

Aus dem
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin
Chirurgische Klinik
Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Professor Dr. med. Johann Pratschke

Habilitationsschrift

Untersuchung und Validierung onkologisch-chirurgischer Konzepte zur Behandlung lokal fortgeschrittener Pankreastumoren

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Thomas Malinka
geboren in Bonn

| | |
|------------------|------------------------------|
| Eingereicht: | Januar 2020 |
| Dekan: | Prof. Dr. Axel Radlach Pries |
| 1. Gutachter/in: | Prof. Dr. Thomas Becker |
| 2. Gutachter/in: | Prof. Dr. Jörg C. Kalff |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| <u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u> | 3 |
| <u>1 EINLEITUNG</u> | 4 |
| 1.1 PATHOGENESE UND EPIDEMIOLOGIE DES PANKREASKARZINOMS | 4 |
| 1.2 DAS „PRIMÄR RESEKTABLE“ PANKREASKARZINOM | 6 |
| 1.3 DAS „BORDERLINE RESEKTABLE“ PANKREASKARZINOM | 10 |
| 1.4 DAS LOKAL FORTGESCHRITTENE („NICHT RESEKTABLE“) PANKREASKARZINOM..... | 14 |
| 1.5 DAS „METASTASIERTE“ PANKREASKARZINOM | 16 |
| 1.6 ZIELSETZUNG | 19 |
| <u>2 EIGENE ARBEITEN</u> | 20 |
| 2.1 STELLENWERT DER NEOADJUVANTEN CHEMOTHERAPIE ZUR BEHANDLUNG VON „BORDERLINE RESEKTABLEN“ PANKREASKARZINOMEN | 20 |
| 2.2 DIE MULTIVISZERALRESEKTION IM RAHMEN DER PANKREASLINKSRESEKTION: EINFLUSS AUF GESAMTÜBERLEBEN UND POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN | 29 |
| 2.3 AUTOLOGER LÖSUNGSANSATZ ZUR REKONSTRUKTION EINER TUMORINFILTRIERTEN MESENTERICOPORTALEN GEFÄßBACHSE MITTELS LIGAMENTUM FALCIFORME..... | 38 |
| 2.4 STELLENWERT DER APPLEBY-OPERATION ZUR ARTERIELLEN GEFÄßRESEKTION BEI LOKAL FORTGESCHRITTEM PANKREASKORPUSKARZINOM | 48 |
| 2.5 DIE ROLLE DER ADDITIVEN LEBERTEILRESEKTION BEI HEPATISCH METASTASIERTEM PANKREASKARZINOM..... | 56 |
| <u>3 DISKUSSION</u> | 65 |
| <u>4 ZUSAMMENFASSUNG</u> | 72 |
| <u>5 LISTE DER IN DIESER SCHRIFT ZUSAMMENGEFASSTEN PUBLIKATIONEN</u> | 74 |
| <u>6 LITERATUR</u> | 75 |
| <u>7 DANKSAGUNG</u> | 85 |
| <u>8 ERKLÄRUNG</u> | 87 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| AGD | Arteria gastroduodenalis |
| AMS | Arteria mesenterica superior |
| BRPC | Borderline Resectable Pancreatic Cancer |
| CONKO | Charité Onkologie |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| FA | Folinic acid |
| FKDS | Farbkodierte Doppler-Sonografie |
| FOLFIRINOX | Kombination von Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin |
| FU | Fluorouracil |
| HR | Hazard ratio |
| IPMN | Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie |
| KI | Konfidenzintervall |
| LAPC | Locally Advanced Pancreatic Cancer |
| MCN | Muzinös-zystische Neoplasie |
| MVR | Multiviszeralresektion |
| NAC | Neoadjuvante Chemotherapie |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| PanIN | Intraepitheliale Neoplasien des Pankreas |
| PDAC | Pancreatic ductal adenocarcinoma |
| POPF | Postoperative pancreatic fistula |
| PPH | Postpancreatectomy hemorrhage |
| USA | United States of America |

1 Einleitung

Aus therapeutischer Sicht stellt die radikale chirurgische Resektion derzeit unverändert die einzige kurativ intendierte Therapie für das duktale Adenokarzinom des Pankreas dar. Dabei liegt das Langzeitüberleben nach Resektion immer noch bei etwa 20% [1]. Das Auftreten von Lokalrezidiven sowie der Nachweis eines metastasierten Krankheitsbildes spielen in diesem prognostischen Kontext eine entscheidende Rolle [2]. Ein verspäteter Symptombeginn führt oftmals zur Diagnosestellung erst im lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Krankheitsstadium. Trotz intensiver Bemühungen in der klinischen Forschung konnten bis heute lediglich moderate Verbesserungen des medianen Überlebens erzielt werden. Folglich gehört das Pankreaskarzinom weiterhin in die Gruppe der Tumoren mit der schlechtesten Prognose.

