pankreas zu setzen.

Einer dieser Faktoren ist der Diabetes Mellitus der in Deutschland mit einer Prävalenz von ca. 4% über alle Altersgruppen [19] als Volkskrankheit bezeichnet werden kann. Eine Studie zeigt, dass einer von 100 Diabetes-Patienten, der älter als 50 Jahre ist, innerhalb von drei Jahren an einem Pankreaskarzinom erkrankt [10]. Allerdings ist nicht immer erwiesen, welche der Erkrankungen Ursache und welche Wirkung darstellt. Es erscheint auch möglich, dass die Infiltration des Pankreasgewebes durch Tumoranteile eine Insuffizienz der Insulinsekretion bedingt. Des Weiteren wirkt sich auch die häufig mit Diabetes assoziierte Adipositas negativ auf die Häufigkeit eines Karzinoms aus und steigert die Wahrscheinlichkeit um bis zu 19% [3,7].

Außerdem ist der Zigarettenkonsum als häufiger Risikofaktor bei der Entstehung eines Malignom des Pankreas zu nennen. Durch regelmäßiges rauchen steigt das Erkrankungsrisiko um bis zu 25% [36,37]. Ein weiterer Faktor ist der Alkoholmissbrauch. Hier kann ein Konsum von mehr als 30 Gramm Alkohol pro Tag in Verbindung mit einem erhöhten Karzinomrisiko gebracht werden [18]. Auch eine chronische Pankreatitis, unabhängig welcher Genese, führt zu einer erhöhten Entartungstendenz des Pankreasgewebes [38].

Des Weiteren spielt auch eine genetische Belastung eine Rolle. Bei bis zu 10% der Betroffenen ist die Familienanamnese positiv für Karzinome des Pankreas [24], wie etwa bei dem familiären Pankreaskarzinom oder in Familien mit einem Pankreas-Karzinom-Melanom-Syndrom [53].

Malignome des Pankreas entstehen aus prämaligen Vorstufen [26], ähnlich der Ätiologie der Kolonkarzinome. Es ist eine Vielzahl von Mutationen auf Zellebene notwendig, bevor ein maligner Tumor entstehen kann [59].

## **2.3 Diagnostik des Pankreaskopfkarzinoms**

Die Diagnostik des Pankreaskarzinoms wird verkompliziert durch die schwierig zugängliche anatomische Lage des Organs und durch das fehlende Auftreten von Frühsymptomen. Eine Vorsorgeuntersuchung ist nicht umsetzbar, da durch die uneinheitliche und teilweise ungeklärte Ätiologie die Festlegung von Risikogruppen nicht möglich ist. Eine Ausnahme stellt hier das familiäre Pankreaskarzinom dar, bei welchem in betroffenen Familien regelmäßige Untersuchungen sinnvoll sind.

Daher kommt es in den meisten Fällen erst bei lokal fortgeschrittenem Karzinom zu einer adäquaten Diagnostik. Aktuell sind, trotz ausreichender diagnostischer Möglichkeiten, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur etwa 20% der Pankreaskarzinome resektabel [52].

### **2.3.1 Klinische Symptomatik**

Die ersten Symptome eines Pankreaskarzinoms sind häufig ein schmerzloser Ikterus, welcher in bis zu 75% der Fälle anzutreffen ist [31]. Zudem kann es zu Durchfällen, Rückenschmerzen, ungewolltem Gewichtsverlust und diffusen abdominalen Beschwerden kommen. Diese Symptome sind jedoch nicht spezifisch für ein Malignom des Pankreas und somit kann die Diagnose nicht rein klinisch gestellt werden.

### **2.3.2 Apparative Diagnostik**

Primär ist bei Beschwerden, welche in Zusammenhang mit dem Pankreas stehen könnten, eine transabdominale Ultraschalluntersuchung sinnvoll. Diese Untersuchung weist keine hohe Spezifität auf. Die Sensitivität variiert jedoch zwischen 48% und 89%, abhängig von der Erfahrung des Untersuchers [17]. Somit eignet sich diese kostengünstige Untersuchung gut zur Erstdiagnose einer Raumforderung des Pankreas oder der benachbarten ableitenden Gallengänge und gleichzeitig kann auch eine Untersuchung auf Metastasen im Bereich der Leber erfolgen, da diese sonographisch gut zugänglich ist.

Zur weiteren Diagnose und zum Staging können sowohl eine hochauflösende Computertomographie, welche nach Möglichkeit mit Kontrastmittel durchgeführt werden sollte, als auch eine Kernspin Untersuchung [60] durchgeführt werden. Auch wenn die CT im Klinikalltag aufgrund schnellerer Verfügbarkeit und geringerer Kosten häufig favorisiert wird, eignen sich beide Untersuchungen zum präoperativen Staging. Eine weitere häufig durchgeführte Untersuchung, insbesondere bei Patienten mit Ikterus, ist die ERCP, bei welcher auch die Einbringung eines Gallengangstents zur Beseitigung der Cholestase erfolgen kann. Wenn möglich sollte im Vorfeld einer ERCP eine CT bzw. MRT erfolgen, da die mechanische Manipulation der Gallenwege kleinere Tumoren verschleiern kann[35]. Für eine genauere präoperative Diagnose, welche zwischen einer Pankreatitis und einem Pankreaskarzinom mit höherer Spezifität differenzieren kann, besteht die Möglichkeit einer PET-CT oder einer Ultraschall gestützten Feinnadelbiopsie [39]. Allerdings verursacht die Durchführung einer PET-CT hohe Kosten. Ferner birgt eine Feinnadelbiopsie Risiken, da bei einem malignen Befund eine Verschleppung von Tumorzellen und somit die Induktion von Metastasen möglich ist.

### **2.3.3 Tumormarker**

Neben der apparativen Diagnostik ist eine Laboruntersuchung sinnvoll. Insbesondere der Tumormarker CA 19-9 hat sich in der Diagnostik und postoperativen Verlaufskontrolle eines Pankreaskarzinoms bewährt. Allerdings ist der Marker nicht spezifisch für eine maligne Erkrankung, sondern kann auch durch andere Ursachen wie etwa eine Cholestase erhöht sein [24].

Ein weiterer Biomarker dessen Ansteigen hinweisend auf einen malignen Prozess des Pankreas sein kann ist das Carcinoembryonale Antigen, kurz CEA, welches jeddoch sehr unspezifisch ist, da es auch bei Tumoren des Kolons, der Mamma, der Lunge und bei nicht malignen Pro-

zessen wie einer Pankreatitis gebildet werden kann [20]. Allerdings bekräftigt ein gleichzeitiges Ansteigen von CA 19-9 und CEA den Verdacht auf eine Neoplasie des Pankreas.

## 2.4 Pathologie

Die Histologie der Tumoren des exokrinen Pankreas ist vielfältig. Allerdings sind nur ein Prozent aller Tumore gutartig. Bei den malignen Tumoren wiederum entfallen mehr als 90% auf das Adenokarzinom der duktaalen Anteile des Pankreas [5]. Die weiteren Tumortypen sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tumortyp (maligne)	Häufigkeit (%)
Duktales Adenokarzinom	92
Intraduktal papillär-muzinöses Karzinom	2
Muzinöses Zystadenokarzinom	1
Azinuszellkarzinom	1
andere Tumoren	3

**Tabelle 1:** Histologie der Pankreastumoren nach Boecker et al. [5]

### 2.4.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die in der Klinik gebräuchliche Klassifikation der Pankreaskarzinome, ebenso die Einteilung der Gallengangkarzinome, erfolgt nach dem international gebräuchlichen TNM-Klassifikationssystem [31].

<b>TNM-Klassifikation</b>	
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>TiS</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor begrenzt auf Pankreas, Tumorgöße ≤ 2 cm
<b>T2</b>	Tumor begrenzt auf Pankreas, Tumorgöße > 2 cm
<b>T3</b>	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
<b>T4</b>	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

**Tabelle 2:** TNM- Klassifikation, in Anlehnung an Wittekind et al. [65]

Wie in Tabelle 2 dargestellt, erfolgt eine Einteilung anhand der Größe des Primärtumors und seiner direkten Infiltration in das umliegende Gewebe. Dieser Sachverhalt wird in der Klassifikation mit T kodiert. Bei einer peripankreatischen Ausdehnung werden häufig das retroperitoneale Fettgewebe, das Mesokolon und das mesenteriale Fettgewebe infiltriert. Des Weiteren sind häufig das Peritoneum, sowie das Omentum majus und minus befallen.

Das Kürzel N gibt Auskunft darüber, inwieweit regionäre Lymphknoten befallen sind. Nach der gültigen TNM-Klassifikation werden als regionäre Lymphknoten anterior und posterior pankreatikoduodenale, superior und inferior des Pankreaskopfes und -körpers gelegene, proximal mesenteriale, zöliakale Lymphknoten und Lymphknoten des Ductus choledochus gewertet. Weiter entfernt liegende Lymphknoten und Absiedlung in anderen Organen werden als Fernmetastasen gewertet und durch die Bezeichnung M kodiert.

Alle in dieser Arbeit verwendeten TNM-Klassifikationen beziehen sich auf durch pathologische Aufarbeitung erhobene Daten, also eine pTNM-Einteilung, welche von einer cTNM-

Klassifizierung abzugrenzen ist, die nur anhand klinischer Symptome und apparativer Diagnostik erstellt wird.

Die Einteilung erfolgt nach den UICC-Stadien in der Version von 2010. (Siehe Tabelle 3)

UICC-Stadien			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle 3:** UICC Stadieneinteilung nach Wittekind et al. [65]

#### 2.4.2 Stellenwert der Lymphknotenresektion in der Therapie

Die Metastasierung des Pankreaskarzinoms erfolgt früh lymphogen [23]. Daher sollte auch bei einer makroskopisch auf das Pankreas beschränkten Erkrankung zumindest eine Entfernung der regionalen Lymphknoten erfolgen. Bei einem Befall des Pankreaskopfes ist davon auszugehen, dass der Lymphabfluss zum einen über die Lymphknoten im Verlauf der Arteria mesenterica superior erfolgt, hin zu den paraaortalen Lymphbahnen [32]. Zudem ist ein Lymphabfluss über die Lymphknoten des Truncus coeliacus möglich. Eine genaue Aufgliederung der abdominalen Lymphknoten findet sich in der Nomenklatur der *Japanese pancreas society* (siehe Abbildung 1 sowie Tabelle 4), welche allgemein etabliert ist, und in vielen Studien und Kliniken zur Einteilung der Lymphstationen verwendet wird. Bei einer Standardlymphadenektomie soll gemäß Leitlinien [53] eine Dissektion der Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale, der Arteria hepatica communis, der Pfortader, der kranialen Lymphknoten der Vena mesenterica superior sowie der Lymphknoten rechts des Stammes der Arteria mesenterica superior und des Truncus coeliacus erfolgen.

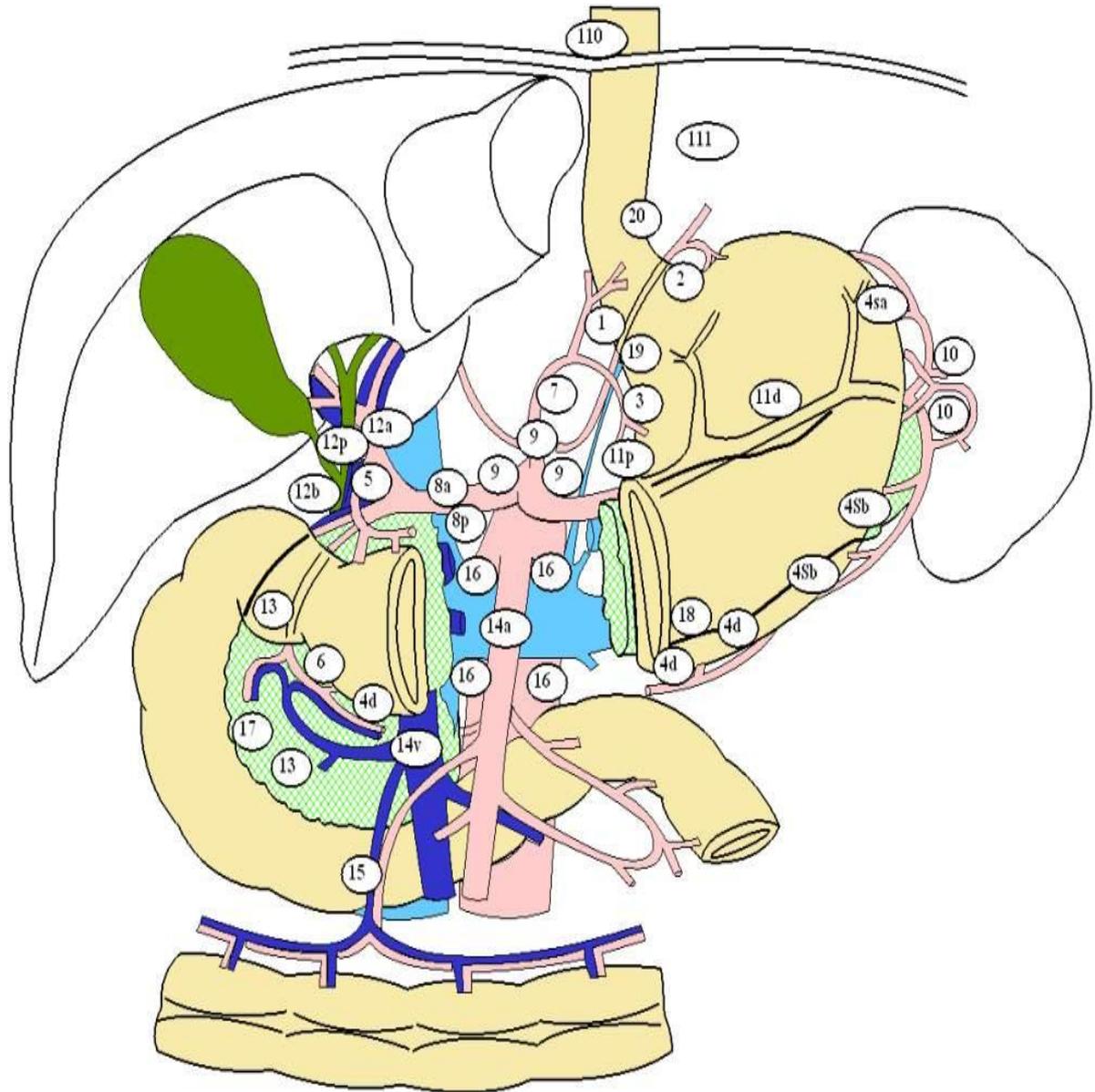


Abbildung 1: Lymphknotenstationen gemäß der Japanese pancreas society [29]

1	Rechts der Magenkardia	12a1	Superior der A. hepatica	14c	Abgang A. colica media
2	Links der Magenkardia	12a2	Inferior der A. hepatica	14d	Abgang Aa. Jejunalis
3	Kleine Krümmung des Magens	12p1	Superior der Portalvene	15	A. colica media
4	Große Krümmung des Magens	12p2	Inferior der Portalvene	16	Paraaortale Lymphknoten
5	Suprapylorisch	12b1	Superior des Gallengangs	16a	Oberhalb Trunkus coeliacus Achse
6	Infrapylorisch	12b2	Inferior des Gallengangs	16a2	Trunkus coeliacus Achse und A. renalis sinister
7	A. gastrica sinister	12c	Ductus cysticus	16b1	A. renalis sinister und A. mesenterica inferior
8	A. hepatica communis	13	Posteriore pankreatikoduodenale	16b2	A. mesenterica inferior bis Aortenbifurkation
9	Trunkus coeliacus Achse und A. renalis sinister	13a	PPD Lymphknoten oberhalb Ampulla	17	Anteriore pankreatikoduodenale (APD)
10	Milzhilus	13b	PPD Lymphknoten unterhalb Ampulla	17a	APD Lymphknoten oberhalb Ampulla
11	Verlauf A. splenica	14	Arteria mesenterica superior (SMA)	17b	APD Lymphknoten unterhalb Ampulla
12	Ligamentum hepatoduodenale	14a	Abgang A. mesenterica superior	18	Unterrand Pankreas-korpus-/schwanz
12h	Leberhilus	14b	Abgang A. pancreatoduodenale inferior		

**Tabelle 4:** Nomenklatur der abdominalen Lymphknoten nach Japanese Pancreas society

In drei japanischen Studien [28, 32, 54] hat sich übereinstimmend gezeigt, dass die posterioren pankreatikoduodenalen Lymphknoten (entsprechend Gruppe 13) mit bis zu 69% am häufigsten befallen sind. Insgesamt ist davon auszugehen, dass bei mehr als 70% der Patienten zum Operationszeitpunkt ein Befall der Lymphknoten vorliegt [16]. In der nachfolgenden Tabelle sind die Daten von vier Studien [28, 32, 44, 54] dargestellt, welche das Metastasierungsmuster des Pankreaskarzinoms näher aufgliedert haben.

	Kayahara et al. (1992)	Iacono et al. (2002)	Sakai et al. (2005)	Nimura et al. (2012)
Arteria hepatica communis Lymphknoten	9,7%	-	17%	8%
Ligamentum hepatoduodenale Lymphknoten	9,7%	-	19%	8%
Posterior pankreatikoduodenale Lymphknoten	61%	52,9%	47%	36%
Arteria mesenterica superior Lymphknoten	26%	29,4%	28%	14%
Paraaortale Lymphknoten	13%	29,4%	19%	18%
Anterior pankreatikoduodenale Lymphknoten	25%	47,1%	29%	30%

**Tabelle 5:** Befallene Lymphknotenstationen, Nummerierung nach Japanese Cancer society

Auch wenn in den klassischen pathologischen Untersuchungen kein Nachweis einer Metastasierung gefunden wird, so ist doch häufig eine Mikrometastasierung erfolgt, welche sich mit Hilfe von immunhistologischen Spezialfärbungen darstellen lässt [6, 30]. All das zeigt, welcher Stellenwert die Lymphadenektomie einnimmt, da bei belassenen, mit Tumorzellen besetzten Lymphknoten, mit einem frühzeitigen Rezidiv zu rechnen ist.

Inwieweit eine radikalere Lymphadenektomie einen Vorteil für das Überleben der Patienten birgt, ist bisher nicht abschließend geklärt. Die Studienlage hierzu ist nicht eindeutig. Einige Studien zeigten eine verbesserte 1-JÜR nach erweiterter Lymphadenektomie, *Pedrazzoli et al.* [45] zeigt eine verbesserte Überlebensrate von 40% nach Standardlymphadenektomie und 60% nach ELD, bei *Iacono et al.* [28], zeigte sich sogar eine Verbesserung der Überlebensrate um bis zu 45% (76% nach ELD, 31% nach SLD). Weitere Studien, wie etwa *Yeo et al.* [69], *Farnell et al.* [15] und *Mukaiya et al.* [40] zeigten, dass aus einer erweiterten Lymphadenektomie keine relevanten Änderungen der Überlebenszeiten entstehen. Andere Studien zu diesem Thema, insbesondere *Nimura et al.* [44] zeigten sogar eine bessere 1-JÜR nach SLD (78% vs. 54%).

Unabhängig von einem Überlebensvorteil ist eine ausreichende Lymphadenektomie für ein genaues Staging sinnvoll. Bei Patienten, welche mit einer N0 Situation reseziert wurden, ist das progressionsfreie Überleben signifikant länger, wenn die pathologische N0 Situation aus einer resezierten Lymphknotenanzahl > 10 bestimmt wurde [21]. Auch die Lymphknotenratio, d.h.

das Verhältnis befallener zu nicht befallener Lymphknoten, kann für die Prognoseeinschätzung relevant sein und somit die Wahl der weiteren adjuvanten Therapie beeinflussen [4].