1.1 Pathogenese und Epidemiologie des Pankreaskarzinoms

Bei der Mehrzahl der Pankreaskarzinome handelt es sich um duktale Adenokarzinome (95%), welche als Folge einer malignen Transformation des exokrinen Pankreasanteils entstehen. Als treibende Kraft versteht man hierbei sequentielle Mutationen und genetische Aberrationen, welche im Sinne des Progressionsmodells zu einer progredienten malignen Umwandlung duktaler Epithelzellen in präkanzeröse Vorstufen münden [3]. Hierbei werden intraepitheliale Neoplasien (PanIN), muzinös zystische Neoplasien (MCN), und intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN) unterschieden [4]. Charakteristisch für die Progression von Dysplasien zum Adenokarzinom sind neben gezielten Mutationen im KRAS-Onkogen, inaktivierte Tumorsuppressorgene wie TP53, CDKN2A und SMAD4 [5–8]. Während zystische Pankreastumoren ebenfalls ihren Ursprung im Gangepithel finden, unterscheidet die histologische Differenzierung des Weiteren azinäre Tumore, welche von

sekretproduzierenden Parenchymzellen ausgehen. Endokrine Tumore stellen eine seltene Tumoridentität dar und lassen sich gezielt von den endokrinen Langerhans-Inseln ableiten [9]. Für das Pankreaskarzinom ist die geschlechtsspezifische Verteilung gleich und so werden in Deutschland jährlich ca. 8.800 Neuerkrankungen bei Männern und ca. 8.300 bei Frauen diagnostiziert [10]. Typisch ist eine Erkrankung im höheren Lebensalter. Männer zeigen ein mittleres Erkrankungsalter von 70 Jahren, während Frauen im Mittel um das 76. Lebensjahr betroffen sind. In Bezug auf neuauftretene Krebserkrankungen steht das Pankreaskarzinom für Frauen an sechster, und Männern an zehnter Stelle der häufigsten Neudiagnosen [10]. Hierbei sind die Inzidenzen kontinuierlich steigend und basierend auf Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes kann in den nächsten 25 Jahren mit einer weiteren Zunahme der Fallzahlen um mehr als 30% auf ca. 22.300 Neuerkrankungen im Jahre 2040 in Deutschland gerechnet werden [11]. Diese Einschätzung stimmt mit internationalen Extrapolationen überein, welche für das Jahr 2030 das Pankreaskarzinom als zweithäufigste tumorbedingte Todesursache in den USA prognostizieren [12,13].

Folglich ist eine kontinuierliche Analyse möglicher Parameter essentiell, welche eine Verbesserung der Prognose auch durch die Implementierung optimierter Behandlungskonzepte im interdisziplinären Konsens ermöglichen.

1.2 Das „primär resektable“ Pankreaskarzinom

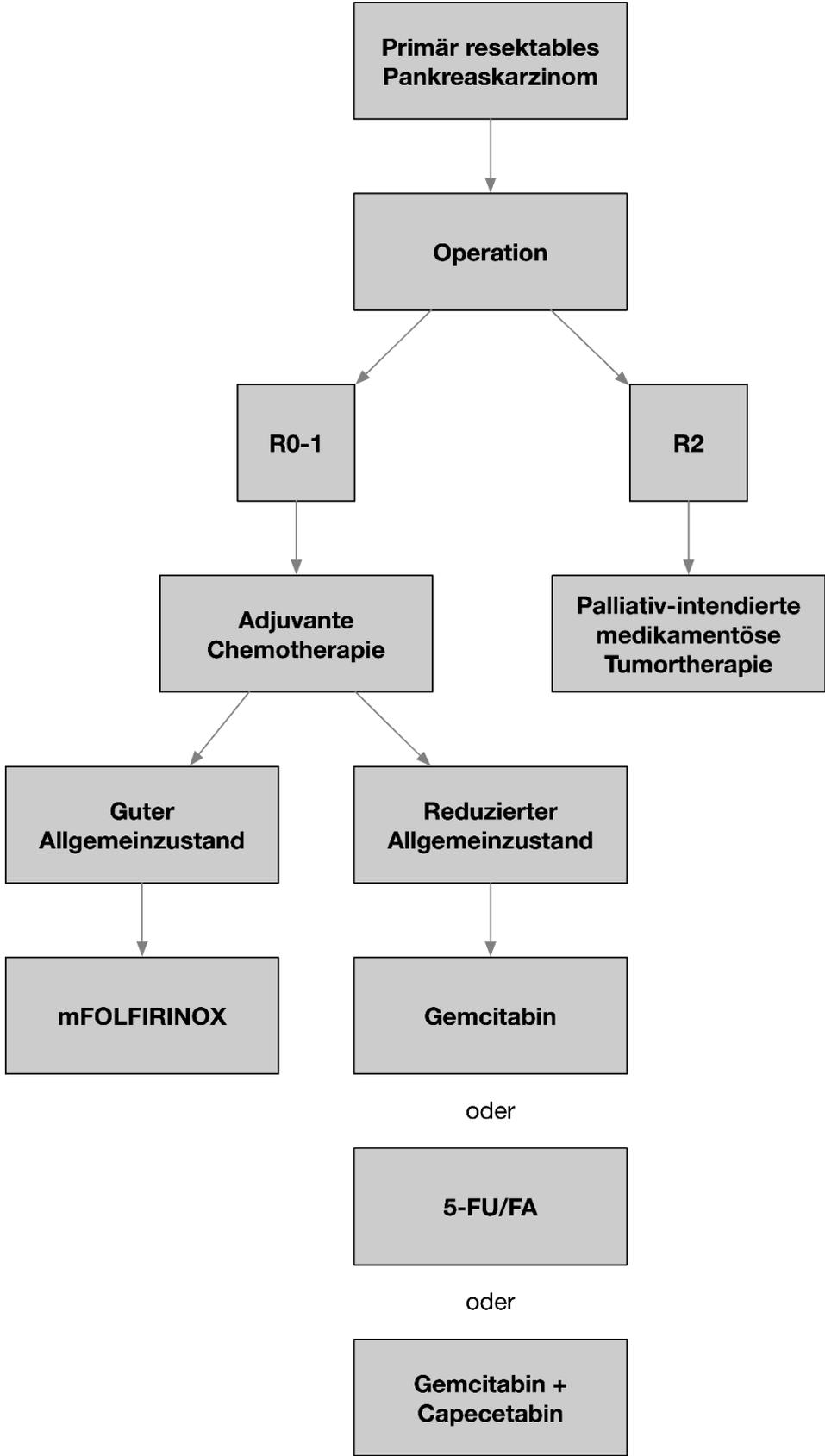
Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind lediglich 15-20% aller Patienten in einem primär resektablen Stadium [14]. Kriterium für die primäre Resektion ist die postulierte vollständige Resektabilität auf Grundlage der präoperativen Bildgebung mit dem gezielten Augenmerk auf ein lokal infiltratives Wachstum, eine Peritonealkarzinose oder einer Lebermetastasierung, da stets eine R0-Resektion angestrebt werden sollte [1,15–18]. Die lokale Tumorausdehnung wird hierbei streng nach der Tumorbeziehung zu den benachbarten Viszeralgefäßen beurteilt. Des Weiteren werden Komorbiditäten sowie der altersbedingte Allgemeinzustand des Patienten in Betracht gezogen [19,20]. Die gewählte chirurgische Methode ist anschließend abhängig von der genauen Tumorlokalisierung und umfasst die partielle Duodenopankreatektomie (als pyloruserhaltende oder klassische Whipple-Operation), die totale Duodenopankreatektomie oder die Pankreaslinksresektion. Generell wird hier die Empfehlung zur operativen Behandlung in „High-volume“ Zentren ausgesprochen, da sich hierdurch eine signifikante Risikoreduktion der postoperativen Mortalität um 53% ergibt [21]. Zahlreiche Studien konnten die Fragestellung nach einer neoadjuvanten Vorbehandlung beim primär als „resektabel“ klassifizierten Pankreaskarzinom bis dato nicht überzeugend befürworten. Auch wenn tumorbiologisch eine präoperative Systemtherapie sinnvoll erscheint, konnten die vorliegenden Studien hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens, krankheitsfreien Überlebens sowie dem Gesamtüberleben keinen Vorteil gegenüber der primären Operation aufzeigen [22–24]. Obwohl ein pathologisch objektivierbares Tumoransprechen auf eine präoperative Vorbehandlung mit der Prognose zu korrelieren scheint, kann derzeit anhand der vorliegenden Studienlage keine allgemeine Empfehlung für eine Neoadjuvanz ausgesprochen werden [25,26].

Nach erfolgter Resektion und Rekonvaleszenz ist eine adjuvante Chemotherapie streng indiziert, da das krankheitsfreie Langzeitüberleben damit signifikant verlängert wird [27–29]. Basierend auf den Studienergebnisse der CONKO-001-Studie sollte eine entsprechende individualisierte medikamentöse Therapie innerhalb von sechs Wochen nach Operation eingeleitet werden [29,30]. Im Rahmen der retrospektiven ESPAC-3-Studie konnte allerdings auch gezeigt werden, dass eine Initiierung der adjuvanten Chemotherapie bis zu 12 Wochen nach stattgehabter Operation zu keiner Beeinträchtigung der Langzeitergebnisse führt [31]. Altersbeschränkungen zur Durchführung einer adjuvanten Therapie ergeben sich aus der vorbestehenden Literatur nicht. Wenn die Therapie initiiert wird, sollte die Dauer jedoch nach übereinstimmender Meinung 6 Monate betragen [32,33]. In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des jeweiligen Patienten zeigt modifiziertes FOLFIRINOX derzeit die signifikanteste Verbesserung des medianen krankheitsfreien Überlebens auf 21.6 Monate (HR 0.58; Median 8.8 Monate) und verlängert darüber hinaus das Gesamtüberleben auf 54.4 Monate (HR 0.64; Median 19.4 Monate) [34]. Auch kann eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch Gemcitabin als adjuvante Monotherapie (HR 0.55; Median 6.7 Monate) festgehalten werden, welches zusätzlich das 5-Jahresüberleben (20.7% vs. 10.4%) durch alleinige Applikation verlängert [34]. Im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie zeigte eine Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin gegenüber Gemcitabin als Monotherapie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0.82; Median 2.5 Monate). Hingegen konnte die krankheitsfreie Gesamtüberlebenszeit nicht entscheidend beeinflusst werden [35]. Neueste Untersuchungen validierten die adjuvante Gabe einer Kombination von nab-Paclitaxel mit Gemcitabin gegenüber der alleinigen Gabe von Gemcitabin nach erfolgreicher Resektion, da sich diese Kombination insbesondere in der metastasierten Situation in Bezug auf das Überleben als vorteilhaft zeigte. Hier konnte ein