## **2.5 Operative Therapie**

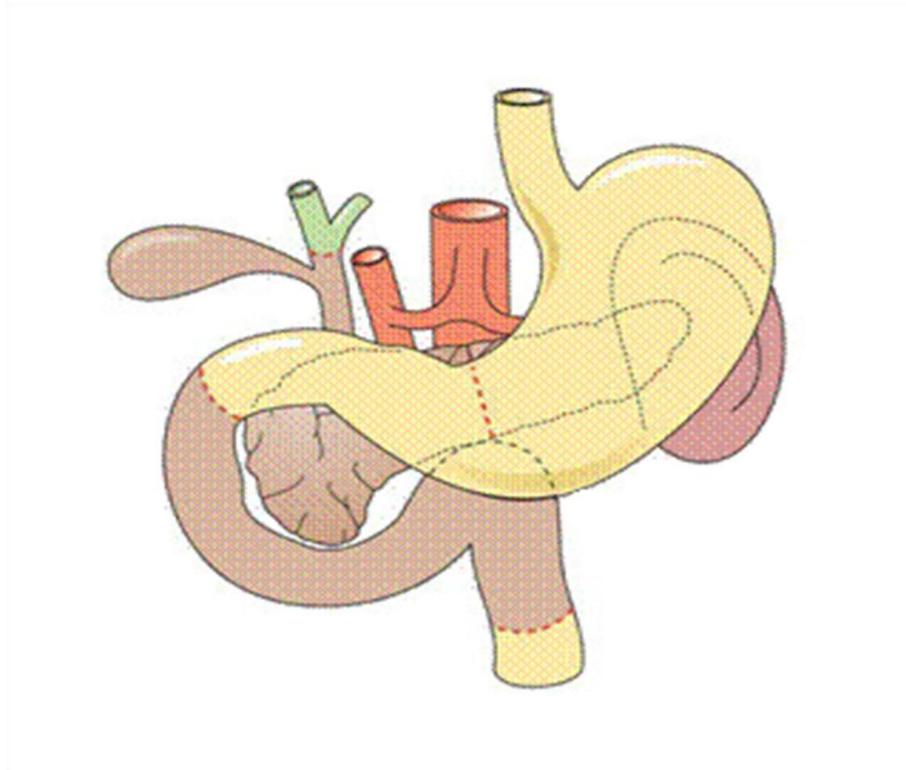
### **2.5.1 Historische Aspekte**

Die Duodenopankreatektomie nimmt heute eine wichtige, wenn auch Zentren vorbehaltene, Stellung in der onkologischen Therapie der malignen Tumoren des Pankreases ein. Erstmals erfolgreich durchgeführt wurde der Eingriff jedoch schon 1909 in Berlin von *W. Kausch* welcher in einem zweizeitigen Verfahren eine partielle Duodenopankreatektomie durchführte. Die postoperative Überlebenszeit des Patienten betrug neun Monate [62].

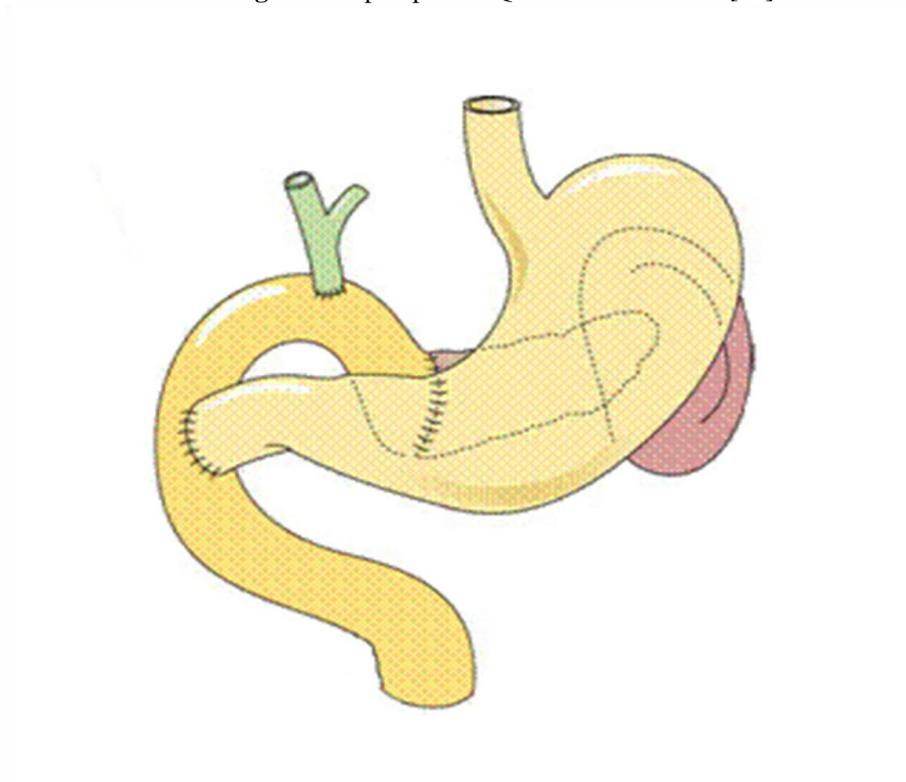
Die erste Publikation inklusive Zusammenfassung aller bis dato veröffentlichten Fallberichte einer partiellen Duodenopankreatektomie findet man von *A.O. Whipple* aus dem Jahr 1935 [63]. Er beschreibt das genaue zweizeitige Vorgehen, welches sich als beste Methode zur erfolgreichen Resektion dargestellt hatte. Hierbei erfolgten in einem ersten Schritt die Gastroenterostomie und die Cholezystogastrostomi, während die Resektion des Tumors in einem zweiten Schritt ca. einen Monat später durchgeführt wurde. Auf eine Anastomosierung des Pankreasganges wurde verzichtet und ein blinder Verschluss durchgeführt. Die erste grundlegende Veränderung der Operationstechnik, näher zur heute durchgeführten modernen Methode, veröffentlichte Whipple schon zehn Jahre später. Er propagierte ein einzeitiges Verfahren, bei welchem der Pankreasgang wieder anastomosiert wird [64].

### **2.5.2 Operationstechniken heute**

Die heute am häufigsten vorzufindende Technik ist die Pylorus erhaltende Duodenopankreatektomie (siehe Abbildung 2). Es hat sich gezeigt, dass eine Resektion des Pylorus keine Vorteile hinsichtlich Gesamtüberleben oder Morbidität des Patienten erbringt [14]. Diese Pylorus erhaltende Methode, welche erstmals 1978 [56] und 1980 von *Traverso-Longmire* publiziert [57] wurde, hat sich auch an der Universitätsklinik Homburg etabliert, sodass die klassische Operation nach Kausch-Whipple nur noch in den Fällen durchgeführt wird, bei denen bei Erhalt des Pylorus eine Resektion im Gesunden nicht sicher möglich ist.



**Abbildung 2:** Situs präoperativ Quelle: Intranet UKS [29]



**Abbildung 3:** Situs postoperativ Quelle: Intranet UKS [29]

### **3. Fragestellung und Zielsetzung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im Schwerpunkt mit dem Ausmaß der Lymphadenektomie im Rahmen der operativen Therapie von Karzinomen der Pankreaskopfrektion.

Bis jetzt konnte hinsichtlich des notwendigen Ausmaßes einer Lymphknotendisektion bei Pankreaskopfkarzinomen keine definitive Aussage getroffen werden, da die Studienlage hierzu nicht eindeutig ist. In einer Dissertationsschrift [13], welche auf Basis retrospektiver Daten der Universitätsklinik Homburg erstellt wurde, zeigte sich bei einem Vergleich der Daten von Patienten nach erweiterter Lymphadenektomie mit aktuellen Studien ein Unterschied im postoperativen Überleben zugunsten der Patienten mit einer erweiterter Lymphadenektomie. Des Weiteren zeigte sich ein deutlicher Vorteil hinsichtlich der Lokalrezidivrate mit 28% Lokalrezidiven nach ELD und 68% nach SLD.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu ergründen, ob sich im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie nach Standardlymphadenektomie oder erweiterter Lymphadenektomie ein Unterschied in Überlebenszeit oder Lebensqualität zeigt und inwieweit eine erweiterte Lymphadenektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidiv- bzw. Metastasierungsrate nimmt. Als weitere Kriterien wurden Daten zur postoperativen Mortalität und Morbidität ermittelt.

## 4. Methodik

### 4.1 Aufbau der Studie

Es handelt sich um eine prospektiv randomisierte Studie, welche von der Ethikkommission des Saarlandes genehmigt wurde (Identifikationsnummer: 190/05) Primäres Untersuchungskriterium war das Auftreten von Lokalrezidiven, das Überleben, sowie das Auftreten von Fernmetastasen. Des Weiteren wurden postoperative Komplikationen und Krankenhausaufenthaltsdauer sowie das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten in die Studie mit einbezogen.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in einem Zeitraum von 25 Monaten zwischen Mai 2009 und Juni 2011. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen der Verdacht auf ein Malignom des Pankreaskopf oder der periampullären Region bestand. Der Studienarm, in welchem die Patienten einer erweiterten Lymphadenektomie unterzogen wurden, umfasste 50 Patienten. Die Gruppe der Standardlymphadenektomie umfasste 53 Patienten. Bei 21 Patienten wurde intraoperativ auf Grund eines inoperablen Befundes keine Duodenopankreatektomie durchgeführt, letztere wurden aus der Studie ausgeschlossen. Weitere 16 Patienten zeigten histologisch keinen Hinweis auf ein Karzinom und wurden entsprechend nicht in der Auswertung berücksichtigt (siehe Anhang). In der Auswertung wurden 34 Patienten nach SLD und 32 Patienten nach ELD berücksichtigt.

Die Patienten wurden präoperativ per Losverfahren randomisiert und an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik des Saarlandes operiert. Die Operationen wurden von verschiedenen Operateuren ausgeführt.

### 4.2 Angewandte Operationsmethoden

#### 4.2.1 Pyloruserhaltende Technik und klassische Whipple OP

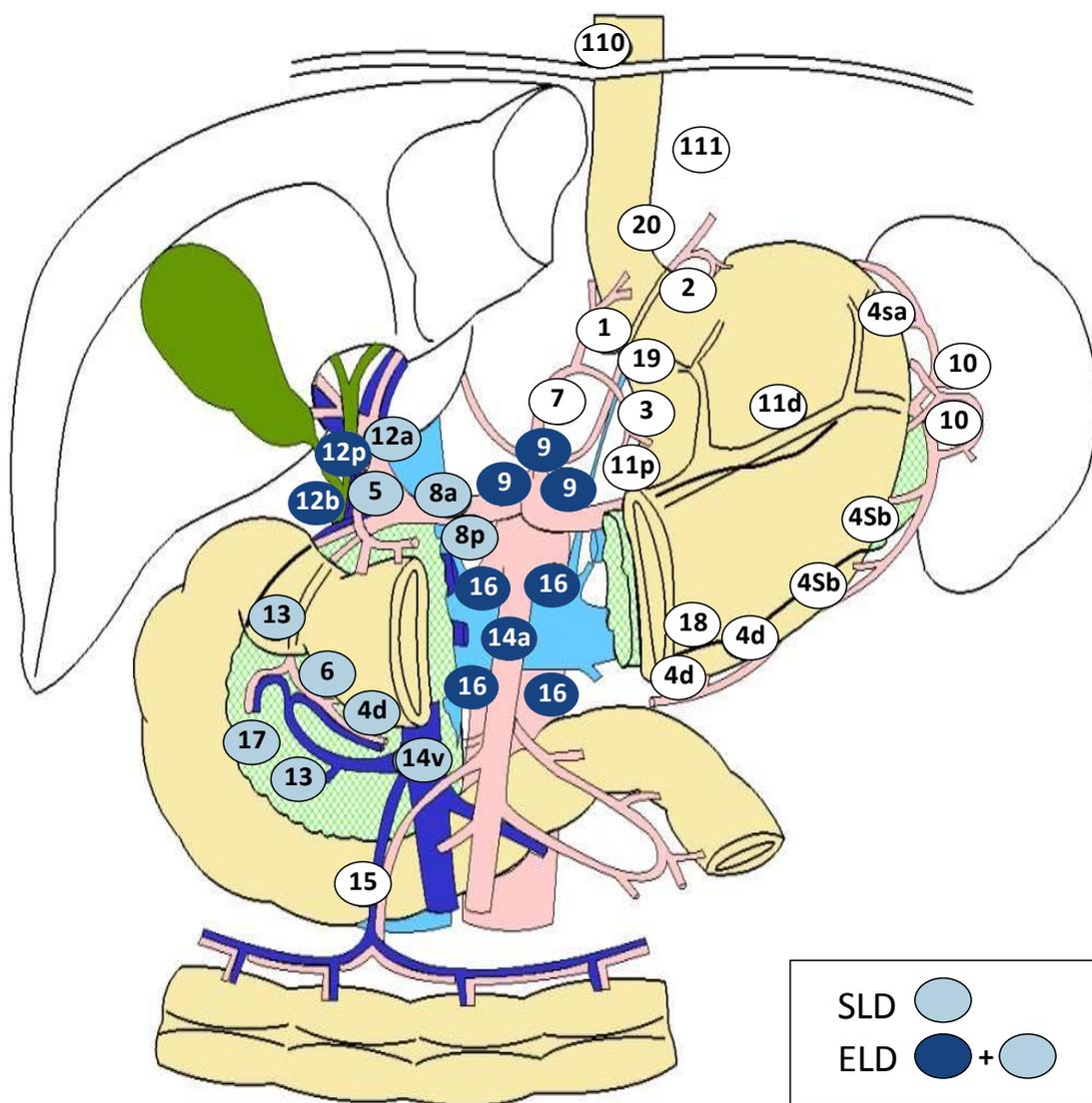
Die Operationen wurden von verschiedenen Operateuren durchgeführt. Bei 57 Patienten wurde eine Duodenopankreatektomie nach *Traverso-Longmire* durchgeführt. Bei neun Patienten wurde eine klassische Operation nach *Kausch-Whipple* durchgeführt.

#### 4.2.2 Lymphadenektomie

Bei der Standardlymphadenektomie wurden die anterioren und posterioren pankreatischen Lymphknoten, die supra- und infrapylorisch lokalisierten Lymphknoten sowie Lymphknoten

entlang der Arteria hepatica entfernt. Dies entspricht den Stationen 4, 5, 6, 8, 12a, 13, 14, 17. (Siehe Abbildung 4)

Bei der erweiterten Lymphadenektomie wurden zusätzlich die höher gelegenen Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale, weitere peripankreatische Lymphknoten, intraaortocavale Lymphknoten und Lymphknoten entlang der Arteria mesenterica superior linksseitig reseziert. Diese Lymphknoten entsprechen den Gruppen 9, 12p, 12b, 16 und 14a nach Einteilung der *Japanese pancreas society* (Siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Ausmaß Lymphadenektomie, Nomenklatur nach Japanese cancer society

### 4.3 Standardisierte Patientenbefragung

Die Patienten wurden präoperativ mittels des standardisierten EORTC-QLQ C-30 und des Erweiterungsmoduls QLQ Pan 2.6 hinsichtlich ihrer Gesundheit und Lebensqualität befragt. Derselbe Fragebogen wurde dann nach neun Monaten noch einmal ausgefüllt, um dadurch ein Verlaufsmonitoring realisieren zu können.

Der verwendete Fragebogen, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire QLQ C-30, wird seit 1993 [1] in klinischen Studien zur standardisierten und validen Datengewinnung eingesetzt. Verwendet wurde die aktuellste Version 3.0, welche 30 Fragen umfasst, von denen bei 28 Fragen eine Beantwortung nach vier Kategorien möglich ist (überhaupt nicht- wenig- mäßig- sehr) die Fragen 29 und 30 werden an einer analogen Skala von sehr schlecht bis ausgezeichnet (1-7) beantwortet. Dieses Basismodul wurde um den Pankreas spezifischen Zusatz QLQ Pan2.6 [49] erweitert, um krankheits-spezifische Symptome besser zu erfassen. Das Erweiterungsmodul umfasst weitere 23 Fragen, von denen 15 kategorial mit überhaupt nicht bis sehr, zwei linear analog und drei Fragen mit ja/nein beantwortet werden. Die drei übrigen Fragen wurden als offene Fragen formuliert (siehe Anhang).

### 4.4 Nachsorgeschema

Äquivalent zu dem Ausfüllen der Fragebögen wurden alle Patienten nach neun Monaten postoperativ einer Nachsorgeuntersuchung unterzogen. Eine weitere Nachsorgeuntersuchung wurde nach 18 Monaten durchgeführt.

Die Patienten wurden bei diesen Nachuntersuchungen allgemein körperlich untersucht. Außerdem wurde insbesondere bei Rezidivverdacht eine Schnittbildgebung (CT, MRT oder PET-CT) durchgeführt.

### 4.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung und Verwaltung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistik Programms SPSS (SPSS 14.0/ SPSS GmbH Software München, Deutschland). Für numerische Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Signifikanzen wurden mit Hilfe des Chi Quadrat Testes nach Pearson ermittelt. Das Signifikanzniveau betrug  $p < 0,05$ .



Zur Ermittlung der Überlebenszeit wurden Sterbetafeln erstellt, da hierdurch eine optimale Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet ist. Die Grafiken wurden mit Microsoft Office Excel 2007 erstellt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Demographische Daten

Die Geschlechterverteilung über beide Gruppen zeigte einen Anteil von 56,1% Prozent männlicher Patienten, was absolut 37 von 66 Patienten entsprach. In der ELD-Gruppe waren 65,6 % männlich in der Vergleichsgruppe 47,1%. Das durchschnittliche Alter lag in einer Gruppe bei 68,4 Jahren (SLD) in der anderen Gruppe bei 65,5 (siehe nachfolgende Abbildung).

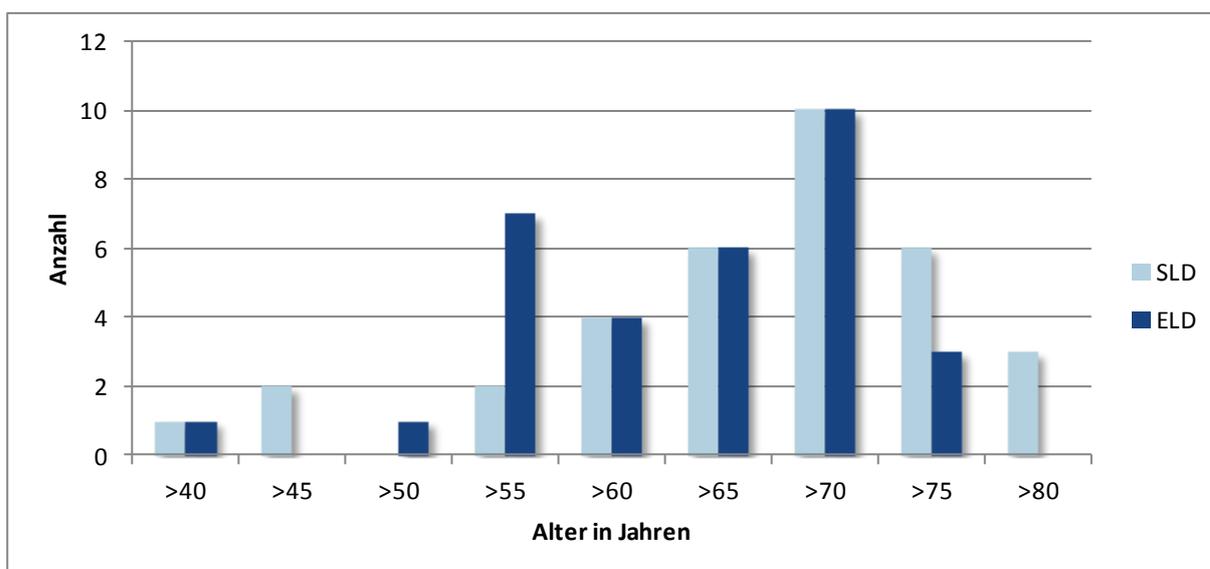


Abbildung 5: Altersverteilung zwischen den Gruppen

### 5.2 Präoperative Morbidität

Präoperativ wiesen 26 Patienten einen Diabetes auf, wobei keine unterschiedliche Verteilung in den Gruppen festzustellen war.

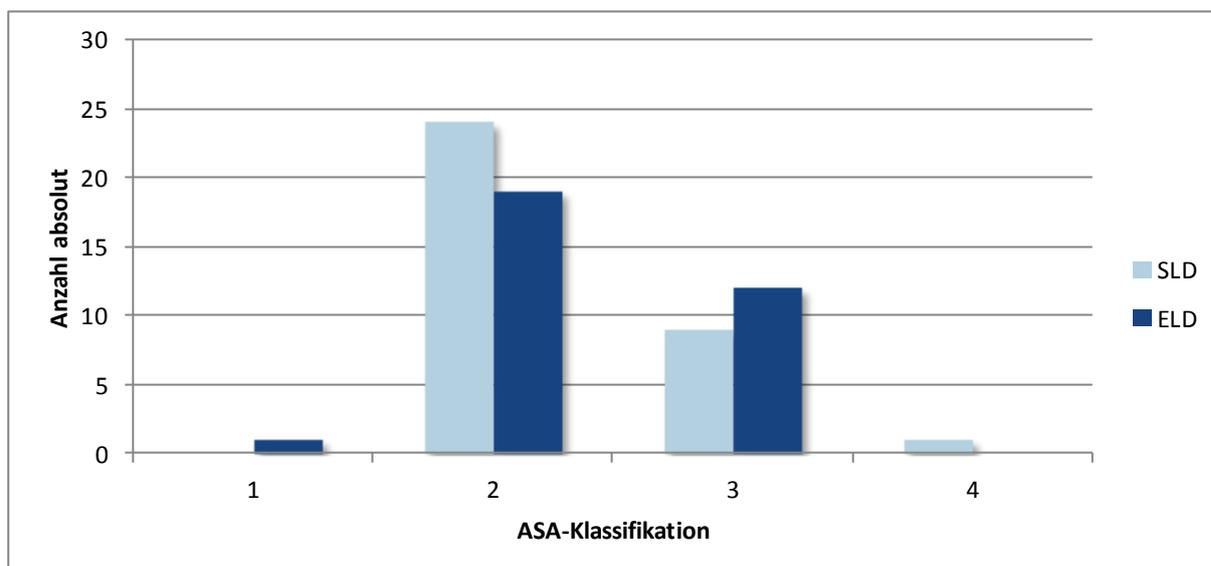
Bei 31 Patienten wurde präoperativ auf Grund eines Ikterus eine ERCP durchgeführt und ein Gallengangstent implantiert. Bei allen Patienten wurde außerdem präoperativ eine CT des Abdomens durchgeführt, einerseits zur Diagnosestellung, zum Andern zum Ausschluss einer präoperativen Lebermetastasierung.

Die Patienten wurden im Rahmen der Narkoseaufklärung alle nach der ASA-Klassifikation [55] (siehe Tabelle 6) zur Abschätzung der Komorbidität eingeteilt.

ASA-Klassifikation	
<b>ASA 1</b>	Systemisch gesunder Patient
<b>ASA 2</b>	Patient mit milder systemischer Erkrankung
<b>ASA 3</b>	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
<b>ASA 4</b>	Patient mit schwerer, lebensbedrohlicher, systemischer
<b>ASA 5</b>	Moribunder Patient, welcher ohne Operation versterben wird

**Tabelle 6:** ASA-Klassifikation in Anlehnung an Larsen et al. [34]

Der durchschnittliche ASA-Score lag bei 2,4 (SLD) bzw. 2,3 (ELD). Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Verteilung ermittelt ( $p=0,618$ ). Die genaue Verteilung ist in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6:** Einteilung der Patienten nach ASA-Klassifikation

## 5.3 Perioperative Daten

### 5.3.1 OP-Dauer und Komplikationen

Die reine Operationszeit (Schnitt-Naht-Zeit) betrug im Mittel 219 (147-326) Minuten bei ELD und 206 (112-279) Minuten bei SLD. Somit ist hierbei kein signifikanter Unterschied zu erkennen ( $p=0,234$ ).

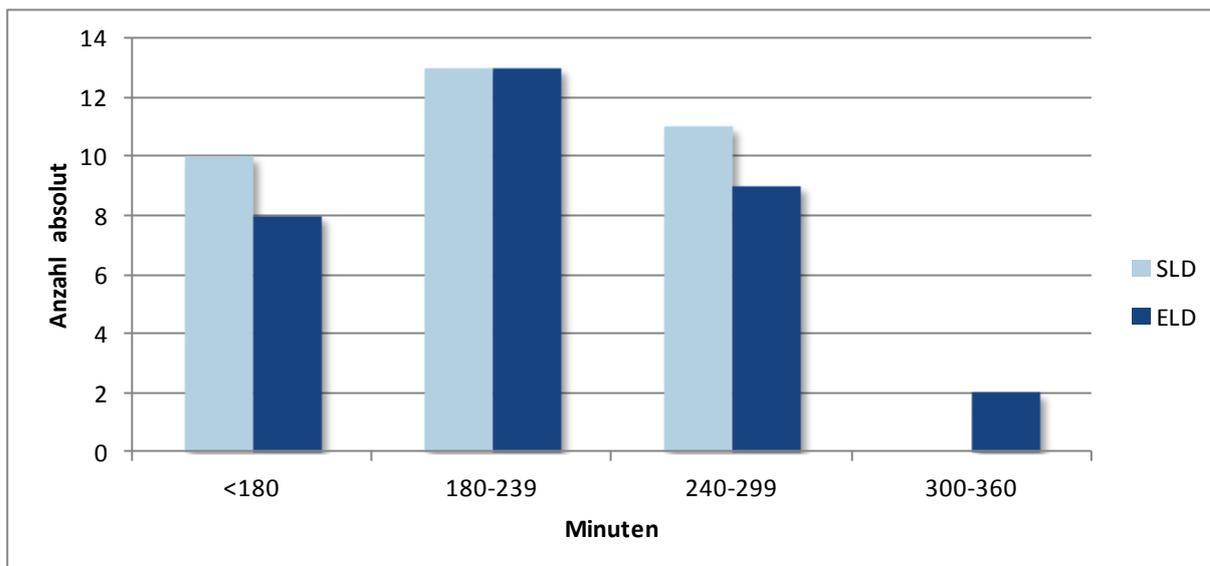


Abbildung 7: Operationszeit, Verteilung zwischen den Gruppen

Bei vier Patienten (11,8%) der SLD-Gruppe wurde eine Pfortaderresektion notwendig, bei zwei zusätzlich dazu eine arterielle Rekonstruktion. In der ELD-Gruppe wurde bei sechs Patienten (18,8%) die Pfortader aufgrund einer Tumordinfiltration reseziert. Bei einem erfolgte eine arterielle Rekonstruktion.

### 5.3.2 Transfusionsbedarf

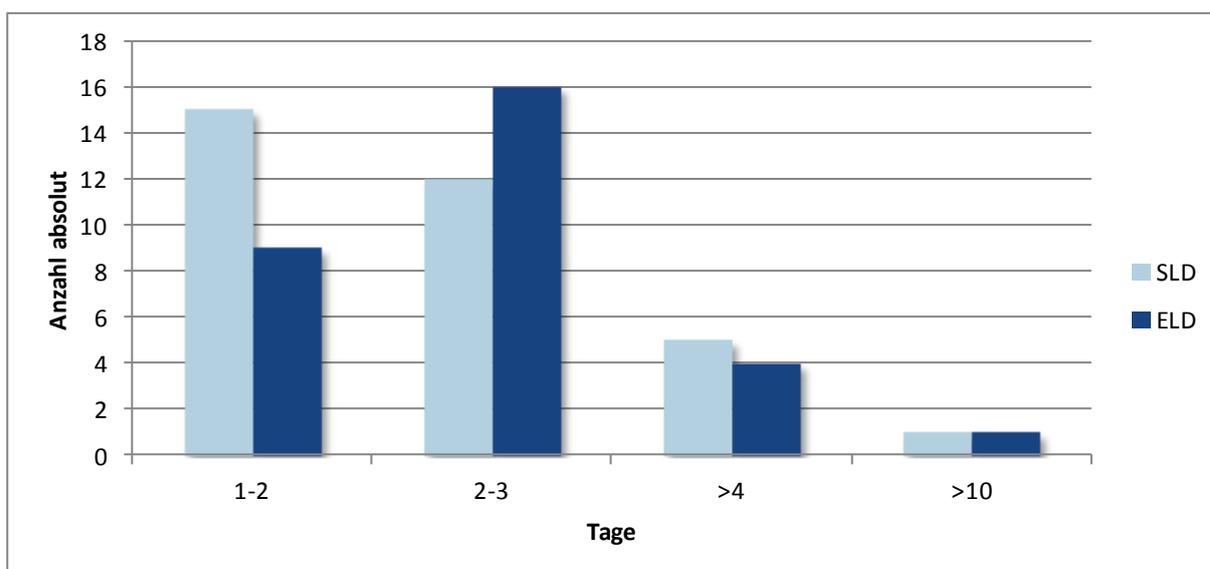
Insgesamt wurden neun Patienten intraoperativ Blutprodukte transfundiert. Sieben Patienten der SLD-Gruppe wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert, einem Patienten wurde zusätzlich Frischplasma transfundiert. In der ELD-Gruppe wurde nur bei zwei Patienten eine intraoperative Erythrozytentransfusion notwendig.

Über den gesamten Aufenthalt zeigt sich kein Unterschied im Transfusionsbedarf der beiden Gruppen. In der Gruppe der ELD erhielten zwölf Patienten Erythrozytenkonzentrate, fünf dieser Patienten erhielten zusätzlich Thrombozyten- und/oder Plasmakonzentrate. In der SLD-

Gruppe wurde ebenfalls bei zwölf Patienten eine Transfusion notwendig, sie erhielten alle Erythrozyten und vier von Ihnen zusätzlich Thrombozyten-/Plasmakonzentrate.

### 5.3.3 Aufenthaltsdauer Intensivstation und Beatmungstage

Postoperativ wurden alle Patienten auf der interdisziplinären Intensivstation behandelt. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer lag bei 3,9 (SLD) Tagen bzw. 4,1 (ELD) Tagen. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation

In beiden Gruppen konnten mehr als 90% der Patienten noch am Operationstag extubiert werden. In der SLD-Gruppe wurde eine Patientin noch einen Tag postoperativ beatmet. In der ELD-Gruppe wurde ein Patient langzeitbeatmet und musste tracheotomiert werden. Bei ihm lag die Beatmungsdauer bei 45 Tagen.

## 5.4 Postoperative Komplikationen und Krankenhausverweildauer

### 5.4.1 Pankreasfistel

Eine der häufigen Komplikationen nach Duodenopankreatektomie stellt die postoperative Pankreasfistel dar. Ihre Häufigkeit wird in der Literatur mit >20% angegeben [50]. Eine häufig verwendete Einteilung ist die Einteilung nach *Bassi et al.* [2] (siehe Tabelle 7).

Schweregrad	A	B	C
Allgemeinbefinden	gut	häufig gut	schlecht
Spezifische Therapie	-	±	+
Drainagesekretion (>3 Wochen)	-	meistens	+
Ultraschall/CT (wenn durchgeführt)	-	±	+
Tod im Zusammenhang mit POPF	-	-	möglich
Reoperation	-	-	+
Infektzeichen	-	+	+
Sepsis	-	-	+
Stationäre Wiederaufnahme	-	±	±

**Tabelle 7:** Einteilung der postoperativen Pankreasfistel nach Bassi et al. [2]

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Häufigkeit von 20,6%, wobei sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte. In der SLD-Gruppe hatten sieben Patienten eine POPF, in der ELD-Gruppe waren sechs Patienten betroffen (siehe Abbildung 9). Bei allen Patienten mit Fistel der Pankreas zeigte sich eine Erhöhung der Lipase auf mehr als 1.000 U/l. Am fünften postoperativen Tag lag der Wert gemittelt bei 11.348 U/l, wobei sich hier auch kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte (11.145 (211-21.056) U/l (SLD) vs. 11.552 (945-32.035) U/l (ELD)). Die Amylase lag bei allen Patienten am 5. postoperativen Tag bei Werten über 1.000 U/l, einzig eine Patientin zeigte einen Wert von 69 U/l, bei einer Lipase > 1.000 U/l. Der Mittelwert der Amylase lag bei 8.507 U/l (69-41.931 U/l; SLD) bzw. 11.553 U/l (1005-32.038 U/l; ELD).

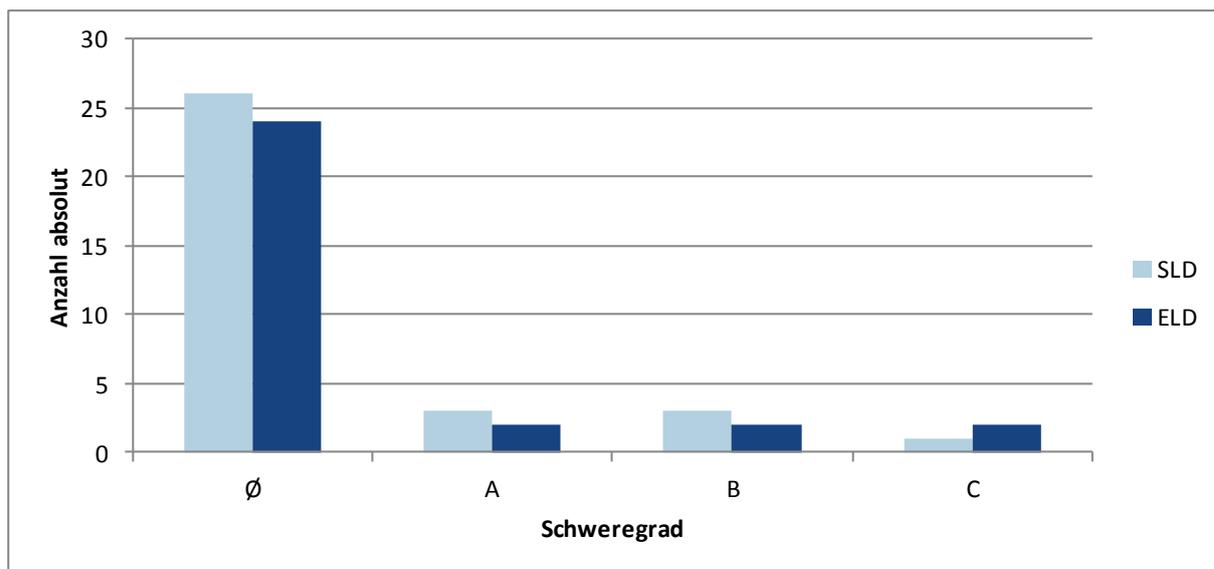
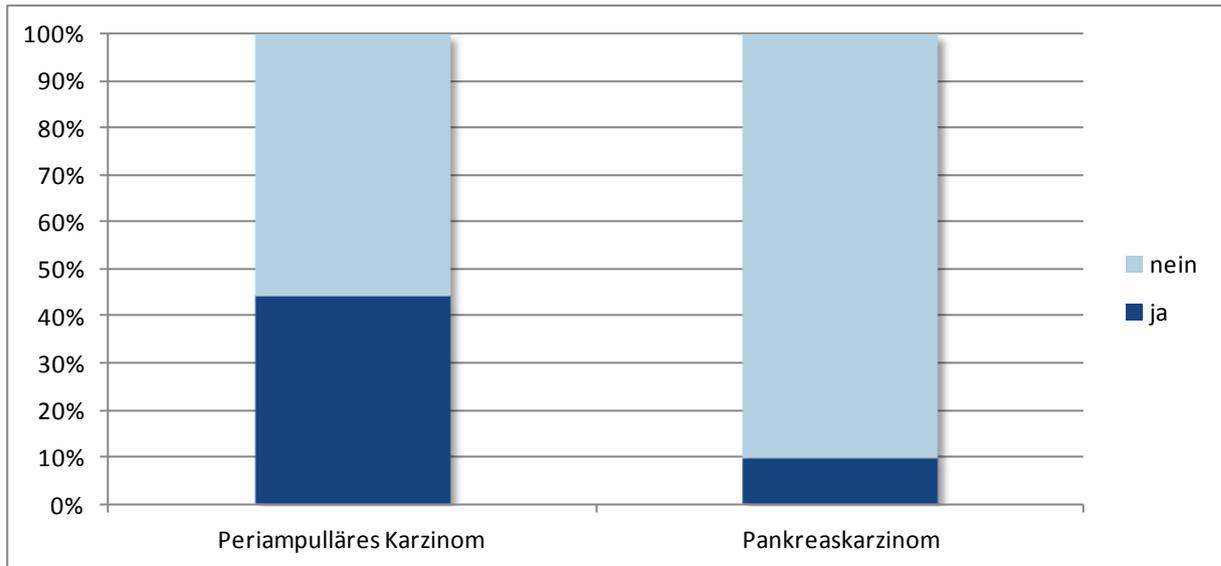


Abbildung 9: Anzahl postoperativer Pankreasfisteln

#### 5.4.2 Pankreasfistel nach histologisch periampullärem Karzinom

Bei dem Vergleich der Patienten mit periampullären Karzinomen zu den Patienten mit Pankreaskarzinomen, unabhängig von der Radikalität der Lymphknotendissektion, zeigte sich der einzige signifikante Unterschied zwischen den beiden Tumorentitäten.

Bei den Patienten mit histologischem Pankreaskopfkarzinom entwickelten 10,41% eine POPF, wohingegen 44,44% der Patienten mit Gallenganskarzinom eine POPF zeigten;  $p=0,002$  (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Verteilung POPF Periampulläre Karzinome/Pankreaskarzinome

### 5.4.3 Magenentleerungsstörung

Eine weitere, häufig auftretende Komplikation nach der Durchführung einer Duodenopankreatektomie ist die Magenentleerungsstörung.

Nach dem DGE-Score der *International Study Group of Pancreatic surgery* kann die Diagnose einer vorliegenden Störung von der Dauer des Bedarfs einer Magensonde abhängig gemacht werden. Des Weiteren können eine notwendige Reinsertion der Sonde und ein verzögerter Kostaufbau zur Diagnosestellung herangezogen werden [58]. Die genaue Einteilung der Schweregrade ist Tabelle 8 zu entnehmen.

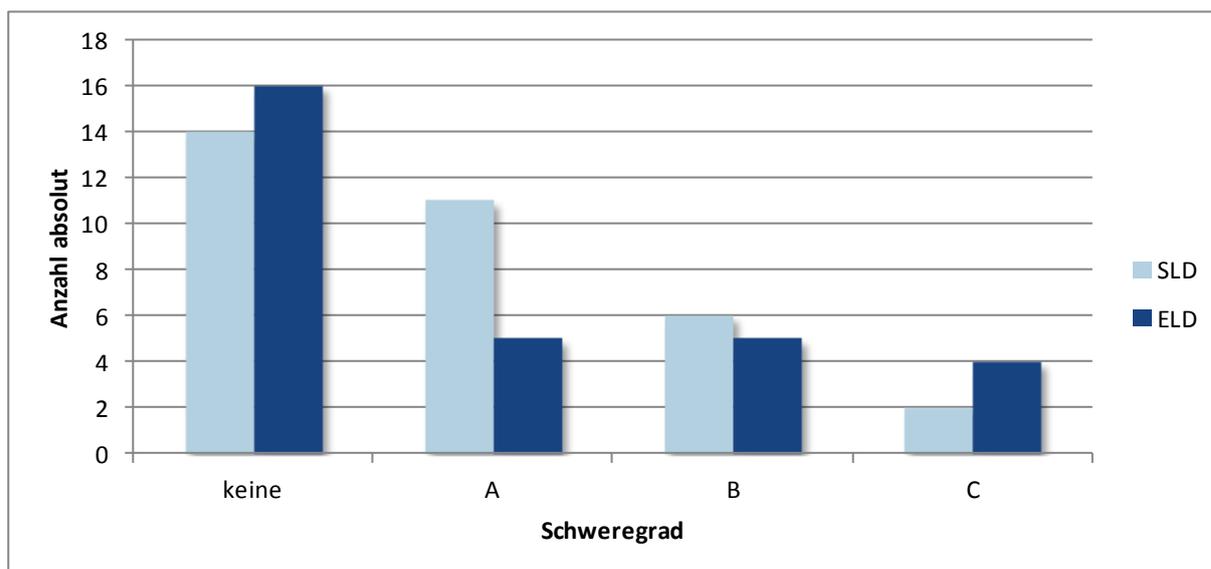
Schweregrad	Magensonde benötigt	Feste Nahrung wird nicht toleriert	Übelkeit/ Erbrechen	Gebrauch von Prokinetika
A	4-7 Tage	7 POD	±	±
B	8-14 Tage	14 POD	+	+
C	> 14 Tage	21 POD	+	+

**Tabelle 8:** Magenentleerungsstörung, Einteilung nach Schweregrad nach Wente et al. [61]

In der vorliegenden Studie wurde die Diagnose einer verzögerten Magenentleerung anhand der Liegedauer der nasogastralen Sonde diagnostiziert. Durchschnittlich benötigten die Patienten

nach SLD 6,1 ( $\pm$  7,3) Tage eine Magensonde, die Patienten nach ELD für 9,6 ( $\pm$ 16,7) Tage. Hierbei zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,296$ )

In der SLD-Gruppe hatten 18 Patienten (57,58%) nach Definition eine Magenentleerungsstörung, wobei nur zwei Patienten (6,07%) die Magensonde länger als 14 Tage benötigten. In der ELD-Gruppe wiesen 14 Patienten (46,67%) eine verzögerte Magenentleerung auf, wobei hiervon bei vier Patienten (13,33%) die Sonde länger als 14 Tage einlag. Die Verteilung nach Schweregrad ist in Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11:** Häufigkeit Magenentleerungsstörung, Verteilung SLD/ELD

#### **5.4.4 Krankenhausmortalität**

In beiden Gruppen kam es zu Todesfällen während des Krankenhausaufenthaltes. Ein Patient der SLD-Gruppe verstarb am 26. postoperativen Tag nach langer Beatmungsdauer bei Multiorganversagen und konsekutiver akuter respiratorischer Insuffizienz.

In der ELD-Gruppe verstarben zwei Patienten. Ein Patient verstarb am Operationstag an einem akuten Myokardinfarkt, ein zweiter Patient verstarb am dritten Tag postoperativ an Leberversagen und Blutungen bei Pfortaderthrombose.

Das entspricht einer Mortalität von 2,94% (SLD) bzw. 6,25% (ELD),  $p=0,519$ .

Alle Todesfälle während des stationären Aufenthaltes ereigneten sich in der Gruppe der Patienten mit histologisch klassifiziertem Pankreaskarzinom ( $p=0,278$ ).

#### 5.4.5 Re-Operationen und schwere allgemeine Komplikationen

Bei sechs von 66 Patienten wurde eine Re-Operation notwendig, davon erhielten fünf Patienten eine ELD, einer der Patienten eine SLD. Das entspricht einer Re-Operationsrate von 2,9% (SLD) bzw. 15,6% (ELD);  $p=0,073$  (siehe Abbildung 12).

Der Eingriff in der SLD-Gruppe wurde aufgrund einer Arrosionsblutung notwendig.