verbessertes krankheitsfreies Überleben in der Interimsanalyse aufgezeigt werden (HR 0.82 für beide), so dass die adjuvante Kombination von nab-Paclitaxel mit Gemcitabin eine weitere Option bei Patienten darstellen kann, die nicht für die adjuvante Gabe von FOLFIRINOX qualifizieren [36]. Für die adjuvante Radiochemotherapie lässt sich festhalten, dass für sie bisher kein objektivierbarer Nutzen nach stattgehabter Pankreasresektion belegt werden kann [37–39]. Ein Einsatz wird gegenwärtig lediglich im Rahmen von kontrollierten Studien nach R1-Resektion diskutiert [40,41].

Zusammenfassend ist für das primär resektable Pankreaskarzinom die direkte Operation derzeit unverändert die Therapie der Wahl. Für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann modifiziertes FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) als derzeitiger Standard in der adjuvanten Therapie vorgeschlagen werden. Zeigen Patienten einen reduzierten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2), so steht Gemcitabin als Monotherapie für die Adjuvanz zur Verfügung. Eine exemplarische Schemazeichnung derzeit vorgeschlagener Therapieentscheide zur Behandlung des „primär resektablen“ Pankreaskarzinoms ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Exemplarische Schemazeichnung derzeit vorgeschlagener Therapieentscheide zur Behandlung des „primär resektablen“ Pankreaskarzinoms



1.3 Das „borderline resektabel“ Pankreaskarzinom

Oftmals wird in der initialen Bildgebung ein Teil der Patienten radiologisch wie auch chirurgisch als „borderline resektabel“ klassifiziert. Diese Patienten scheinen durch ein erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zu Patienten mit eindeutiger Resektabilität charakterisiert zu sein, wobei eine exakte allgemeingültige Klassifikation zur Definition nicht existiert [42].

Die beiden am häufigsten eingesetzten Definitionen basieren zumeist auf den Empfehlungen der MD Anderson Gruppe sowie der American Hepatopancreatobiliary Association (AHPBA)/Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT)/Society of Surgical Oncology (SSO), welche durch das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) modifiziert wurden [43,44]. Beiden ist eine Differenzierung zwischen „grenzwertig resektabel“ und „nicht resektabel“, auf der Grundlage radiologischer Bildgebung gemeinsam und umfasst im Wesentlichen die folgenden Punkte:

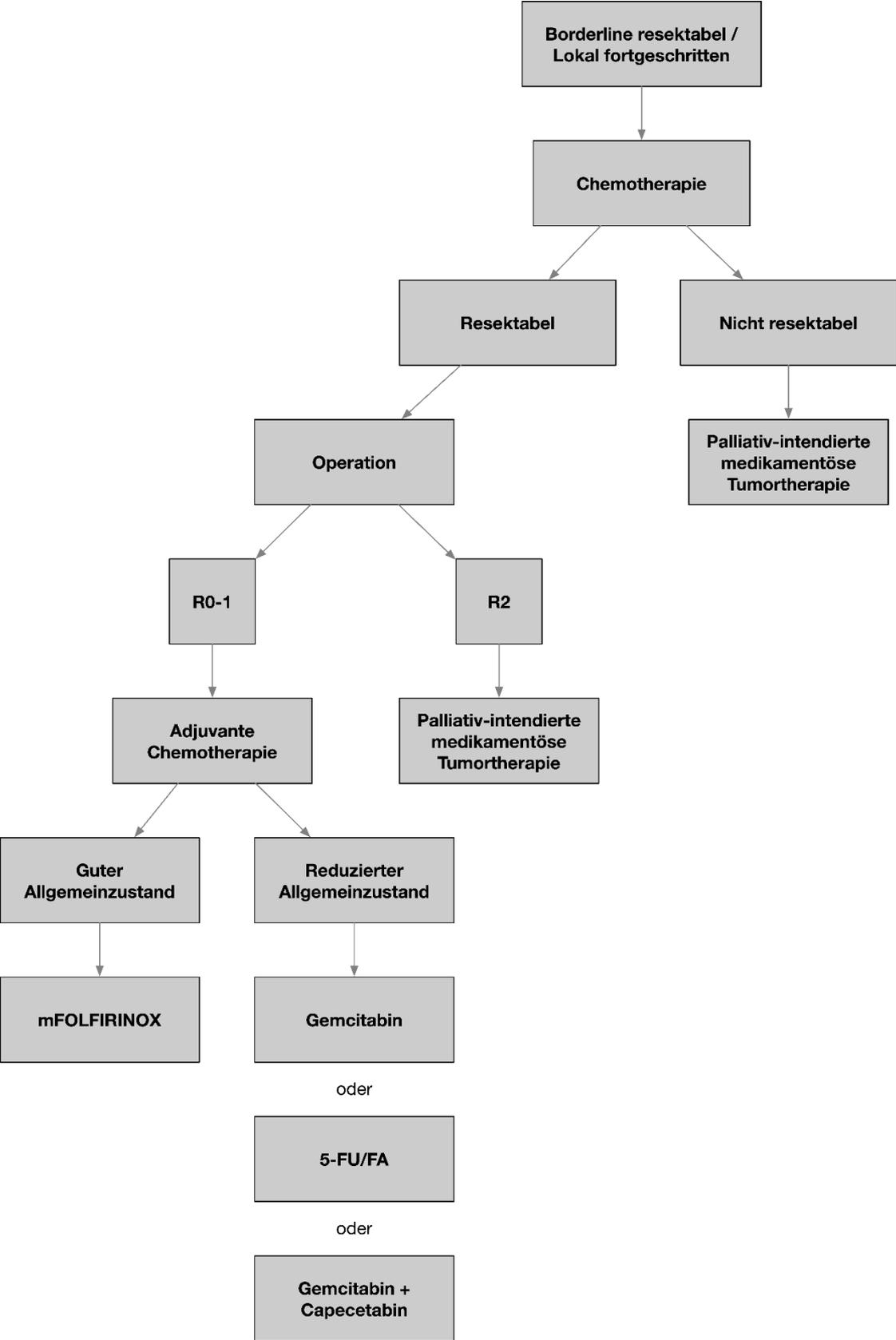
- Das Fehlen von Fernmetastasen.
- Die Infiltration der mesentericoportalen Gefäßachse durch einen direkten Tumorkontakt mit oder ohne stenosierende Beteiligung des Gefäßlumens.
- Sog. Encasement der mesentericoportalen Gefäßachse ohne gleichzeitiges Encasement benachbarter arterieller Strukturen.
- Kurzstreckiger venöser tumorthrombotischer Gefäßverschluss oder Encasement des Tumors. Hier finden sich allerdings geeignete Gefäße proximal und distal des Verschlusses, welche eine gezielte Resektion und sichere Gefäßrekonstruktion ermöglichen.

- Sog. Encasement der Arteria gastroduodenalis (AGD) bis zur Arteria hepatica. Entweder mit einem kurzstreckigen Encasement oder unmittelbarem Kontakt zur Arteria hepatica. Eine Ausdehnung bis zum Truncus coeliacus zeigt sich nicht.
- Ummauerung der Arteria mesenterica superior (AMS) bis max. 180 Grad der Gefäßzirkumferenz.

Hierbei ist bemerkenswert, dass grenzwertige Resektabilität und loco-regionale Irresektabilität oftmals nicht einheitlich differenziert werden. Diese Erkenntnisse konnten bspw. aus der CONKO-007-Multizenter-Studie gezogen werden, woraufhin die Forderung nach einer Zweitmeinung durch ein interdisziplinäres Tumorboard an einem tertiären Referenzzentrum mit Schwerpunkt Pankreaschirurgie aufrecht gehalten wird [45]. Ferner ist auch die präoperative Bildgebung mit Limitationen zur adäquaten Aussage einer allfälligen Resektabilität behaftet, wobei hier die Computertomographie als derzeitiger Standard angesehen werden kann. So zeigten Fong et al. in ihrer Analyse, dass bei 6% aller Patienten mit einem Pankreaskarzinom kein Tumor in der präoperativen Bildgebung nachgewiesen werden konnte. Auch zeigte sich bei 73% der Patienten, bei denen durch das CT eine Tumorgröße von 1-2 cm präoperativ bestimmt wurde, eine deutliche Unterschätzung der Tumorgröße im Vergleich zum intraoperativen Befund [46]. In diesem Zusammenhang kann für die Computertomografie derzeit ein prädiktiver Wert von 81% (95% KI: 75–86%) in Bezug auf eine mögliche Resektabilität angegeben werden [47]. In wie weit eine additive Endosonografie die Frage nach Resektabilität beantworten kann, wurde 2016 mittels Cochrane-Analyse ausführlich untersucht. 13% aller Patienten mit einem nicht resektablen Pankreaskarzinom wurden hier als potentiell resektabel klassifiziert, während 20% der Patienten mit einem resektablen Befund als nicht resektabel eingestuft wurden. Aus den