Die Gründe für die Eingriffe in der ELD-Gruppe waren die Drainage eines Leberabszesses, eine Relaparotomie aufgrund auffälliger Drainagesekrete mit Übernähung der Hepatikojejunostomie, ein sekundärer Bauchdeckenverschluss und bei einem Patienten zeigte sich eine postoperative Blutung. Bei einem weiteren Patienten trat eine Darmischämie auf, wobei auf Grund des Gefäßstatus eine Restpankreatektomie notwendig wurde.

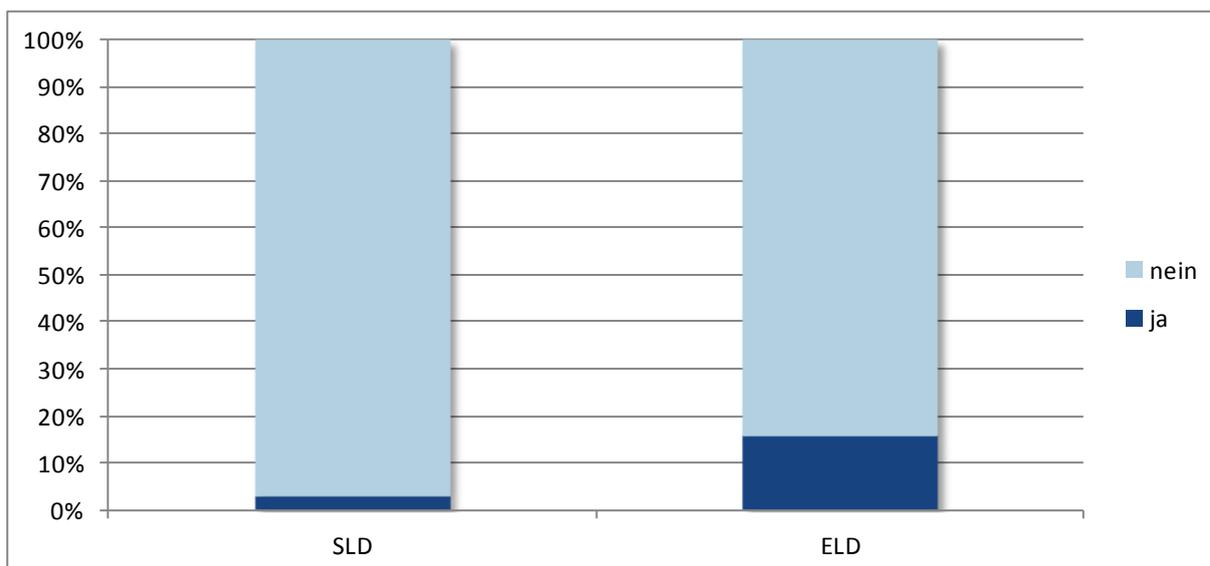


Abbildung 12: Reoperationen, Verteilung zwischen den Gruppen

Als weitere postoperative Komplikationen zeigten sich in der SLD-Gruppe eine konservativ beherrschbare Nachblutung, bei einem Patienten ein schwer einstellbarer Diabetes sowie ein postoperativer Ikterus, welcher unter konservativen Maßnahmen sistierte. Einer der Patienten verstarb im Multiorganversagen.

In der ELD-Gruppe zeigten sich als schwere postoperative Komplikationen, welche keiner Re-Operation bedurften, Cholangitiden, schwer einstellbarer Diabetes, Pankreatitis,

Pfortaderthrombosen sowie ein letaler Myokardinfarkt. Ein Patient verstarb im Multiorganversagen nach Pfortaderthrombose.

Eine genaue Aufstellung der postoperativen Komplikationen ist Tabelle 9 zu entnehmen.

Postoperative Komplikationen	SLD	ELD	Signifikanz p
Re-Operation	1	5	0,073
Anastomoseninsuffizienz	0	0	-
Blutung	2	1	0,591
Cholangitis	0	2	0,139
Diabetes	1	4	0,142
Ikterus	1	0	0,328
Leberabszess	0	1	0,299
Multiorganversagen	1	1	0,965
Pankreatitis	0	1	0,299
Pfortaderthrombose	0	3	0,068

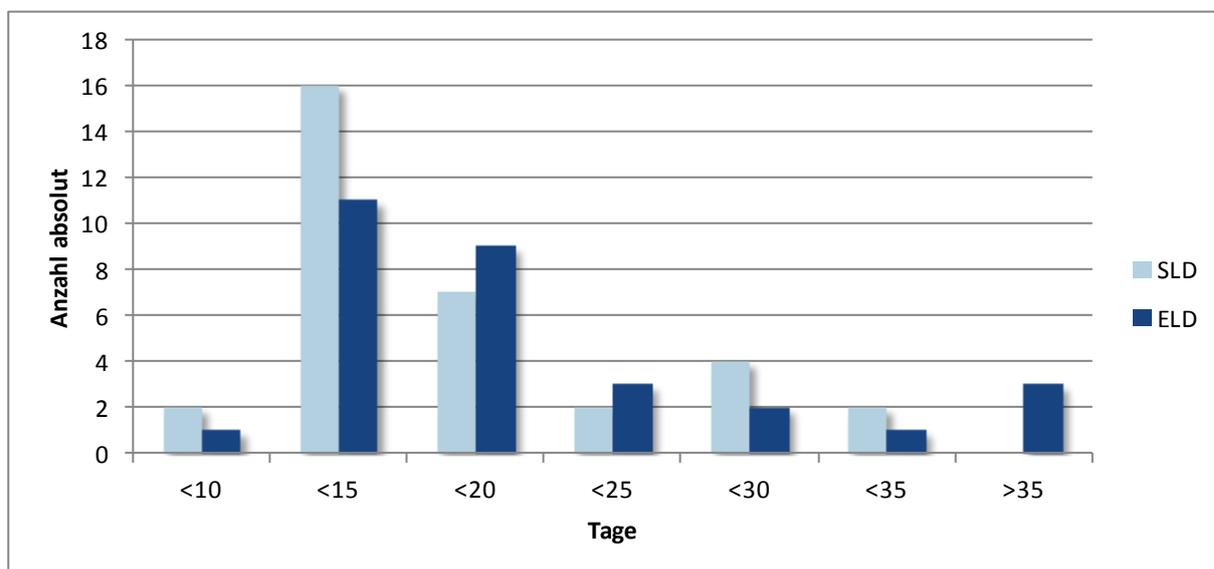
**Tabelle 9:** Schwere erkrankungsassoziierte Komplikationen

Alle Re-Operationen wurden an Patienten mit einem histologischen Pankreaskopfkarzinom notwendig, bei den Patienten mit Gallengangkarzinom zeigten drei Patienten schwere Komplikationen. Ein Patient entwickelte einen Ikterus, ein weiterer zeigte postoperativ einen schwer einstellbaren Diabetes und bei einem Patienten trat eine konservativ beherrschbare Nachblutung auf.

#### **5.4.6 Krankenhausverweildauer**

Im Median zeigt sich in der SLD-Gruppe eine postoperative Krankenhausverweildauer von 14 Tagen, in der ELD-Gruppe von 15,5 Tagen. Es zeigte sich bei einer genaueren Aufgliederung (siehe Abbildung 13), dass nur in der Gruppe der ELD Patienten länger als 35 Tage im Kran-

kenhaus behandelt werden mussten. Bei den drei betroffenen Patienten war ein Aufenthalt von 71, 76 bzw. 80 Tagen notwendig.



**Abbildung 13:** Postoperativer Aufenthalt, Verteilung zwischen den Gruppen

## 5.5 Tumorstadien und Histologie

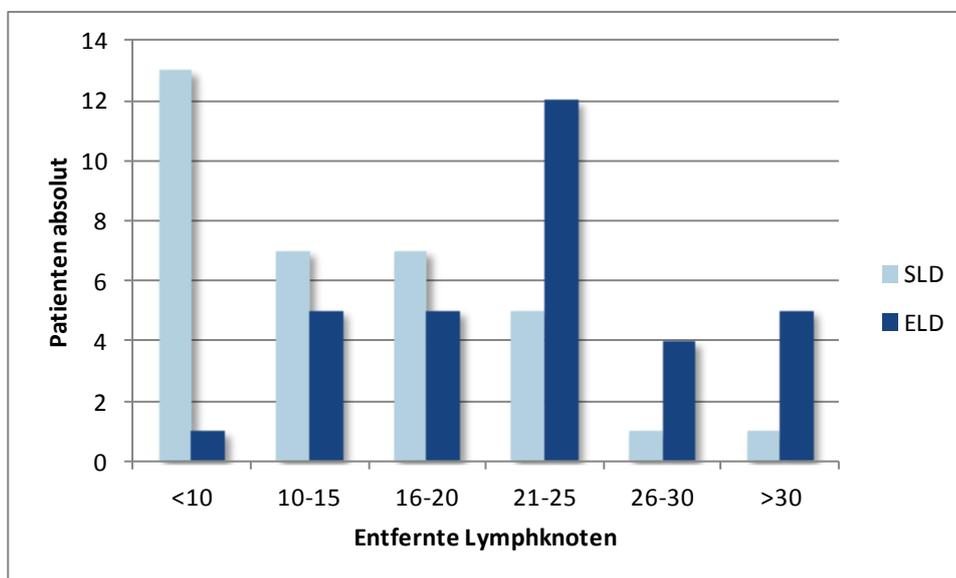
Es wurde bei 18 Patienten (SLD n=12; ELD n=6) ein distales Gallengangkarzinom oder ein Karzinom der Papilla Vateri ermittelt. Weitere 48 (SLD n=22; ELD n=26) Patienten wiesen einen Tumor mit Ursprung im Pankreasgewebe auf. Hiervon lag bei 95,8% (n=46) ein duktales Adenokarzinom vor, bei einem Patienten (SLD) ein papillär muzinöses Karzinom und bei einem Patienten (ELD) ein Zystadenokarzinom.

Bei keinem der Patienten lag ein Tumor der Größe T1 vor, bei drei Patienten wurde ein auf die Pankreas beschränkter Tumor T2 diagnostiziert (SLD n=2; ELD n=1). Der größte Teil der Patienten wies T3 Tumoren auf. In der Gruppe der SLD 27 (79,4%) und in der Gruppe der ELD 29 (90,6%) der Patienten. Sieben Patienten wiesen einen T4 Tumor auf, wobei hiervon fünf Patienten der SLD-Gruppe und zwei Patienten der ELD-Gruppe angehörten (siehe Tabelle 10).

	SLD	ELD
<b>T1</b>	0	0
<b>T2</b>	2	1
<b>T3</b>	27	29
<b>T4</b>	5	2
<b>N0</b>	14	11
<b>N1</b>	20	21
<b>M0</b>	33	31
<b>M1</b>	1	1
<b>R0</b>	24	20
<b>R1/2</b>	10	12

**Tabelle 10:** Verteilung nach TNM-Klassifikation

Bei der Anzahl der entfernten Lymphknoten fand sich wie erwartet ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Im Mittel wurden 13,6 (3-32) Lymphknoten bei Patienten mit SLD entfernt und 25,3 (9-62) Lymphknoten bei Patienten mit ELD ( $p=0,000$ ). Die Verteilung ist in Abbildung 14 dargestellt.



**Abbildung 14:** Anzahl entfernter Lymphknoten nach Gruppen SLD/ELD

Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer N0 Situation. In der Standardresektionsgruppe wurden 14 Patienten (41,2%) als N0 klassifiziert, in der ELD-Gruppe elf Patienten (34,4%).

Bei N1 Patienten der SLD-Gruppe fanden sich im Durchschnitt 2,2 (1-11) positive Lymphknoten, bei der ELD-Gruppe 3,3 (1-20).

Bei jeweils einem Patienten jeder Gruppe wurde eine solitäre Lebermetastase entfernt, welche einen intraoperativen Zufallsbefund darstellte und einem individuellen Heilversuch entsprach.

Eine R0 Resektion war bei 44 Patienten möglich (SLD N=24; ELD n=20). Bei jeweils neun Patienten zeigten sich in der pathologischen Untersuchung die Schnittränder nicht tumorfrei R1/2. Bei einem Patienten der SLD-Gruppe und drei Patienten der ELD-Gruppe waren die Schnittränder nicht eindeutig tumorfrei und eine genaue R-Einteilung nicht möglich.

Nach Einteilung der Patienten in Tumorstadien nach UICC wiesen lediglich zwei Patienten (SLD n=1; ELD n=1) ein Stadium IB auf, bei zwei Patienten lag bei solitärer Lebermetastase ein Stadium IV vor (SLD n=1; ELD n=1). Ein Stadium III mit einem T4 Tumor hatten fünf SLD Patienten und zwei ELD Patienten. Alle übrigen Patienten hatten ein Stadium II. Ein Lymphknotenbefall (Stadium IIB) lag bei 35 Patienten (SLD n=16; ELD n=19) vor. In Stadium II A wurden 20 Patienten (SLD n=11; ELD n=9) klassifiziert (siehe Abbildung 15).

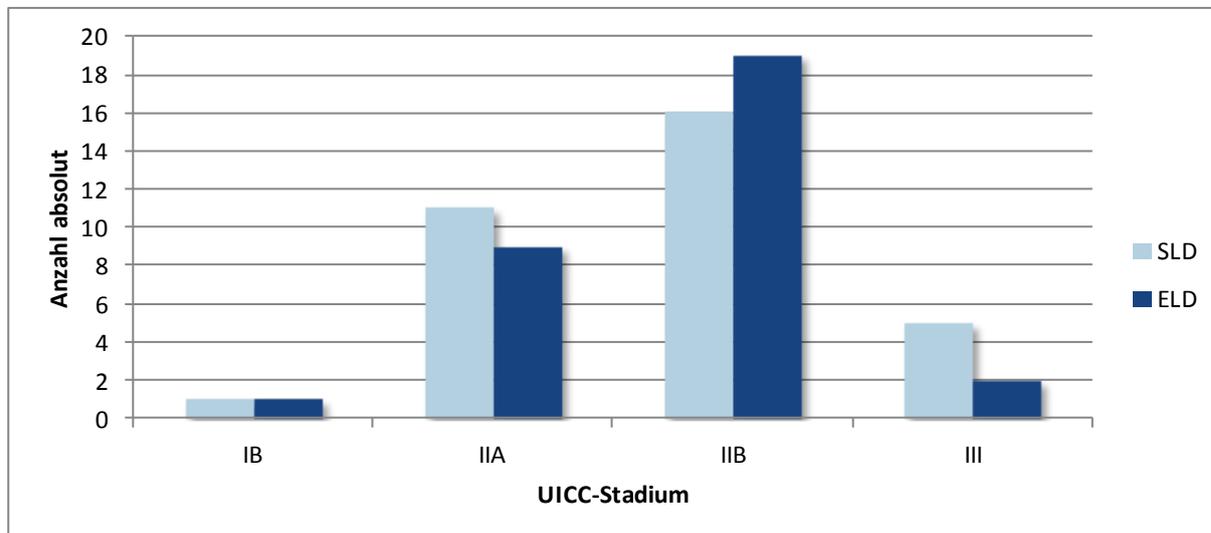


Abbildung 15: Verteilung nach UICC-Stadien

## 5.6 Nachsorge und Mortalität

Bei allen Patienten konnte in der Nachsorge nach neun Monaten ermittelt werden, ob sie in der Zwischenzeit verstorben waren. Allerdings wurde bei drei überlebenden Patienten der SLD-Gruppe und bei zwei Patienten der ELD-Gruppe keine bildgebende Diagnostik durchgeführt,

da die Patienten hiermit nicht einverstanden waren oder nicht persönlich erreicht werden konnten

Ebenso wurden bei allen Patienten die Überlebensraten nach 18 Monaten ermittelt und, wenn notwendig, eine bildgebende Diagnostik durchgeführt.

### 5.6.1 Chemotherapie

Bei der Nachsorge wurden die Patienten nach einer durchgeführten Chemotherapie befragt. Bei neun (SLD n= 4; ELD n=5) Patienten konnten keine Daten mehr ermittelt werden. In der Gruppe der Standardlymphadenektomie erhielten elf Patienten eine adjuvante Chemotherapie, in der ELD-Gruppe 16 Patienten. Daten über die verwendeten Chemotherapeutika wurden nicht ermittelt.

Von den Patienten die eine Chemotherapie erhielten lebten nach neun Monaten noch 96,3% (n=27) Patienten. Allerdings konnte bei den Verstorbenen Patienten in acht (SLD n=4; ELD n=4) Fällen nicht ermittelt werden ob eine Chemotherapie durchgeführt wurde (siehe Abbildung 16).

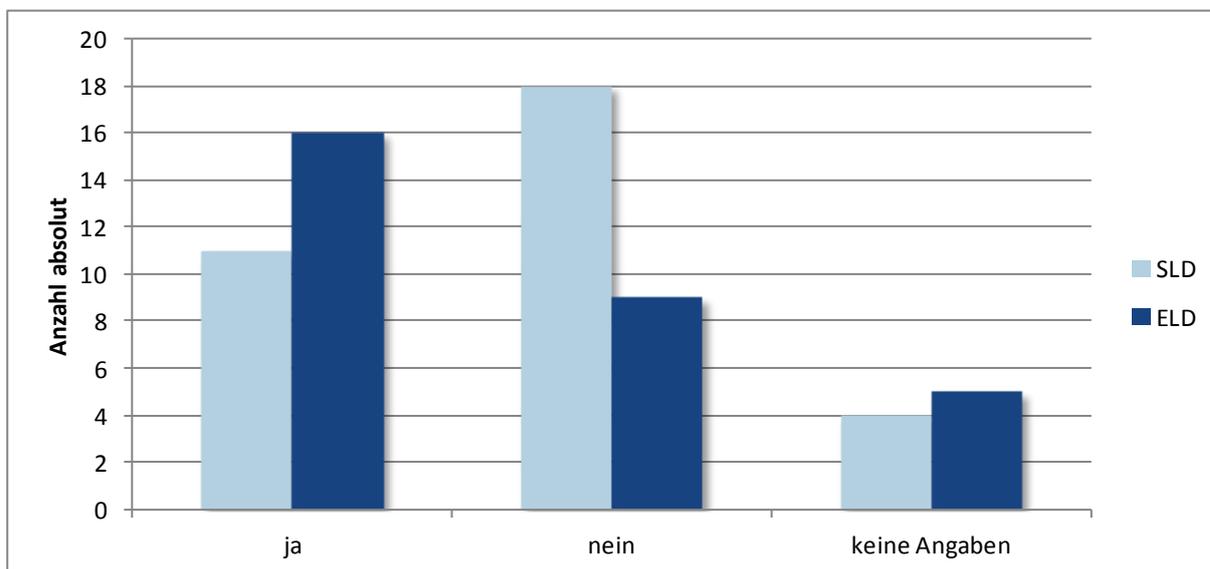


Abbildung 16: Adjuvante Chemotherapie

### 5.6.2 Rezidivrate nach neun Monaten

Die Rezidive wurden alle mittels Schnittbildgebung diagnostiziert. Bei 39 Patienten wurde ein CT, bei elf Patienten ein MRT und bei einem Patienten ein PET-CT durchgeführt. Die Diag-

nose eines Rezidivs erfolgte im Mittel 7,79 (3,77-13,01) Monate nach SLD und 8,19 (1,18-13,02) Monaten nach ELD. Jeweils sieben Patienten verstarben vor Ablauf von neun Monaten ohne dass eine Rezidivdiagnostik durchgeführt wurde. Bei drei Patienten der SLD und zwei Patienten der ELD-Gruppe wurde, auf Wunsch des Patienten bzw. nicht Erreichbarkeit des Patienten, keine Rezidivdiagnostik durchgeführt.

In der Gruppe der SLD hatten sechs Patienten ein Lokalrezidiv, davon drei Patienten zusätzlich Fernmetastasen, welche in der Leber (n=2) und als Peritonealkarzinose (n=1) diagnostiziert wurden. Drei Patienten zeigten zwar kein Lokalrezidiv aber Fernmetastasen, welche ausschließlich in der Leber lokalisiert waren.

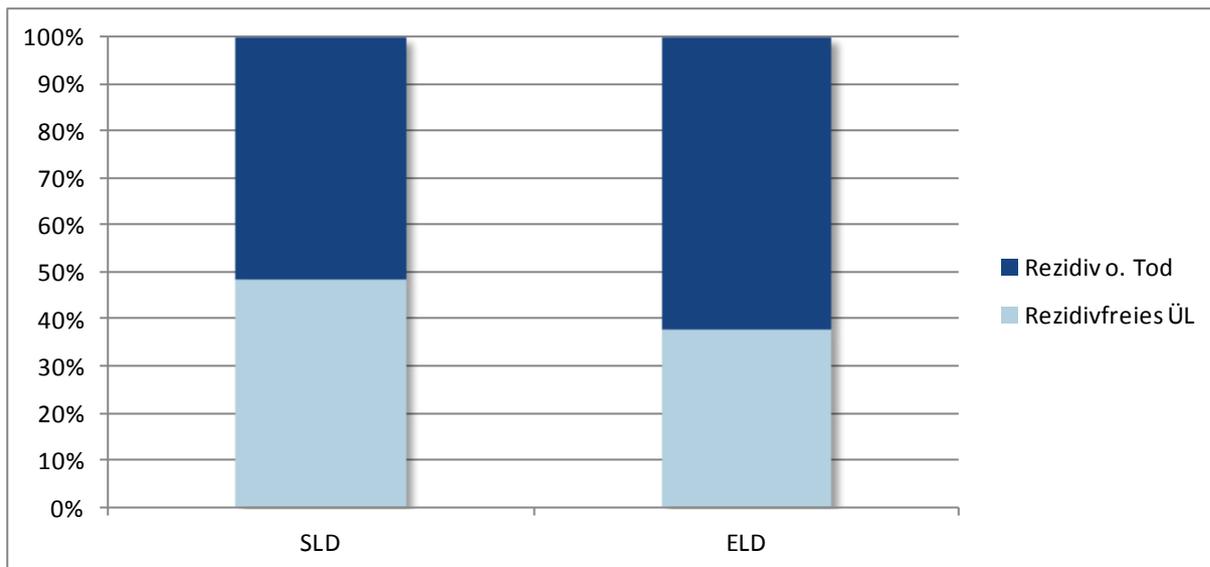
In der Gruppe der ELD hatten sieben Patienten ein Lokalrezidiv, vier davon zusätzlich Fernmetastasen, bei allen zeigten sich Metastasen der Leber, einer zeigte außerdem Lungenmetastasen. Fernmetastasen ohne Lokalrezidiv konnten bei fünf Patienten nachgewiesen werden, diese waren bei vier Patienten in der Leber und bei einem Patienten peritoneal lokalisiert (siehe Tabelle 11).

	SLD (n=31)	ELD (n=30)	Gesamt (n=61)
<b>Lokalrezidiv</b>	3 (9,7%)	3 (10%)	6 (9,8%)
<b>Fernmetastasen</b>	3 (9,7%)	5 (16,7%)	8 (13,1%)
<b>Lokalrezidiv + Fernmetastasen</b>	3 (9,7%)	4 (13,3%)	7 (11,5%)
<b>Gesamt</b>	9 (29,0%)	12 (40,0%)	21 (34,4%)

**Tabelle 11:** Rezidivrate nach neun Monaten

### 5.6.3 Rezidivfreies Überleben nach neun Monaten

Ein rezidivfreies Überleben konnte bei 15 (48,4 %) von 31 Patienten der SLD und elf (36,6%) von 30 Patienten der ELD-Gruppe festgestellt werden. Nicht mit einfließen konnten die Überlebenden Patienten, welche keine bildgebende Diagnostik erhielten (siehe Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Rezidivfreies Überleben nach neun Monaten

#### 5.6.4 Rezidivrate nach 18 Monaten

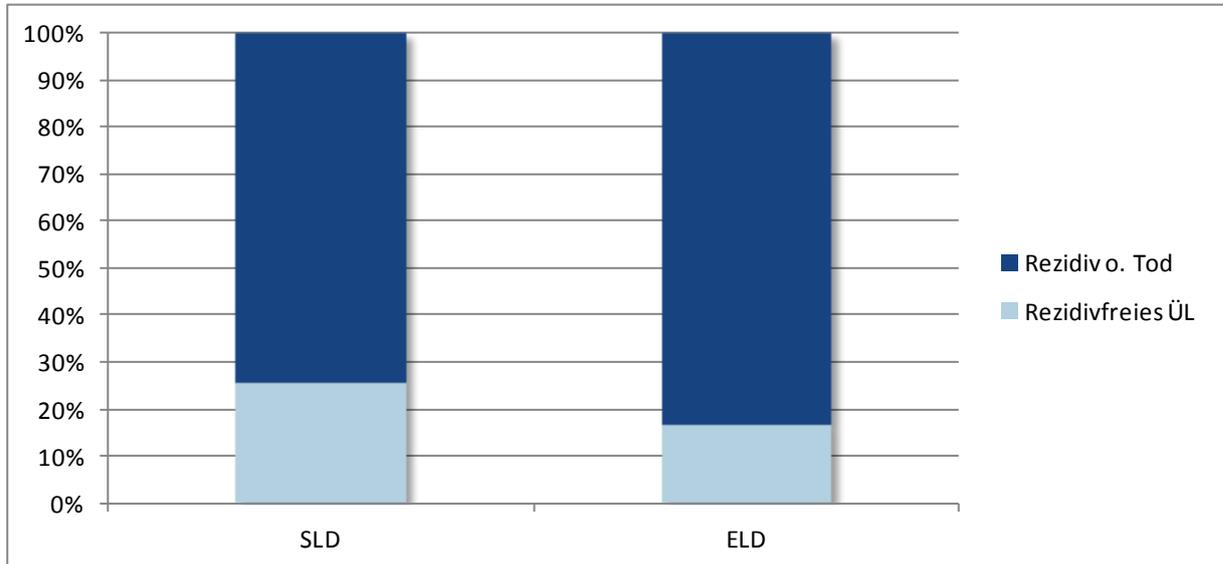
Bei der Betrachtung der Gruppen zeigte sich bei den überlebenden Patienten, die nach 18 Monaten untersucht wurden, bei sechs Patienten der SLD-Gruppe neu aufgetretene Rezidive, davon vier Lokalrezidive, drei davon mit zusätzlichen Fernmetastasen. Zwei Patienten der Gruppe zeigten neu aufgetretene Lebermetastasen.

In der ELD-Gruppe wurden bei drei Patienten neu aufgetretene Rezidive diagnostiziert. Bei einem in Form eines Lokalrezidivs mit Lebermetastasen, bei einem Patienten wurden Knochenmetastasen und bei einem weiteren Lebermetastasen und eine Peritonealkarzinose festgestellt (siehe Tabelle 12).

	SLD (n=31)	ELD (n=30)	Gesamt (n=61)
<b>Lokalrezidiv</b>	4 (12,9%)	3 (10,0%)	7 (11,5%)
<b>Fernmetastasen</b>	5 (16,1%)	7 (23,3%)	12 (19,7%)
<b>Lokalrezidiv + Fernmetastasen</b>	6 (19,4%)	5 (16,7%)	11 (18,0%)
<b>Gesamt</b>	15 (48,4%)	15 (50,0%)	30 (49,2%)

**Tabelle 12:** Rezidivrate nach 18 Monaten

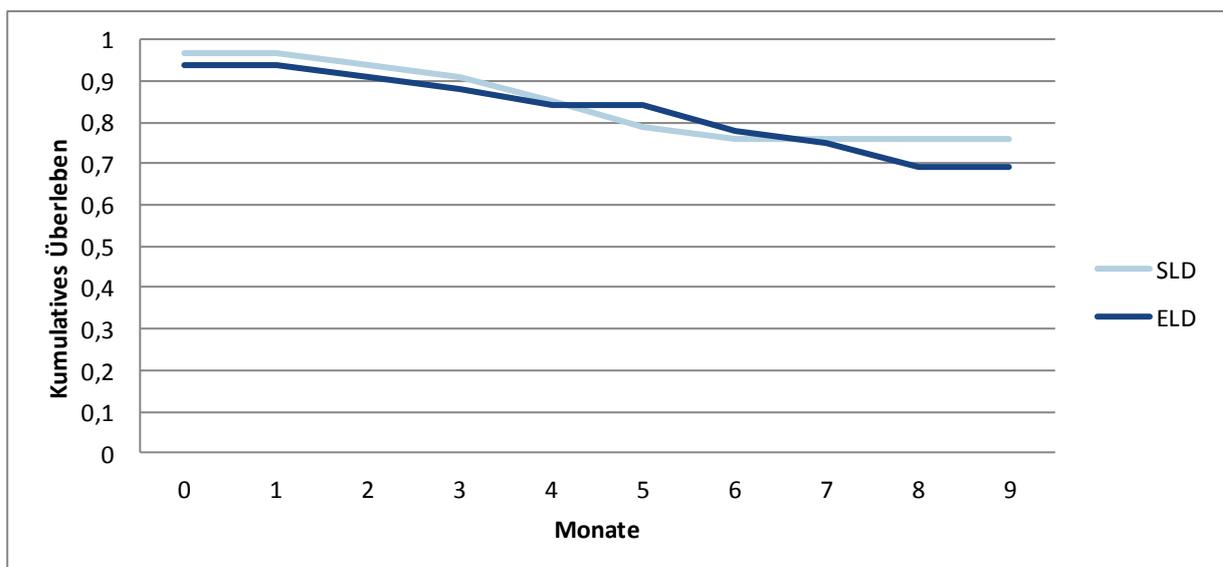
Ein rezidivfreies Überleben konnte bei acht Patienten (25,8%) der SLD-Gruppe und fünf Patienten (16,7 %) der ELD-Gruppe erreicht werden (siehe Abbildung 18).



**Abbildung 18:** Rezidivfreies Überleben nach 18 Monaten

### 5.6.5 Mortalität nach neun Monaten

Von 34 Patienten der SLD-Gruppe lebten nach neun Monaten noch 76,4% respektive 26 Patienten, in der ELD Gruppe lebten noch 68,8% respektive 22 Patienten. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In Abbildung 19 ist das kumulative Überleben dargestellt.



**Abbildung 19:** Kumulatives Überleben nach neun Monaten, SLD vs. ELD

Bei einem Vergleich der Patienten welche histologisch ein Pankreaskopfkarzinom und denen welche ein periampulläres Karzinom aufwiesen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,573$ ). In der Pankreasgruppe lebten noch 70,8% (34 von 48 Patienten) in der Gallengang-/Ampulla vateri Gruppe 77,7% (14 von 18 Patienten). Das kumulative Überleben ist in Abbildung 20 dargestellt.

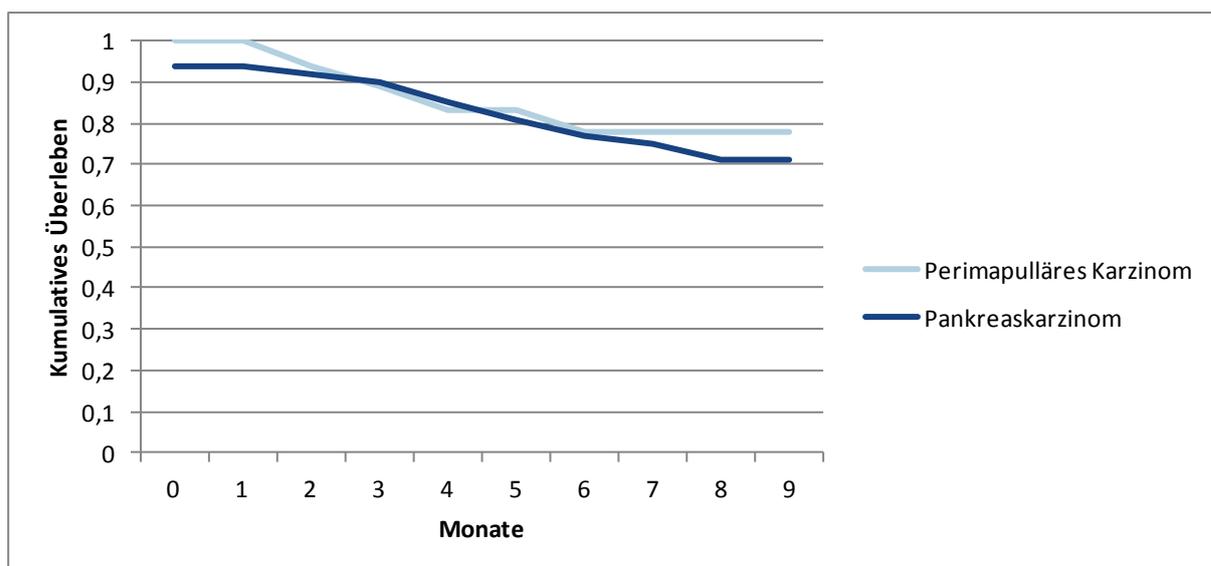
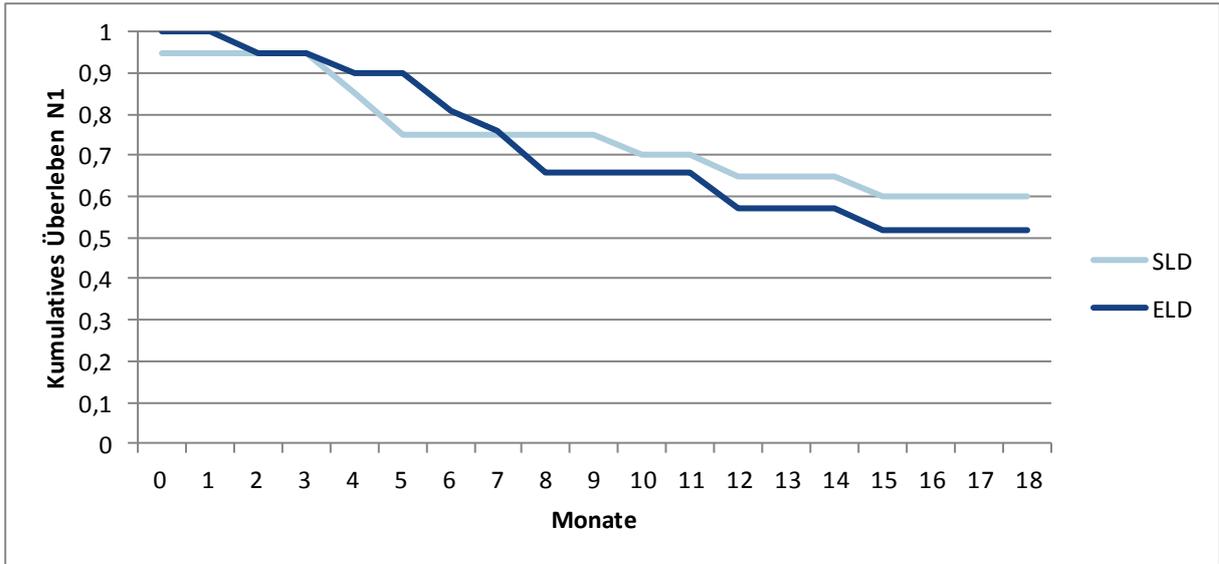


Abbildung 20: Kumulatives Überleben nach Tumorentität

### 5.6.6 Kumulatives Überleben bei N1 Situation

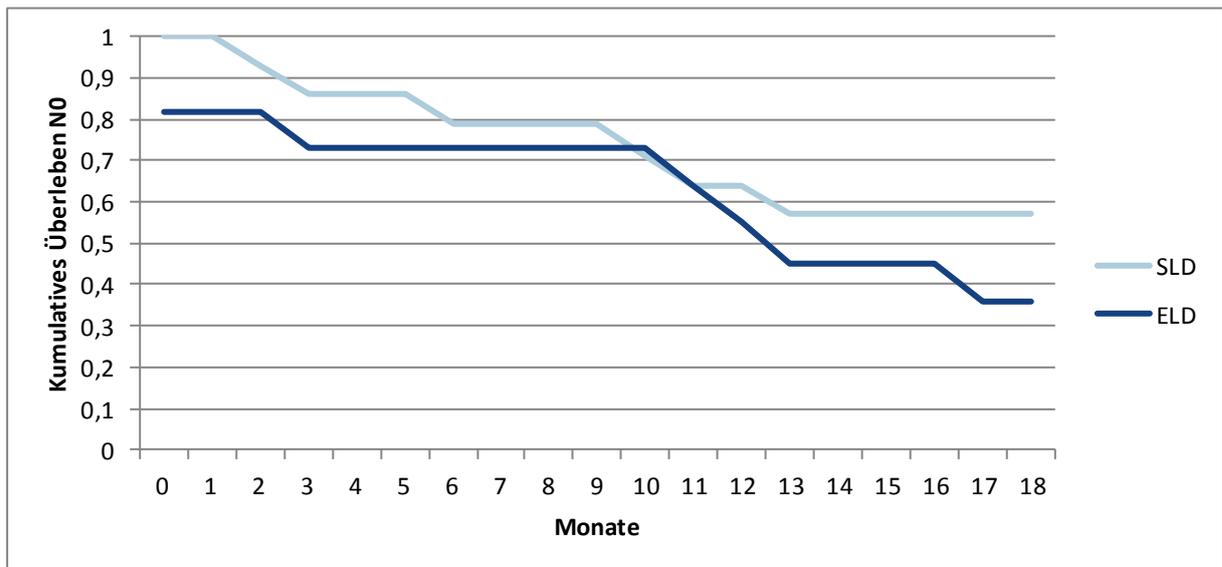
Von insgesamt 20 Patienten der SLD Gruppe und 21 Patienten der ELD Gruppe, bei denen histologisch eine N1-Situation vorlag, lebten nach neun Monaten noch 75% ( $n=15$ ) der SLD-Gruppe und 66,7% ( $n=14$ ) der ELD-Gruppe. Nach 18 Monaten lebten noch 60% (SLD) bzw. 52,4% (ELD; siehe Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Kumulatives Überleben nach N1-Situation

Bei den Patienten, bei welchen eine N0 Situation vorlag, lag das Überleben nach neun Monaten bei 78,6% (n=11) in der SLD und 72,7% (n=8) in der ELD-Gruppe. Nach 18 Monaten lebten noch 57,1% nach SLD und 36,4% nach ELD und N0 Situation (siehe Abbildung 22).

Bei den Patienten, welche eine Resektion der Pfortader erhielten, lebten in der Gruppe der SLD noch 25% (n=4) und in der Gruppe der ELD 33,3% (n=6).



**Abbildung 22:** Kumulatives Überleben nach N0-Situation

### 5.6.7 Überleben nach M1 Resektion

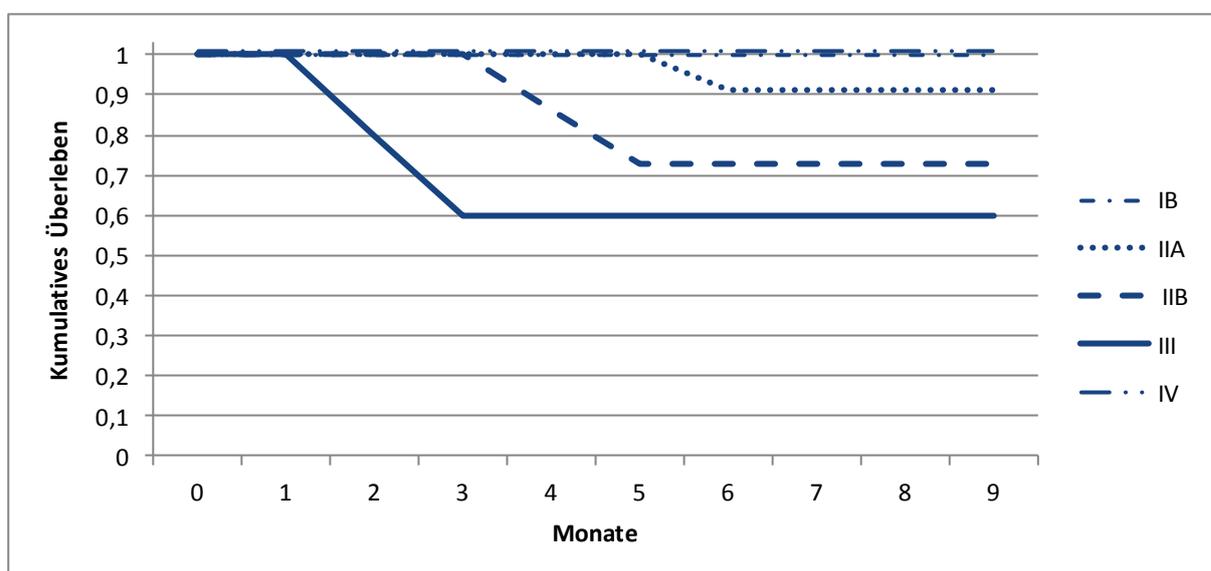
Beide Patienten welche eine M1 Situation aufwiesen (singuläre Lebermetastase) lebten nach neun Monaten. Ein Patient stammte aus der ELD Gruppe und ein Patient aus der SLD Gruppe, verstorben sind beide Patienten nach zwölf Monaten.