Ergebnissen dieser systematischen Analyse konnte schlussfolgernd festgehalten werden, dass die additive Endosonografie neben der Computertomografie keinen Stellenwert zur Beurteilung der Resektabilität besitzt und dass ca. 20% aller Patienten mit einem Pankreaskarzinom durch die Interpretation der Bildgebung falsch eingestuft werden [48]. Aufgrund der unzureichenden Sensitivität sollten Patienten, welche unter einer Chemotherapie keinen signifikanten Tumorprogress in der Bildgebung aufweisen, großzügig für eine operative Exploration in Betracht gezogen werden [49]. Der Stellenwert der neoadjuvanten Vorbehandlung ist Gegenstand kontroverser Diskussion, da Ergebnisse großer randomisierter Studien noch ausstehen. Retrospektive Studienergebnisse konnten allerdings Überlebensvorteile für die Gruppe neoadjuvante Chemotherapie + Operation + adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur primären Resektion mit adjuvanter Chemotherapie für „borderline resektable“ Tumoren aufzeigen. Auch werden nach neoadjuvanter Behandlung über erhöhte Raten an R0-Resektionen im Vergleich zu primär resezierten Patienten berichtet bei gleichzeitig fehlender Erhöhung von postoperativen Komplikationen [50–55]. Eine exemplarische Schemazeichnung derzeit vorgeschlagener Therapieentscheide zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Exemplarische Schemazeichnung derzeit vorgeschlagener Therapieentscheide zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms



1.4 Das lokal fortgeschrittene („nicht resektabel“) Pankreaskarzinom

Derzeit gibt es keinen fachübergreifenden Konsens über die zielgerichtetste Behandlung von Patienten mit einem als nicht resektabel klassifizierten Pankreaskarzinom [17]. Primäres Behandlungsziel ist auch hier grundsätzlich die Resektion des Tumors anzustreben, um den Patienten eine Option auf Kuration zu ermöglichen [56]. Entsprechend werden diese Patienten oftmals einer primär medikamentösen Therapie zugeführt um ein „Downsizing“ des Tumors zu erzielen. Beste Remissionsergebnisse werden in diesem Zusammenhang mittels FOLFIRINOX oder nab-Paclitaxel/Gemcitabin erzielt [57]. Engmaschige bildmorphologische Verlaufskontrollen dienen der erneuten Beurteilung einer allfälligen Resektabilität und ermöglichen in dieser Weise eine „biologische Patientenselektion“ basierend auf der Evaluation des entsprechenden Tumoransprechens [58]. Grundsätzlich sollten diese Patienten im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz an Zentren mit entsprechender Fachexpertise beurteilt werden. Zeigt sich eine Infiltration benachbarter Strukturen, kann eine „en bloc“-Resektion sinnvoll sein und so eine radikale Tumorkontrolle sowie vergleichbare Überlebensdaten ermöglichen [59–61]. Infiltrationen im Bereich des Truncus coeliacus oder der AGD stellen chirurgisch-technisch heutzutage keine absolute Kontraindikation für eine Resektion dar, sind aufgrund der aktuellen Datenlage allerdings lediglich für Einzelfälle in Zentren mit entsprechender Expertise zu empfehlen [62,63]. Essentiell bei diesem auch als Operation nach Appelby genannten Verfahren ist die präoperative Konditionierung der Leberperfusion. Hierzu erfolgt präoperativ eine superselektive Embolisation der einzelnen Abgänge des Truncus coeliacus, wodurch eine suffiziente Umgehung der arteriellen Perfusion über duodenopankreatische Kollateralen von der AMS hin zur AGD resultiert [64]. Einzelne kleinere Fallserien beschreiben die sichere technische Umsetzbarkeit sowie objektivierbare Radikalität [65]. Größere vergleichende Analysen sind zu diesem Thema allerdings derzeit

weiterhin fehlend. Bei einer Infiltration der mesentericoportalen Gefäßachse ist die Überlebenszeit mit einem medianen Gesamtüberleben von 12-13 Monaten vs. 6-9 Monate im Falle einer arteriellen Tumorbeteiligung als deutlich günstiger einzustufen [66,67]. Folglich sollte eine Infiltration der mesentericoportalen Achse oder der Vena lienalis nicht als Kontraindikation für eine Resektion angesehen werden [68–70]. Die Morbidität und Mortalität nach segmentalem Gefäßersatz wird in zahlreichen Publikationen als gleichwertig zur alleinigen Pankreasresektion beschrieben [71–73]. Für den Ersatz kommen zumeist allogene sowie synthetische Materialien zum Einsatz [74]. In wie weit autologe Materialien einen sicheren und adäquaten Gefäßersatz ermöglichen können, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen [75].

Im Hinblick auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie zeigt sich in der lokal fortgeschrittenen Situation ein wenig überzeugendes Bild. So musste beispielsweise eine prospektiv randomisierte Studie nach erfolgter Interimsanalyse aufgrund eines signifikant reduzierten Gesamtüberlebens nach neoadjuvanter Therapie vorzeitig abgebrochen werden [76].

Sollte für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom die Radiochemotherapie im Rahmen eines individuell konsentierten Behandlungskonzeptes implementiert werden, so empfiehlt sich die primäre Durchführung einer Chemotherapie über einen Betrachtungszeitraum von 3 Monaten. Diese Vorgehensweise erlaubt eine biologische Selektion, welche im Anschluss lediglich Patienten ohne Tumorprogress einschließt [77]. Eine exemplarische Schemazeichnung derzeit vorgeschlagener Therapieentscheide zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms ist ebenfalls in Abbildung 2 dargestellt.

1.5 Das „metastasierte“ Pankreaskarzinom

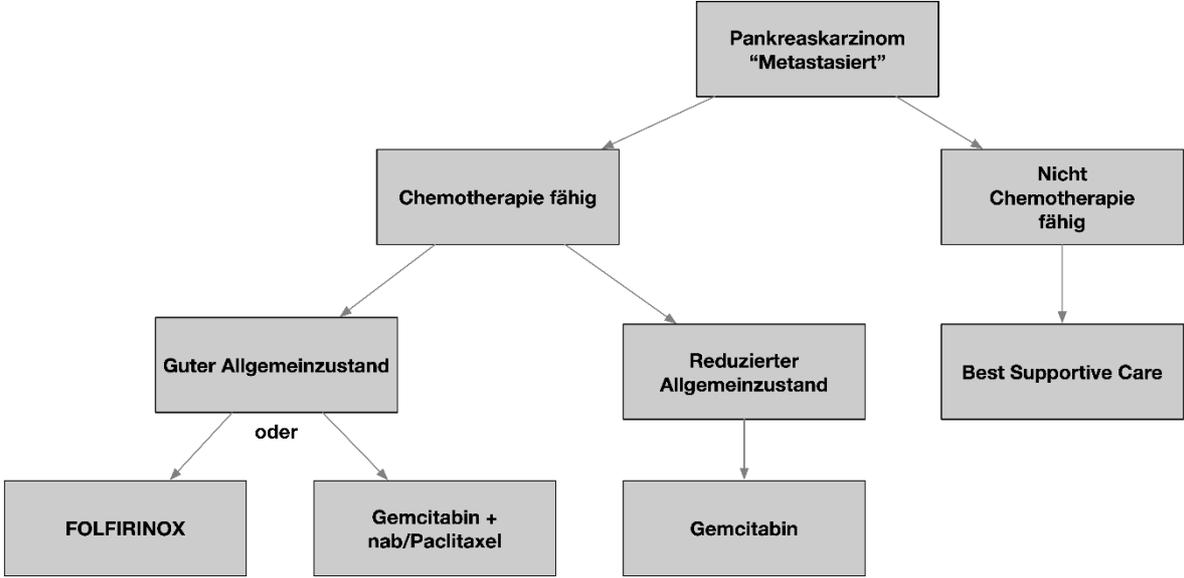
In Anlehnung an die derzeit gültigen Leitlinien wird bei einem Nachweis von Fernmetastasen eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas aktuell keine Empfehlung zur Resektion des Primarius sowie der entsprechenden Herde ausgesprochen, da ein überwiegender Teil der vorhandenen Datenlage keine objektivierbare Verbesserung der Prognose aufzeigt [78–81].

Die Folge ist daher zumeist eine palliativ intendierte Chemotherapie in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten. Die Prognose muss dann insgesamt als stark limitiert beschrieben werden [82]. Grundsätzlich kann aber festgehalten werden, dass eine Chemotherapie in der Palliativsituation einer lediglich unterstützend ausgerichteten Therapie in Bezug auf Überleben und Lebensqualität nachweisbar überlegen ist [83–85]. Verringerter Gewichtsverlust sowie ein deutlich reduzierter Schmerzmittelverbrauch sind objektivierbare Folgen und ein zeitnahe Beginn folglich ratsam [86,87]. FOLFIRINOX oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel konnten in diesem Kontext die Überlebenszeit auf Median 11 Monate, resp. 8.5 Monate im Vergleich zu Median 6.7 Monaten bei alleiniger Applikation von Gemcitabin steigern, sind allerdings mit erheblichen toxischen Begleiterscheinungen vergesellschaftet [86]. Insbesondere bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand kommt demzufolge die alleinige Gabe von Gemcitabin weiterhin als Erstlinientherapie zum Einsatz und kann in diesem Kontext 1-Jahres-Überlebensraten im Bereich von 18-20% dokumentieren [88]. Kombinationen von Gemcitabin mit Cetuximab, Bevacizumab oder Axitinib im Sinne einer „Targeted Therapy“ kommen mehrheitlich im Rahmen prospektiv randomisierter Studien zum Einsatz, da eine Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu alleiniger Gemcitabin-Applikation bisher nicht ausreichend dokumentiert werden konnte [89–91].