### 5.6.8 Überleben nach R1 Resektion

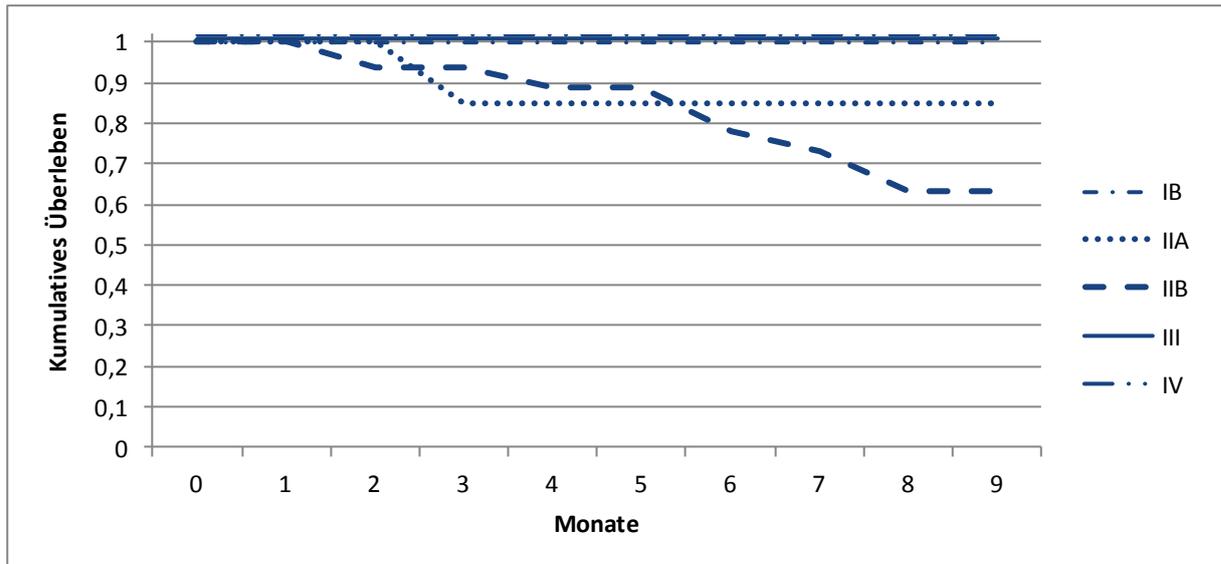
Bei jeweils neun Patienten jeder Gruppe konnte keine R0 Situation erreicht werden. In der Gruppe der SLD lebten hiervon nach neun Monaten noch 55,6% (n=5), in der Gruppe der ELD noch 66,7% (n=6). 18 Monate postoperativ lebten noch 44,4% (n=4; SLD), bzw. 33,3% (n=3; ELD) der Patienten.

### 5.6.9 Überleben nach Tumorstadien

Bei Betrachtung des Überlebens nach UICC-Tumorstadien zeigte sich, dass in der ELD-Gruppe 14,3% und in der SLD-Gruppe 9% der Patienten im Stadium IIA verstorben sind (ELD: n=7; SLD: n= 11) Im Stadium IIB verstarben 26,6% (SLD: n= 15) bzw. 36,8% (ELD: n=19). Im Stadium III verstarben nur Patienten nach SLD (40%, n=5). Das kumulative Überleben nach Tumorstadien ist in den nachfolgenden Tabellen 23 und 24 dargestellt.



**Abbildung 23:** Kumulatives Überleben nach UICC Stadieneinteilung, SLD



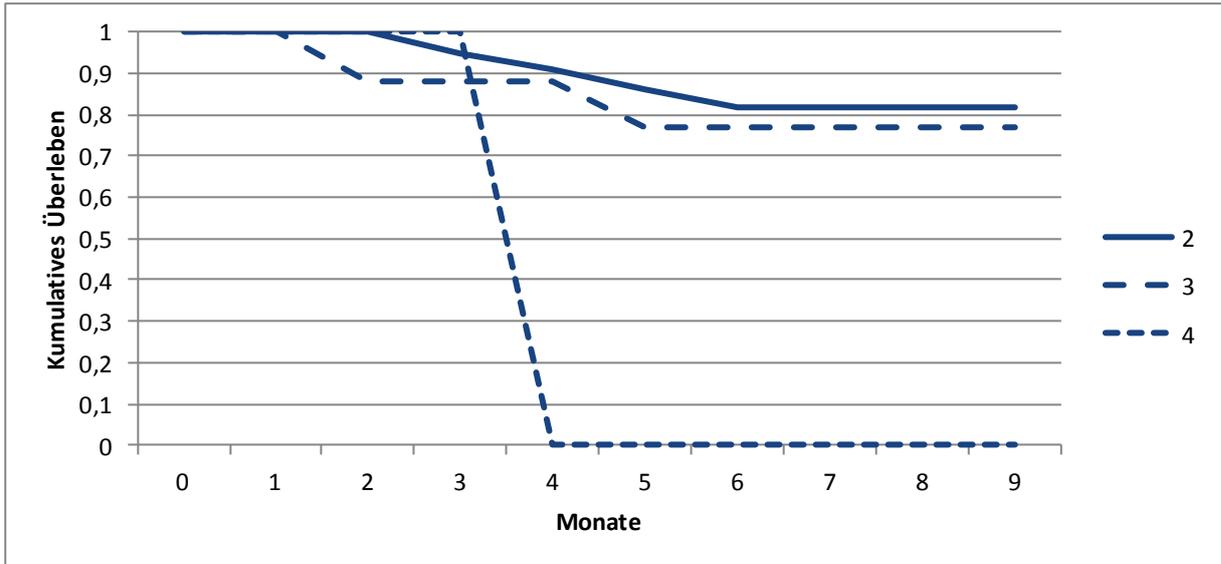
**Abbildung 24:** Kumulatives Überleben nach UICC Stadieneinteilung, ELD.

### 5.6.10 Überleben nach ASA-Score

Präoperativ wurde nur ein Patient als ASA 1 klassifiziert (ELD) und ein Patient als ASA 4 (SLD). Beide Patienten verstarben noch vor Ablauf von neun Monaten.

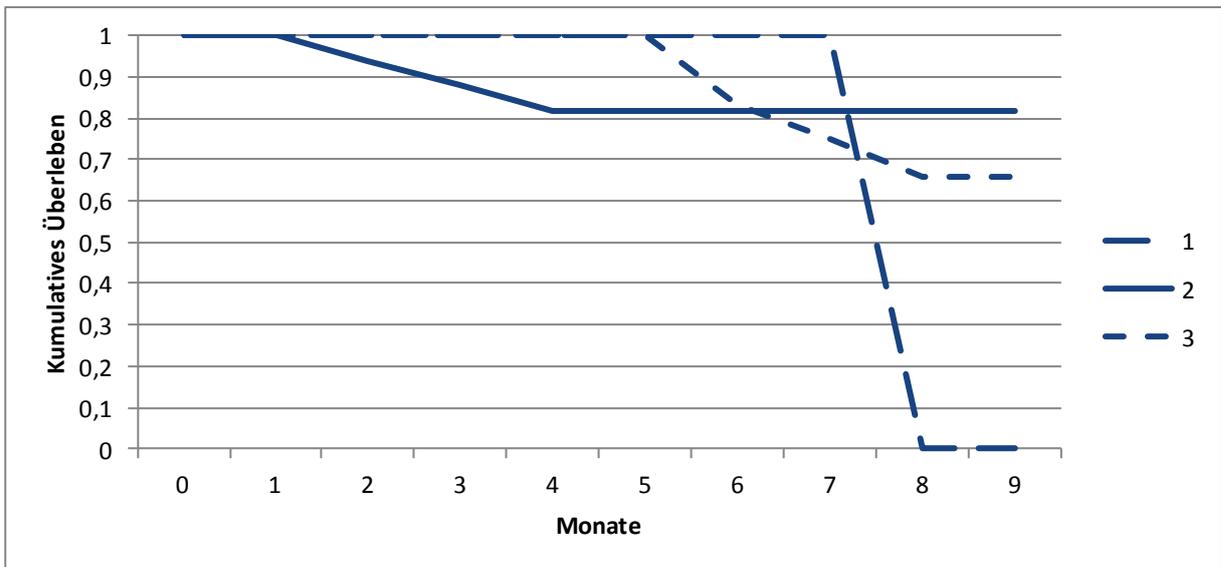
In der SLD-Gruppe verstarben 17,4% der als ASA 2 klassifizierten (n= 23), in der Gruppe der ELD 17,6% (n=17) der Patienten. Die drei Patienten welche perioperativ verstarben wurden ebenfalls alle als ASA 2 klassifiziert.

Von den ASA 3 klassifizierten Patienten verstarben 22,2% (SLD; n=9) bzw. 33,3% (ELD; n=12). Das kumulative Überleben der Patienten nach ASA-Einteilung ist in Abbildung 25 und 26 dargestellt.



**Abbildung 25:** Kumulatives Überleben nach ASA Einteilung, SLD

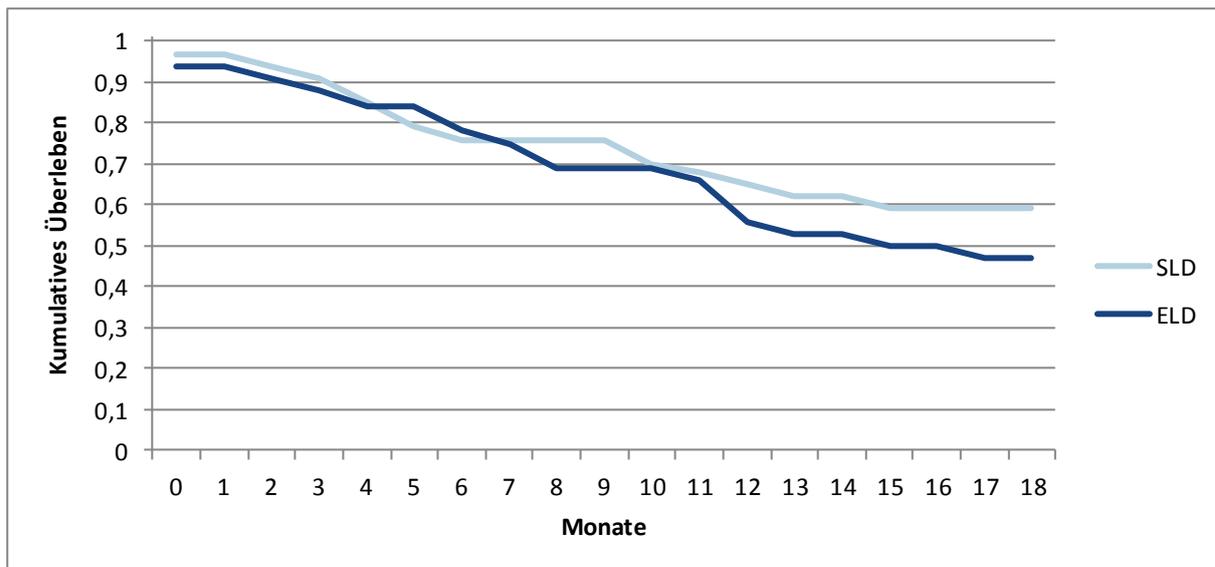
In der nachfolgenden Abbildung ist das Kumulative Überleben nach ELD dargestellt.



**Abbildung 26:** Kumulatives Überleben nach ASA Einteilung, ELD

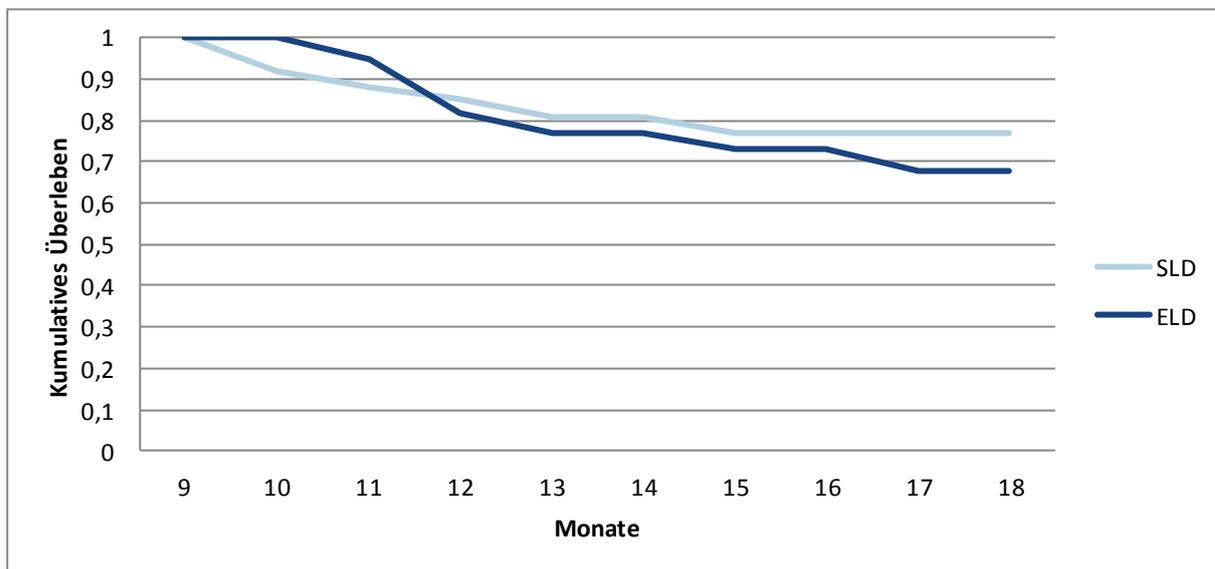
### 5.6.11 Mortalität nach 18 Monaten

Von 34 Patienten nach SLD lebten nach 18 Monaten noch 20 Patienten (58,8%). In der Gruppe der ELD lebten noch 15 von 32 Patienten (46,9%; siehe Abbildung 27).



**Abbildung 27:** Kumulatives Überleben nach 18 Monaten, SLD vs. ELD

Von denjenigen Patienten welche nach neun Monaten noch lebten (SLD: n=26; ELD: n=22) lebten nach 18 Monaten 76,9 % (n=20) in der Gruppe der SLD und 68,2% (n=15) in der Gruppe der ELD (siehe Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Kumulatives Überleben nach 18 Monaten, Kollektiv der Überlebenden nach neun Monaten SLD vs. ELD

## 5.7 Lebensqualität prä- und postoperativ

### 5.7.1 Präoperative Daten

Zur Auswertung hinzugezogen wurden sowohl sechs Fragen zum Wohlbefinden und dem körperlichen Zustand des Patienten, als auch Fragen nach einer notwendigen antidiabetischen Therapie und einer Pankreasenzymsubstitution. In der Gruppe der SLD wurden von 33 Patienten die präoperativen Fragebögen vollständig ausgefüllt, während in der ELD-Gruppe 30 Patienten den Fragebogen vollständig ausfüllten.

In Tabelle 13 sind sechs der Fragen erfasst, welche vier Antwortmöglichkeiten hatten. Die Patienten hatten die Möglichkeit zwischen 1: „überhaupt nicht“, 2: „wenig“, 3: „mäßig“ und 4: „sehr“ zu wählen. Hier zeigt sich, dass bei keinem der Aspekte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gegeben ist.

	SLD	ELD	Signifikanz p
<b>Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?</b>	2,64	1,97	0,147
<b>Hatten Sie Schmerzen?</b>	2,18	2,1	0,732
<b>War Ihnen übel?</b>	1,76	1,8	0,724
<b>Haben Sie erbrochen?</b>	1,18	1,3	0,572
<b>Haben Sie Gewicht verloren?</b>	3,03	3,03	0,952
<b>Hatten sie Durchfall?</b>	1,64	1,83	0,441

**Tabelle 13:** Präoperativer Fragebogen, ausgewählte Fragen

Die Frage nach der vom Patienten empfundenen Lebensqualität wurde anhand einer Skala von 1 bis 7 ermittelt, wobei 1 für eine „ausgezeichnete“ und 7 für eine „sehr schlechte“ Lebensqualität steht. Auch hier zeigt sich mit einem Mittelwert von 4,15 (SLD) zu 4,10 (ELD) kein signifikanter Unterschied ( $p=0,869$ ) zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 14).

	SLD	ELD	Signifikanz p
<b>Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen?</b>	4,15	4,1	0,869

**Tabelle 14:** Lebensqualität präoperativ

Bei jeweils zwei Patienten jeder Gruppe wurden bereits präoperativ Pankreasenzyme substituiert, was ca. 6% aller Patienten entsprach. Eine präoperative Insulintherapie oder die orale Einnahme von Antidiabetika war bei zwölf Patienten (36,4%) der SLD-Gruppe und bei zehn Patienten (33,3%) der ELD-Gruppe notwendig.

### 5.7.2 Verlaufsdaten nach neun Monaten

Dieselben Fragen wurden auch für die Nachuntersuchung nach neun Monaten ausgewertet. Hierbei haben 18 Patienten der SLD-Gruppe und 15 Patienten der ELD-Gruppe die Fragebögen bearbeitet.

Hier zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen bei der Betrachtung der Fragen zu Gewichtsverlust, Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und körperlicher Belastbarkeit (siehe Tabelle 15)

	SLD	ELD	Signifikanz p
<b>Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?</b>	3	2,53	0,271
<b>Hatten Sie Schmerzen?</b>	2,11	1,93	0,392
<b>War Ihnen übel?</b>	1,72	1,67	0,816
<b>Haben Sie erbrochen?</b>	1,31	1,2	0,704
<b>Haben Sie Gewicht verloren?</b>	2,29	1,8	0,222
<b>Hatten sie Durchfall?</b>	1,61	1,73	0,701

**Tabelle 15:** Fragebogen neun Monate postoperative, ausgewählte Fragen



Bei der Frage nach Lebensqualität zeigt sich im Vergleich zu den präoperativen Werten eine leichte Verbesserung (Mittelwert: 4,56 SLD und 5,00 ELD), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0.374$ ) (siehe nachfolgende Tabelle).

	SLD	ELD	Signifikanz p
<b>Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen?</b>	4,56	5	0,374

**Tabelle 16:** Lebensqualität neun Monate postoperativ

Die Anzahl derer, die auf eine Substitution von Pankreasenzymen angewiesen waren, stieg auf acht Patienten (44,4%) der SLD-Gruppe und neun Patienten (60%) der ELD-Gruppe. Die Anzahl der medikamentös behandelten Diabetiker stieg auf sechs (33,4%) Patienten (33,4%, SLD) bzw. sechs Patienten (40%, ELD).

## 6. Diskussion

Das Pankreaskarzinom weist bis heute eine sehr schlechte Überlebensrate auf, was zum einen auf die häufig späte Diagnosestellung, zum anderen auf unzureichende therapeutische Möglichkeiten zurückzuführen ist.

Während eine alleinige Chemotherapie oder Radiochemotherapie nur bei inoperablen Tumoren oder nicht operationsfähigen Patienten durchgeführt wird, ist die radikale Resektion des Tumors, sowohl bei Tumoren des Pankreaskopfes als auch bei periampullären Tumoren, in Form einer Pankreatikoduodenektomie, die einzige Therapie, welche in kurativer Intention durchgeführt werden kann. Allerdings zeigen sich nach mehr als 70 Jahren Erfahrungen in dieser Operationstechnik keine befriedigenden Langzeitüberlebensraten. Fortschritte hingegen konnten im Hinblick auf den direkt postoperativen Verlauf nach einer Resektion verzeichnet werden. Die perioperative Mortalität konnte durch verbesserte Operationstechniken und technische Neuerungen zur blutungsarmen Chirurgie reduziert werden. Während über den Zeitraum von 1940 bis 1980 die Mortalität bei 18% lag [12], konnte in den vergangenen Jahrzehnten eine Reduktion auf 0,6-6% erreicht werden [33, 41].

Das 5-Jahresüberleben nach Resektion mit kurativer Intention liegt jedoch, in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Therapie, weiterhin nur bei 8-21% [42]. Aufgrund dieser Daten ist es notwendig sowohl im konservativen als auch im operativen Bereich Verbesserungsmöglichkeiten der Therapien zu untersuchen. Diese Möglichkeiten liegen im chirurgischen Bereich im Besonderen darin, eine radikalere Lymphadenektomie durchzuführen, wobei hierdurch möglichst alle betroffenen Lymphknoten entfernt und evtl. zum Operationszeitpunkt bereits vorhandene (Mikro-) Metastasen miterfasst werden, sodass eine frühzeitiges Lokalrezidiv vermieden wird. Allerdings gibt es hierzu kontroverse Daten, welche im Folgenden dargestellt werden.

In der in Homburg durchgeführten retrospektiven Analyse von A. Dauenhauer [13] wurden 27 Patienten, welche eine Duodenopankreatektomie mit erweiterter Lymphknotendissektion erhielten, nachuntersucht. Bei allen Patienten wurden die supra- und infrapankreatischen Lymphknoten, anteriore und posteriore pankreatikoduodenale sowie Lymphknoten im Bereich des Truncus coeliacus, des Lig. hepatoduodenale und proximale mesenteriale Lymphknoten entfernt. Außerdem erfolgte die Entfernung der paraaortalen und interaortocavalen Lymphkno-

ten bis zum Abgang der Aa. renalis. Postoperativ zeigte sich, eine 1-Jahres-Überlebensrate von 69%, was bei eingehenden Literaturvergleichen ein vielversprechendes Ergebnis darstellte.

## 6.1 Mögliche Verbesserung des Überlebens

Der Vergleich von Daten mehrerer prospektiv durchgeführter Studien zu dem Thema der erweiterten Lymphadenektomie beim Pankreaskopfkarzinom erbringt sehr heterogene Ergebnisse. *Pedrazzoli et al.* [45] zeigten einen deutlichen Vorteil in der 1-JÜR nach ELD mit 60% nach erweiterter Lymphadenektomie und 40% nach SLD. Auch *Iacono et al.* [28] berichten von einem signifikanten Vorteil bei der 1-JÜR, das Studienkollektiv umfasste hier 31 eingeschlossene Patienten. Die 1-JÜR lagen bei 31% (SLD) vs. 76% (ELD).

Andere Studien hingegen zeigen [8, 15, 22, 44, 67, 69] dass Patienten mit periampullären Tumoren, einschließlich des Pankreaskopfkarzinoms, im Hinblick auf das Überleben nicht von einer erweiterten Resektion profitieren.

Bei Betrachtung der Daten ist zu berücksichtigen, dass die Ausdehnung der Lymphknotendisektion nicht über alle Studien vereinheitlicht werden kann. So wurden bei *Yeo et al.* [67, 69] Truncus coeliacus, A. hepatica, A. mesenterica superior und das Ligamentum hepatoduodenale nicht komplett zirkulär skelettiert. Allerdings wurde bei allen Patienten, welche in die Gruppe der radikalen Resektion eingeteilt wurden, eine klassische Whipple Operation durchgeführt. Bei *Iacono et al.* [28] und *Pedrazzoli et al.* [45] wurde eine komplette anteriore und posteriore Freilegung der Gefäße durchgeführt. Bei *Nimura et al.* [44] wurde auf eine Entfernung der pylorischen sowie der Lymphknoten der Magenkurvatur verzichtet. Bei *Henne-Bruns et al.* [22], *Farnell et al.* [15] und *Capussotti et al.* [8] erfolgte die zirkumferente Dissektion der Lymphknoten der Arteria mesenterica superior, ebenso wurde eine Lymphadenektomie im Bereich der kleinen Magenkurvatur durchgeführt.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Lymphadenektomie ausgedehnt auf die Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale, die intraaortocavalen Lymphknoten und die linksseitigen Lymphknoten entlang der Arteria mesenterica superior.

Die Patientenzahlen der Studien variieren von 31 Patienten bei *Iacono et al.* [28] bis 294 Patienten bei *Yeo et al.* [67, 69]. Die wichtigsten Daten ausgewählter Studien sind in Tabelle 17 (Seite 51) zusammengefasst.

Die Daten, welche in der vorliegenden Studie erhoben wurden, zeigen nach neun Monaten eine Überlebensrate von 76,4% in der Gruppe der SLD und 68,8% in der Gruppe der ELD. Nach 18 Monaten zeigte sich ein Überleben von 58,8% (SLD) und 46,9% (ELD). Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden.

In der Untergruppe der Patienten, welche zum Operationszeitpunkt einen histologischen Lymphknotenbefall aufwiesen, zeigten *Pedrazzoli et al.* [45] nach einem Jahr einen Überlebensvorteil von 22% für Patienten nach ELD auf (52% vs. 30%). Ebenfalls einen leichten Vorteil für Patienten mit Lymphknotenbefall zeigten *Capussotti et al.* [8], allerdings nur 24 Monate postoperativ; danach erfolgte eine Annäherung der Gruppen nach ELD und SLD. Die Zuteilung der Patienten zu den verschiedenen Gruppen bei *Capussotti et al.* [8] erfolgte intraoperativ nach Diagnosestellung eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas. Die übrigen periampullären Tumore wurden einer Standardlymphadenektomie unterzogen. Die Häufigkeit des Lymphknotenbefalls zeigte eine leicht erhöhte Vorkommen in der Gruppe der erweiterten Lymphadenektomie (54% vs. 69%).

In der vorliegenden Arbeit bestand nach neun und nach 18 Monaten kein Unterschied im Überleben in der Untergruppe der Lymphknoten-positiven Patienten (neun Monate: 75% SLD vs. 66,7% ELD; 18 Monate: SLD: 60%: ELD: 52,4%). Darüber hinaus zeigte sich, dass die Anzahl der pathologisch veränderten Lymphknoten, welche entnommen wurden, nicht signifikant höher ist, wenn eine höhere Anzahl an Lymphknoten miterfasst wurde ( $2,2 \pm 2,7$  SLD vs.  $3,3 \pm 4,7$  ELD;  $p=0,240$ ). Ebenfalls wurden in beiden Gruppen eine vergleichbare Anzahl von Patienten mit N1 Situation gefunden (58,8% SLD vs. 65,6% ELD;  $p=0,442$ ). So ist davon auszugehen, dass bei einer Entfernung der lokalen Lymphknotenstationen eine ausreichende Aussage darüber getroffen werden kann, ob ein Lymphknotenbefall vorliegt [54]. Eine Verbesserung des Überlebens durch eine radikalere Entfernung ist auch bei Patienten, welche bereits maligne veränderte Lymphknoten aufweisen, nicht erreicht worden.

*Hübner et al.* [27] und *Hellan et al.* [21] zeigten, dass eine N0-Diagnose, aus mehr als zehn pathologisch aufgearbeiteten Lymphknoten erfolgen soll, da sonst von einer unzureichenden Diagnose ausgegangen werden muss. Nach heute gültiger TNM-Klassifikation werden Patienten mit weniger als zehn entnommenen, negativen Lymphknoten als pN0 klassifiziert [65]. Eine ausreichende Anzahl von resezierten Lymphknoten zur sicheren pathologischen Diagnosestel-



lung konnte auch in der Gruppe der Standardresektion in allen Studien gefunden werden, nur bei *Capussotti et al.* [8] wurden im Mittel weniger als elf Lymphknoten entfernt ( $10,8 \pm 7,4$ ).

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine erweiterte Resektion keinen signifikanten positiven Einfluss auf das postoperative Überleben ausübt. Die ELD ist daher nicht allgemein für alle Patienten zu empfehlen. Eine genaue Aufklärung der einzelnen Patienten ist dennoch als unvermeidbar anzusehen, da die Entscheidung hinsichtlich des Resektionsausmaßes individuell getroffen werden sollte und einige Studien von einem Lebenszeitgewinn für Patienten berichten. Zur sicheren pathologischen Diagnose des Tumorstadiums sollte eine ausreichend große Anzahl Lymphknoten (> zehn Lymphknoten) entfernt werden [21], was auch bei standardisierter Dissektion gewährleistet ist.

Ein weiterer Aspekt, welcher betrachtet werden kann, ist die Lymphknotenratio als das Verhältnis befallener zu nicht befallenen Lymphknoten. Hier zeigten *Bhatti et al.* [4], dass eine Ratio  $< 0,2$  mit einem um bis zu 28,6 Monate erhöhtem medianen Überleben einhergeht im Vergleich zu Patienten mit einer Ratio  $\geq 0,2$ . Auch dies zeigt, dass eine höhere Anzahl entfernter Lymphknoten mit einer besseren Einschätzung der Prognose einhergeht und eine unzureichende Lymphadenektomie die Prognoseeinschätzung erschwert.

	Resektion	Patienten- anzahl (n)	Mortalität (%)	Morbidität (%)	Krankenhaus- aufenthalt (d)	9-Monats-ÜR (%)	1-JÜR (%)	18-Monats-ÜR (%)	Anzahl entfernte LK
Pedrazzoli et al. (1998)	SLD	40	5	45	22,7	-	40	-	13,3±8,3
	ELD	41	4,8	65,8	19,3	-	60	-	19,8±15,1
Yeo et al. (1999)	SLD	56	5,4	34	13	-	77	-	15,8
	ELD	58	3,4	40	16,2	-	83	-	27
Henne- Bruns et al. (2000)	SLD	26	3,8	-	-	-	-	-	14
	ELD	46	6,5	-	-	-	-	-	24
Yeo et al. (2002)	SLD	146	4	29	11,3	-	80	-	17
	ELD	148	2	43	14,3	-	77	-	38,5
Iacono et al. (2002)	SLD	14	7,4	46,2	-	-	31	-	12,8±3,6
	ELD	17	0	47,1	-	-	76	-	34,2±15,5
Capussotti et al. (2003)	SLD	38	0	-	13	-	82	-	-
	ELD	34	3	-	16	-	71	-	-
Nimura et al. (2012)	SLD	51	0	19,6	43,8	-	78	-	13,3
	ELD	50	2	22	42,4	-	54	-	40,1
Dauenhauer (2005)	ELD	27	3,3	26	21	-	69	-	-
Eigene Daten (2012)	SLD	34	2,9	45,6	18,7	76	-	59	13,6±7,9
	ELD	32	6,25	43,3	25,9	68	-	47	25,3±11,8

Tabelle 17: Ergebnisübersicht ausgewählter Studien und eigener Daten

## 6.2 Lokalrezidivrate

Der Nutzen einer erweiterten Lymphadenektomie wird insbesondere darin erwartet, eine geringere Rate an lokalen Tumorrezidiven zu erreichen. Durch die radikale Entfernung des peripankreatischen Lymphgewebes erhofft man sich, dass mehr, im besten Falle alle, malignen Zellen entfernt werden und dadurch ein tumorfreies Langzeitüberleben ermöglicht wird.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich nach neun Monaten bei 19,4% nach Standardlymphadenektomie und bei 23,3% nach erweiterter Lymphadenektomie ein Lokalrezidiv. Eine Fernmetastasierung ohne Lokalrezidiv wiesen 9,7% (SLD) bzw. 16,7% (ELD) auf. In beiden Gruppen verstarben Patienten, ohne dass ein Rezidiv apparativ diagnostiziert wurde (22,58% in der Gruppe SLD; 23,33% in der Gruppe ELD). Hier zeigt sich zwischen den Gruppen kein Unterschied. Nach 18 Monaten lag die Lokalrezidivrate bei 32,3% (SLD) bzw. 26,7% (ELD). Die Gesamtrezidivrate lag bei 48,4% (SLD) bzw. 50% (ELD) nach 18 Monaten.

Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass in der durchgeführten Studie die ELD keinen Einfluss auf die Rezidivrate ausübte. Die Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv zu erleiden wird durch die Entfernung einer größeren Anzahl an Lymphknoten gemäß der vorliegenden Daten nicht gemindert.

Eine genaue Aufstellung aller Patienten mit Lokalrezidiv ist nur in wenigen Studien, welche eine Standard- und eine erweiterte Lymphadenektomie vergleichen, zu finden. *Iaconon et al.* [28] berichten in ihrer Arbeit von einer signifikanten Reduktion der Lokalrezidivrate. Nur bei 20% der Patienten nach ELD trat ein Lokalrezidiv auf, dem gegenüber zeigten 70% der Vergleichsgruppe ein lokales Wiederauftreten des Tumors. Die Daten von *A. Dauenhauer* [13] zeigen eine mit 20% mit den aktuellen Daten vergleichbare Anzahl von Lokalrezidiven nach erweiterter Resektion. *Nimura et al.* [44] untersuchten ebenfalls inwieweit sich eine radikalere Lymphadenektomie positiv auf das Auftreten eines Rezidivs auswirkt. Ihre Daten zeigten nach einem Jahr bei 44,9% der Patienten in der ELD-Gruppe ein rezidivfreies Überleben und bei 39,2% der SLD-Gruppe. Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen über den gesamten Nachsorgezeitraum ermittelt werden.

## 6.3 Morbidität und Mortalität im Vergleich

Ein wichtiger Aspekt, welcher vor Einführung einer neuen Standardoperationstechnik eingehend untersucht werden muss, ist das mit einer Operation einhergehende Risiko von Morbidi-

tät und Mortalität. In den zum Vergleich herangezogenen Studien lag die perioperative Mortalität bei 0-7,4% bei SLD [15, 28] und bei 2-6,5% bei ELD [22, 69]. Keiner der Autoren berichtet von einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate nach erweiterter Lymphadenektomie.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Mortalitätsrate von 4,5% (2,9% SLD; 6,3% ELD), somit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,519$ ).

Die Morbidität ist für eine Pankreatikoduodenektomie, unabhängig von der Radikalität der Dissektion, bei  $> 30\%$  anzusetzen. Einzelne Studien zeigen eine erhöhte Morbiditätsrate bei erweiterter Lymphadenektomie (siehe Tabelle 16). *Henne-Bruns et al.* [22] und *Iacono et al.* [28] berichten von einer erhöhten Rate von früh postoperativen Diarrhöen nach erweiterter Lymphknotendissektion, was auf eine ausgedehntere Resektion des vagalen Nervengeflechts zurückzuführen sein könnte. *Yeo et al.* [67, 69] berichten außerdem von erhöhten Raten an Pankreasfisteln und Magenentleerungsstörungen. Allerdings erfolgte bei allen Patienten der ELD-Gruppe eine klassische Whipple-Operation, während bei den Patienten in der Vergleichsgruppe eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie durchgeführt wurde. Eine Metaanalyse bisher veröffentlichter Daten [14], welche eine klassische Whipple-Operation mit einer pyloruserhaltenden-Whipple-Operation vergleichen, zeigte allerdings keine signifikant höheren Komplikationsraten nach klassischer Whipple-Operation.

In der vorliegenden Studie bestand in Bezug auf Diarrhö, Magenentleerungsstörung und POPF kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Im Besonderen zeigte kein Patient postoperativ schwere Diarrhöen. Die Morbiditätsrate lag bei 45,5 % (SLD) und bei 43,3% (ELD). Eine Magenentleerungsstörung Grad A, ohne Anzeichen von Übelkeit und Erbrechen, wurde nicht berücksichtigt, da ein Verbleib der Magensonde  $> 4$  Tage ohne Symptome einer Magenentleerungsstörung abhängig vom Operateur erfolgte.

Bei Betrachtung der schweren operationsassoziierten Komplikationen zeigte sich eine erhöhte Komplikationsrate nach ELD. Eine Reoperation erfolgte bei 15,7% (2,9% SLD), was  $p=0,073$  entspricht und somit nicht das Signifikanzniveau erreicht. Eine Pfortaderthrombose zeigte sich bei 9,4% der ELD-Patienten und bei keinem der SLD-Patienten ( $p=0,065$ ). Bei Betrachtung des Mittelwertes für den postoperativen Aufenthalt zeigt sich ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter ( $p=0,065$ ) Unterschied mit einem längeren Aufenthalt nach einer erweiterter Lymphadenektomie ( $18,7 \pm 7,1$  d nach SLD vs.  $25,9 \pm 20,8$  d nach ELD). Da keines der Ergebnisse signifikant ist und nur einzelne Komplikationen nach einer erweiterter Resektion häufi-

ger auftraten, kann nicht von einer per se höheren Komplikationsrate ausgegangen werden, allerdings sollte die Möglichkeit einer erhöhten Komplikationsrate mit dem Patienten diskutiert werden und eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

#### 6.4 Postoperative Pankreasfistel nach periampullären Karzinom

Bei der Auswertung der Studiendaten zeigten sich keinerlei Unterschiede hinsichtlich Überlebens- und Rezidivraten. Die Gesamtmorbidität erschien in der Gruppe der Patienten mit Pankreaskopfkarzinom vergleichbar zu den Patienten mit periampullären Karzinomen. Allerdings zeigte sich, dass die Patienten, welche ätiologisch einen Tumor der Gallenwege aufwiesen signifikant häufiger eine postoperative Pankreasfistel entwickeln. Während in der Gruppe der Pankreaskopfkarzinome nur 10,4% eine POPF aufwiesen, waren in der Gruppe der Gallengangstumoren 44,4% der Patienten betroffen ( $p=0,002$ ).

Diese Ergebnisse decken sich mit Daten von *Yeo et al.* [68] und *Yang et al.* [66], welche zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisen konnten, aber dennoch eine erhöhte Rate von POPF bei Gallengangkarzinomen. Bei *Yeo et al.* [68] entwickelten 14% der Patienten mit distalen Gallengangkarzinomen eine Fistel; bei *Yang et al.* [66] lag das Verhältnis bei 23,1% vs. 10,3%. Ein in beiden Studien nachgewiesener Aspekt ist das häufigere Auftreten von Fisteln bei einem weichen Parenchym der Pankreas. Diesen Zusammenhang konnte auch *Hosostani et al.* [25] ermitteln. Als weiteren Faktor nennen *Choe et al.* [11], *Hosostani et al.* [25] und *Yang et al.* [66] einen Pankreasgang mit einem Durchmesser  $\leq 3$  mm und berichten, dass es bei Vorliegen dieses Merkmals ebenfalls signifikant häufiger zu einem Auftreten von Fisteln der Pankreas kommt.

Die in dieser Studie ermittelten Daten finden nach aktueller Datenlage Bestätigung, wenn auch bisher von keinem solch signifikanten Unterschied berichtet wurde ( $p=0,002$ ). Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten mit periampullären Karzinomen und den nur unzureichend ermittelten übrigen Faktoren, wie Durchmesser des Gallenganges und Beschaffenheit des Pankreasparenchyms ist auch nicht abschließend zu ermitteln, ob das gehäufte Auftreten von POPF einzig an der Ätiologie des Malignoms lag oder auch weitere Risikofaktoren wie ein weiches Parenchym oder ein kleiner Pankreasgang in der Gruppe periampullären Karzinome gehäuft vorlagen.

## 6.5 Postoperative Lebensqualität

Die postoperative Lebensqualität ist ein Faktor, welcher die Entscheidung hin zu einer radikaleren Operation maßgeblich mitentscheiden sollte, da aktuell keine sicheren Aussagen hinsichtlich der Auswirkungen auf Rezidivrate und Langzeitüberleben getroffen werden können. Ungeachtet dieser Tatsache wurde nur in wenigen Studien, die das Thema der Radikalität der Lymphadenektomie untersuchen, eine validierte Patientenbefragung bezüglich Lebensqualität durchgeführt.

*Nguyen et al.* [43] befragten 105 Patienten (ELD n=50; SLD n=55) postoperativ mit Hilfe des FACT-Hep Fragebogens, einem Lebensqualität-Fragebogen, welcher speziell auf Erkrankungen des hepatobiliären Systems ausgelegt ist [9]. Die Befragung erfolgte im Mittel 2,2 Jahre postoperativ. Hierbei konnten keinerlei Unterschiede in Hinblick auf gastrointestinale Beschwerden oder die allgemeine Lebensqualität zwischen den Patientengruppen ermittelt werden. *Farnell et al.* [15] führten die Patientenbefragungen mit Hilfe des FACT-G, einem Untermodul des FACT-Hep Fragebogens, durch. Die Daten wurden vier, acht und 14 Monate postoperativ erhoben. Signifikante Unterschiede wurden hinsichtlich des Auftretens von Diarrhöen, der Darmkontrolle und dem Allgemeinbefinden gefunden. Allerdings waren diese Unterschiede nur nach vier Monaten signifikant, im weiteren Verlauf erfolgte eine Assimilation der Gruppen. Bei 42% Patienten nach ELD traten vier Monate postoperativ sehr häufig Diarrhöen auf (8% SLD), im weiteren Verlauf berichteten nach acht Monaten in beiden Gruppen jeweils 11% von Diarrhöen. *Nimura et al.* [44] befragten die eingeschlossenen Patienten (ELD: 50; SLD: 51) drei Monate postoperativ, nach sechs und nach zwölf Monaten jeweils bezüglich Zufriedenheit, Gewichtsverlust, Diarrhö und Menge der Nahrungsaufnahme. Hier zeigte sich nach drei Monaten ein günstigeres Abschneiden der Patienten nach SLD, insbesondere in Bezug auf das Auftreten von Diarrhöen und damit im Zusammenhang stehend auf die Zunahme des Körpergewichtes. Nach zwölf Monaten bestanden keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen.

In der vorliegenden Arbeit, in welcher die Patientenbefragung präoperativ und neun Monate postoperativ mit Hilfe des EORTC QLC-30 und Pan26 Fragebogen durchgeführt wurde, zeigten sich präoperativ keine Unterschiede zwischen den Gruppen, weder in Hinblick auf die Magen-Darm-Funktion, noch auf das Allgemeinbefinden. Hier erscheint eine Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Auch in der postoperativen Befragung zeigten sich vergleichbar gute Er-

gebnisse und eine subjektiv bessere Lebensqualität als präoperativ in beiden Gruppen. Insbesondere zeigte sich in der Fragengruppe des gastrointestinalen Symptomenkomplexes kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Im Durchschnitt wurden diese Fragen betreffend dem Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall mit Werten von überhaupt nicht bis wenig beantwortet. Bei Betrachtung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es auch bei *Farnell et al.* [15] und *Nimura et al.* [44] nach acht Monaten keine signifikanten Unterschiede der Gruppen gegeben waren. In der vorliegenden Arbeit wurde zu einem früheren postoperativen Zeitpunkt keine Datenerhebung durchgeführt, sodass evtl. bestandene Differenzen nicht ermittelt werden konnten. Darüber hinaus erfolgte bei *Farnell et al.* [15] eine Lymphadenektomie im Bereich der kleinen und großen Magenkurvatur, im Unterschied zu den vorliegenden Daten und ein Einfluss auf die gastrointestinale Funktion durch stärkere Resektion neuraler Versorgungsbahnen erscheint möglich.

Im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten scheint eine radikalere Resektion ohne Einbußen für den Patienten durchführbar. Allerdings wurden zu diesem Aspekt der Therapie in den bis jetzt veröffentlichten Studien vergleichbar wenige Daten erfasst und eine weitere prospektive Untersuchung des Aspekts erscheint notwendig. Im Besonderen sollte die Erfassung der subjektiven Lebensqualität nicht alleine nach neun Monaten erfolgen, sondern auch in der früheren postoperativen Phase nach drei oder vier Monaten.

## **6.6 Fazit**

Zusammengefasst zeigt die vorliegende Studie keine Verbesserung des Überlebens für Patienten nach erweiterter Lymphadenektomie, auch bei Betrachtung der Untergruppe mit N1-Situation ist nicht von einem Vorteil für Patienten, welche bereits einen Lymphknotenbefall aufweisen, auszugehen.

In Bezug auf die Lokalrezidivrate ist ebenfalls kein positiver Effekt nach ELD im Vergleich zu SLD erkennbar.

Darüber hinaus zeigt sich nach erweiterter Lymphadenektomie eine erhöhte operationsassoziierte Komplikationsrate, sodass nach den vorliegenden Daten eine erweiterte Lymphadenektomie nicht sinnvoll erscheint.

Die Lebensqualität der Patienten nach neun Monaten ist vergleichbar, allerdings wurden Differenzen, welche in der direkten postoperativen Phase möglicherweise bestanden, nicht erfasst,



da die Patientenbefragung erst zu einem Zeitpunkt erfolgte, indem die Patienten bereits die postoperative Heilungsphase durchlaufen hatten.

## Anhang

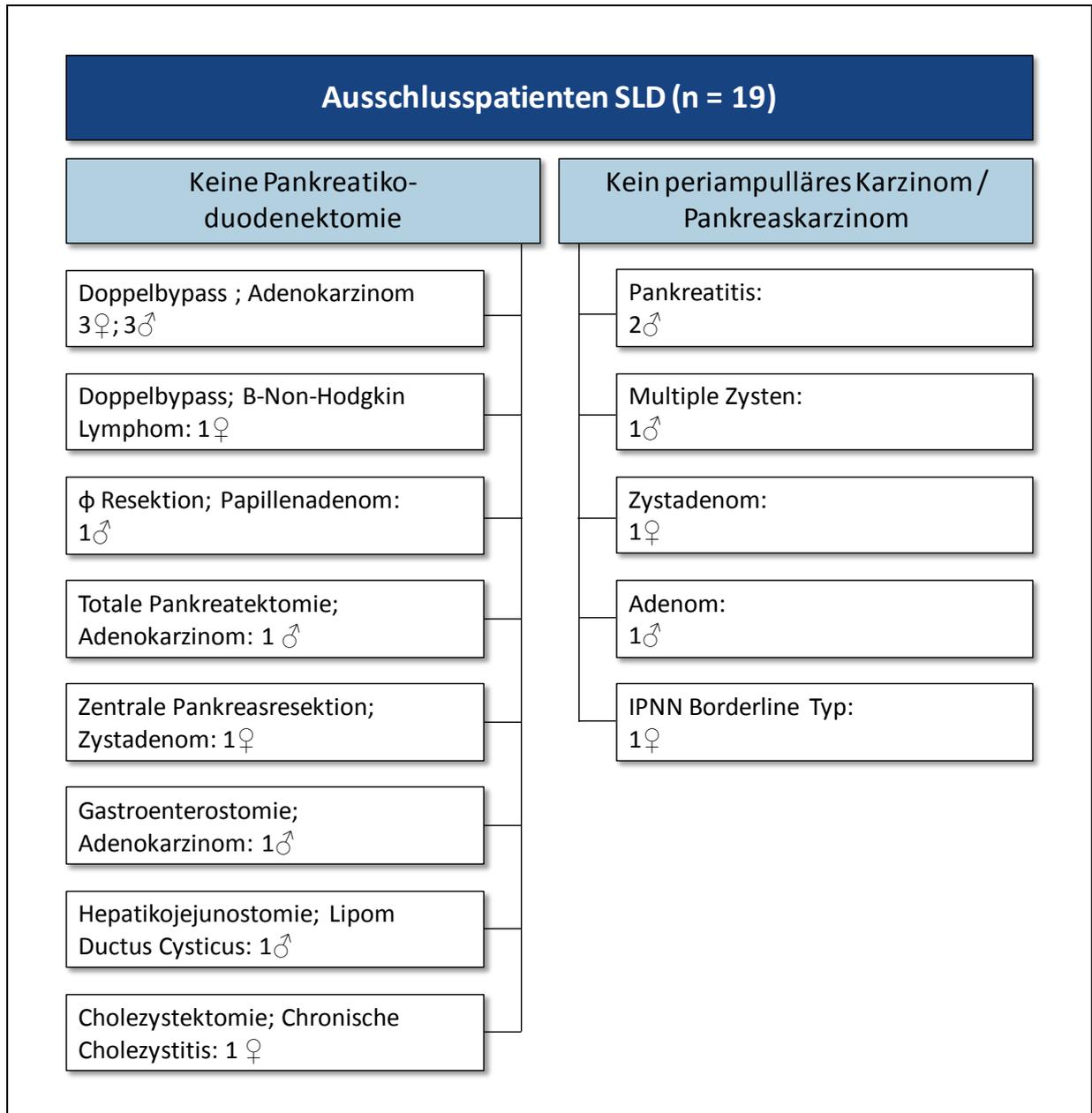
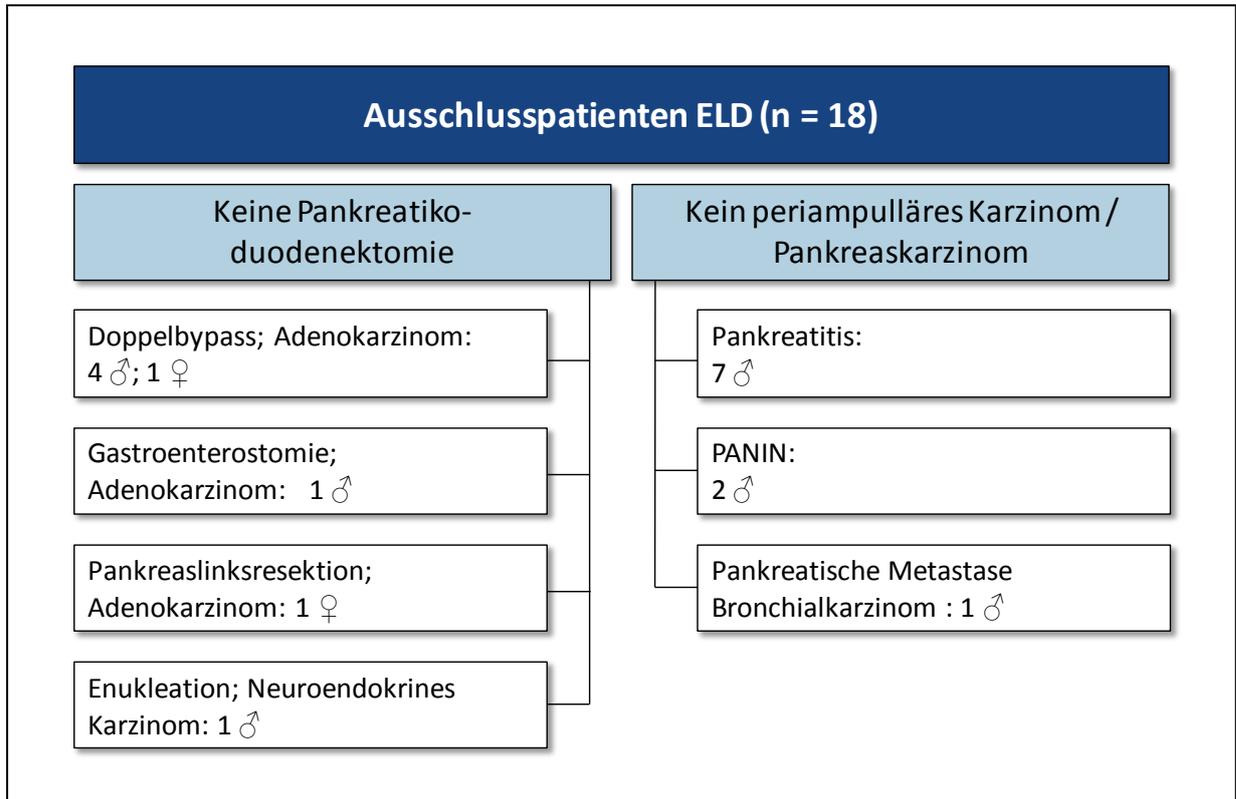


Abbildung 29: Übersicht der Ausschlusspatienten randomisiert in Gruppe SLD



**Abbildung 30:** Übersicht der Ausschlusspatienten randomisiert in Gruppe ELD



ColRe 2 1.0

## VERTRAULICH

### Fragebogen zur Gesundheitlichen Verfassung (LQ)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder beim Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

### Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Sind Sie gänzlich außerstande im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mußten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4





Pan 2 1.0

Patienten berichten manchmal, daß sie die folgenden Beschwerden haben. Bitte geben Sie das Ausmaß an, in dem diese Beschwerden **während der letzten Woche** bei Ihnen aufgetreten sind.

	<b>überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>wenig</b>	<b>mäßig</b>	<b>sehr</b>
31. War Ihre Leistungsfähigkeit spürbar vermindert?	1	2	3	4
32. Mußten Sie Ihre Eßgewohnheiten verändern?	1	2	3	4
33. Welche Wichtigkeit hatte das Essen bei Ihnen?	1	2	3	4
34. Haben Sie Gewicht verloren?	1	2	3	4
35. Haben Sie an Gewicht zugenommen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie eine Gelbfärbung von Augen oder Haut?	1	2	3	4
37. Trat bei Ihnen schnell ein Sättigungsgefühl auf?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Völlegefühle?	1	2	3	4
39. War Ihr Stuhl heller als gewöhnlich?	1	2	3	4
40. War Ihr Urin dunkler als gewöhnlich?	1	2	3	4
41. Hatten Sie mehr Durst als gewöhnlich?	1	2	3	4
42. Haben Sie mehr geschwitzt als gewöhnlich?	1	2	3	4
43. Traten plötzliche, krampfartige Schmerzen auf?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Schmerzen:				
a) beim oder nach dem Essen?	1	2	3	4
b) bei aufrechter Körperhaltung?	1	2	3	4
c) im Bauch, bis in den Rücken strahlend?	1	2	3	4
d) an anderer Stelle?	1	2	3	4
<b>Wenn ja, wo?</b> .....				
45a)Nahmen Sie Medikamente gegen Schmerzen ein?	1	2	3	4
45b) <b>Wenn ja</b> , wie gut haben sie geholfen?	1	2	3	4
			<b>nein</b>	<b>ja</b>
46. Gab es Tageszeiten, an denen die Schmerzen am stärksten waren?			1	2
<b>Wenn ja, wann?</b> .....				



## Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85: 365-376
2. Bassi C, Dervenis C, Butturini G et al. (2005) Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surg* 138: 8-13
3. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer (2003) A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 89: 519-523
4. Bhatti I, Peacock O, Awan AK, et al. (2010) Lymph Node Ratio Versus Number of Affected Lymph Nodes as Predictors of Survival for Resected Pancreatic Adenocarcinoma *World J Surg* 34: 768-775
5. Boecker W, Denk H, Heitz PhU (eds) (2004) *Pathologie*. Elsevier 3. Auflage
6. Brown H, Ahrendt S, Komorowski R, et al. (2001) Immunohistochemistry and molecular detection of nodal micrometastases in pancreatic cancer. *J Surg Res* 95: 141-146
7. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348: 1625–1638
8. Capussotti L, Massucco P, Ribero D, et al. (2003) Extended Lymphadenectomy and Vein Resection for Pancreatic Head Cancer Outcomes and Implications for Therapy. *Arch Surg* 138: 1316-1322
9. Cella D, Zeeshan B, Kindler HL, et al. (2012) Validity of the FACT Hepatobiliary (FACT-Hep) questionnaire for assessing disease-related symptoms and health-related quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer. *Qual Life Res Online*
10. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al. (2005) Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 129: 504–511
11. Choe YM, Lee KY, Oh CA, et al. (2008) Risk factors affecting pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 14: 6970-6974
12. Cohen JR, Kuchta N, Geller N, et al. (1982) Pancreaticoduodenectomy A 40-Year Experience. *Ann Surg* 195:608-617
13. Dauenhauer A (2005) Ergebnisse der partiellen Duodenopankreatektomie mit erweiterter Lymphknotendissektion (Homburger Erfahrungen). *Dissertationsschrift med. Fakultät des Saarlandes, Homburg/Saar*

14. Diener MK, Knaebel HP, Heukauffer C, et al. (2007) A Systematic Review and Meta-analysis of Pylorus-preserving Versus Classical Pancreatoduodenectomy for Surgical Treatment of Periampullary and Pancreatic Carcinoma. *Ann Surg* 245: 187–200
15. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. (2005) A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surg* 138: 618-630
16. Fernandez-Cruza L, Johnson C, Dervenisc C (1999) Locoregional Dissemination and Extended Lymphadenectomy in Pancreatic Cancer. *Dig Surg* 16: 313-319
17. Gandolfi L, Torresan F, Solmi L, et al. (2003) The role of ultrasound in biliary and pancreatic diseases. *Eur J Ultrasound* 16: 141- 159
18. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, et al. (2009) Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 765-776
19. Giani G, Janka HU, Hauner H, et al. (2004) Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 05/2004
20. Hammarström S (1999) The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Cancer biology* 9: 67-81
21. Hellan M, Sun CL, Artinyan A, et al. (2008) The Impact of Lymph Node Number on Survival in Patients With Lymph Node-Negative Pancreatic Cancer. *Pancreas* July 2008
22. Henne-Bruns D, Vogel I, Luttges J, et al. (2000) Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. *World J Surg* 24: 595-601
23. Hermanek P (1991) Staging of exocrine pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 17: 167–72
24. Hidalgo M (2010) Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 362: 1605-1617
25. Hosotani R, Doi R, Imamura M (2002) Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 26: 99-104
26. Hruban RH, Maitra A, Goggins M (2008) Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 1: 306-316

27. Hübner M, Kendrick M, Reid- Lombardo KM, et al. (2012) Number of Lymph Nodes Evaluated: Prognostic Value in Pancreatic Adenocarcinoma.. *J Gastrointest Surg* 16: 920–926
28. Iacono C, Accordini S, Bortolasi L, et al. (2002) Results of pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: extended versus standard procedure. *World J Surg* 26: 1309-1314
29. Intranet der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar
30. Kanemitsu K, Hiraoka T, Tsuji T, et al. (2003) Implication of micrometastases of lymph nodes in patients with extended operation for pancreatic cancer. *Pancreas* 26: 315-321
31. Katz MH, Savides TJ, Moossa AR, et al. (2005) An Evidence-Based Approach to the Diagnosis and Staging of pancreatic Cancer. *Pancreatology* 5: 576–590
32. Kayahara M, Nagakawa T, Kobayashi H, et al. (1992) Lymphatic Flow in Carcinoma of the Head of the pancreas. *Cancer* 8: 2061-2066
33. Kim CG, Jo S, Kim JS (2012) Impact of surgical volume on nationwide hospital mortality after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 18: 4175-4181
34. Larsen R (2012) Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Springer Verlag 8. Auflage 110-111
35. Li D, Xie K, Wolff R, et al. (2004) Pancreatic cancer. *Lancet* 363: 1049–57
36. Lowenfels AB, Maisonneuve P (2004) Epidemiology and Prevention of Pancreatic Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 34: 238–244
37. Luo J, Iwasaki M, Inoue M, et al. (2007) Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. *Cancer Causes Control* 18: 603-612
38. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. (2002) Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 51: 849–852
39. Miura F, Takada T, Amano H, et al. (2006) Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB* 8: 337-342
40. Mukaiya M, Hirata K, Satoh T, et al. (1998) Lack of survival benefit of extended lymph node dissection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: retrospective multi-institutional analysis in Japan. *World J Surg* 22: 248–252

41. Neoptolemos JP, Russell, RCG, Bramhall S, et al. (1997) Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. *Br J Surg* 84: 1370–1376
42. Neoptolemos J, Stocken D, Friess H, et al. (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200–1210
43. Nguyen TC, Sohn TH, Cameron JL, et al. (2003) Standard vs. Radical Pancreaticoduodenectomy for Periampullary Adenocarcinoma: A Prospective, Randomized Trial Evaluating Quality of Life in Pancreaticoduodenectomy Survivors. *J of Gastrointest Surg* 7: 1-11
44. Nimura Y, Nagino M, Takao S, et al. (2012) Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19: 230–241
45. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. (1998) Standard Versus Extended Lymphadenectomy Associated With Pancreatoduodenectomy in the Surgical Treatment of Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas. *Ann Surg* 228: 508-517
46. O.V. (2012a) Leitlinie der Dt. Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Dt. Krebsgesellschaft, AWMF online
47. O.V.(2012b)  
<http://www.krebsregister.saarland.de/publikationen/PDF/Publikation40Jahre.pdf>
48. O.V.(2012c) [http://www.saarland.de/dokumente/thema\\_statistik/staa\\_Bev\\_insgesamt\\_bis\\_2060\\_W1\\_%281%29.pdf](http://www.saarland.de/dokumente/thema_statistik/staa_Bev_insgesamt_bis_2060_W1_%281%29.pdf)
49. O.V. (2013) <http://groups.eortc.be/qol/modules-development-and-available-use>
50. Poon RT, Lo SH, Fong D, et al. (2002) Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 183: 42-52
51. Robert Koch Institut (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends 7. Ausgabe 2010
52. Russo S, Kain A, Saif MW (2012) Adjuvant Strategies for Resectable Pancreatic Cancer: Have We Made Progress? *JOP* 13: 139-142
53. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom (2013) Version 1.0 AWMF Registernummer 032/01002
54. Sakai M, Nakao A, Kaneko T, et al. (2005) Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. *Surgery* 137: 606-611

55. Saklad M (1941) Grading of patients for surgical procedures *Anesthesiology*; 2:281-4.
56. Traverso LW, Longmire WP Jr. (1978) Preservation of the pylorus in Duodenopancreatectomy *Surg Gynecol Obstet* 146: 959-62.
57. Traverso LW, Longmire Jr. WP (1980) Preservation of the Pylorus in Pancreaticoduodenectomy A Follow-up Evaluation. *Ann Surg* 192: 306-309
58. Traverso LW, Hashimoto Y (2008) Delayed gastric emptying: the state of the highest level of evidence. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15: 262–269
59. Vogelstein B, Kinzler KW (2004) Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 10: 789-799
60. Welsch T, Büchler MW, Schmidt J (2008) Chirurgie des Pankreaskarzinoms *Gastroenterolog* 46: 1393-1403
61. Wente M, Bassi C, Dervenis C, et al. (2007) Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142: 761-768
62. Werner J, Büchler MW (2008) Pankreaskarzinom: Historie und Einführung in die Thematik. *Onkopipeline* 1: 49–51
63. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR (1935) Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vateri. *Ann Surg* 102: 763-778
64. Whipple A.O. (1945) Pancreaticoduodenectomy for islet carcinoma. *Ann Surg* 121: 847
65. Wittekind C, Sobin H, Klimpfinger M (2005) *TNM-Atlas* 148-154
66. Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, et al. (2005) Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 11: 2456-2461
67. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. (1999) Pancreaticoduodenectomy With or Without Extended Retroperitoneal Lymphadenectomy for Periapillary Adenocarcinoma. *Ann Surg* 229: 613–624
68. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. (2000) Does Prophylactic Octreotide Decrease the Rates of Pancreatic Fistula and Other Complications After Pancreaticoduodenectomy? Results of a Prospective Randomized Placebo-Controlled Trial. *Ann Surg* 232: 419–429
69. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. (2002) Pancreaticoduodenectomy With or Without Distal Gastrectomy and Extended Retroperitoneal Lymphadenectomy for Periapillary Adenocarcinoma, Part 2. *Ann Surg* 236: 355–368



## Publikation

Im Publikationsprozess:

Extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing ancreaticoduodenectomy

-A randomized prospective single center trial-

Jens Sperling<sup>1,2</sup>, Jochen Schuld<sup>1</sup>, Jan Slotta<sup>1,2</sup> Alena Hechler<sup>1</sup>, Martin K. Schilling<sup>1,3</sup> and Otto Kollmar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of General, Visceral, Vascular and Pediatric Surgery, Saarland University Hospital, Homburg/Saar, Germany

<sup>2</sup>Present address: Department of General and Visceral Surgery, University Medical Center, Göttingen, Germany

<sup>3</sup>Present address: Klinik St. Anna, Luzern, Suisse



## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. O. Kollmar für die Überlassung des Themas und die Betreuung während meiner Doktorarbeit. Herrn Dr. J. Sperling danke ich für die gute Betreuung, die allzeit fachliche Unterstützung während dem Entstehungsprozess der vorliegenden Dissertation sowie den stets konstruktiven Anregungen, die mich in meiner Arbeit bestärkt und wesentlich zum Gelingen beigetragen haben.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. J. Schuld für dessen Hilfestellung bei der IT-gestützten Datenauswertung bedanken.

Abschließend gilt mein Dank meiner Familie, welche mich immer, insbesondere auch während meines Studiums, tatkräftig unterstützt hat.



## Lebenslauf

Vorname: Alena Maria

Name: Hechler

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1994-1997:  
Grundschule Luitpold, 66424 Homburg

1997- 2006:  
Gymnasium Johanneum, 66424 Homburg

Studium: 2006-2012:  
Universität des Saarlandes, 66424 Homburg

Beruflicher Werdegang: 2013-heute:  
Assistenzärztin, Uniklinik des Saarlandes,  
Klinik für Urologie und Kinderurologie