Simultan zu den kontinuierlichen Weiterentwicklungen der onkologischen Systemtherapien zeigten aber auch die chirurgischen Techniken in Folge zunehmender Erfahrungen und der

daraus resultierenden Expertise sowie einem verbesserten perioperativen Management deutliche Fortschritte und führten somit zu einer nachhaltigen Reduktion der operationsassoziierten Mortalität auf unter 5% in spezialisierten Zentren [92,93]. In diesem Kontext konnten kleinere Fallserien von kombinierten Pankreas- und Leberresektionen mit zum Teil vorteilhaften Ergebnissen für die Patienten publiziert werden [94,95]. In allen Fällen basierten die Entscheidungen allerdings auf hochselektionierten Beurteilungen. Übergreifende Therapieempfehlungen lassen sich ohne weiterreichende Studien daher hier nicht ableiten. Insbesondere im Kontext neuer multimodaler Therapiekonzepte lassen sich bis dato keine klaren Empfehlungen für ein operatives Vorgehen bei lokal resektablem Pankreaskarzinom mit Metastasierung aussprechen und führen unverändert zu kontroverser Diskussion. Eine exemplarische Schemazeichnung derzeit vorgeschlagener Therapieentscheide zur Erstlinientherapie bei „metastasiertem“ Pankreaskarzinom ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Exemplarische Schemazeichnung derzeit vorgeschlagener Therapieentscheide zur Erstlinientherapie bei „metastasiertem“ Pankreaskarzinom



1.6 Zielsetzung

Bezugnehmend auf die oben aufgeführten Zusammenhänge wurden die folgenden Fragestellungen in den sich unten anschließenden Publikationen systematisch untersucht:

1. Der Stellenwert der neoadjuvante Chemotherapie zur Vorbehandlung von „borderline resektablen“ Pankreastumoren.
2. Der Einfluss der Multiviszeralresektion auf postoperative Komplikationsraten sowie das Gesamtüberleben im Rahmen der Pankreaslinksresektion.
3. Die Untersuchung eines autologen Lösungsansatzes zur Rekonstruktion der mesentericoportalen Gefäßachse nach erforderlicher Resektion aufgrund begleitender Tumorinfiltration mittels Ligamentum falciforme.
4. Der Stellenwert der Appleby-Operation zur arteriellen Gefäßresektion beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskorpuskarzinom
5. Die Rolle der additiven Leberteileresektion bei hepatisch metastasiertem Pankreaskarzinom.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie zur Behandlung von „borderline resektablen“ Pankreaskarzinomen

Timmermann L, Rosumeck N, Klein F, Pratschke J, Pelzer U, Bahra M, **Malinka T.**

Neoadjuvant Chemotherapy Enhances Local Postoperative Histopathological Tumour Stage in Borderline Resectable Pancreatic Cancer - A Matched-Pair Analysis.

Anticancer Res. 2019 Oct;39(10):5781-5787. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13781>

Der folgende Text ist teilweise aus dem Abstract der obengenannten Publikation übernommen. Übersetzung durch den Autor.

Borderline resektable Pankreaskarzinome (BRPC) werden zunehmend mittels neoadjuvanter Chemotherapie vorbehandelt, um im Anschluss eine radikale Tumorresektion zu ermöglichen. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf das histopathologische Tumorstadium sowie die übergreifende prognostische Relevanz gezielt zu evaluieren.

Im Rahmen einer 3:1 Matched-Pair Vergleichsanalyse konnten in einem Betrachtungszeitraum von 2016 bis 2018 gesamthaft 132 Patienten eingeschlossen werden. Hierbei erhielten 99 Patienten eine neoadjuvante Vorbehandlung (NAC-Gruppe), während 33 Patienten einer direkten Operation zugeführt wurden. Der Einfluss der NAC auf den postoperativen Nodalstatus, eine nachweisbare Gefäß- und Perineuralscheideninfiltration, Ausmaß der Radikalität, sowie das Tumorgrading wurden hierbei gezielt histopathologisch beurteilt. Ferner untersuchten wir die perioperative Komplikationsrate, die Krankenhausverweildauer sowie die Mortalität.

Als Ergebnis zeigte sich in der NAC-Gruppe neben einer signifikant reduzierten Lymphgefäßinfiltration (9.4% vs. 55.3%; $p=0.0004$), ein gesamthaft reduzierter Lymphknotenbefall (51.5% vs. 72.7%; $p=0.032$). Die Gefäß- und Perineuralscheideninfiltration, sowie auch das Tumorgrading und der Resektionsstatus zeigten aber keinen signifikanten Unterschied. Hingegen hatten Patienten in der NAC-Gruppe signifikant niedrigere Raten an einer postoperativen Pankreasfistel (POPF) (18.2% vs. 24.3%; $p=0.034$).

Schlussfolgernd beeinflusst die NAC signifikant das histopathologische Tumorstadium, ohne die perioperativen Komplikationsraten, die Krankenhausverweildauer, die Wiederaufnahmen oder die Mortalität zu kompromittieren. Folglich erscheint die NAC als sichere und vorteilhafte Vorbehandlung, wobei weitere gezielte Untersuchungen mit Subgruppenanalysen erforderlich sind, um weiterreichende Empfehlungen in der Klinik zu ermöglichen. In wie weit die fehlende Affektion der Perineuralscheideninfiltration das Auftreten von Lokalrezidiven beeinflusst ist Gegenstand weiterreichender Untersuchungen.

2.2 Die Multiviszeralresektion im Rahmen der Pankreaslinksresektion: Einfluss auf Gesamtüberleben und postoperative Komplikationen

Malinka T, Klein F, Andreou A, Pratschke J, Bahra M.

Distal Pancreatectomy Combined with Multivisceral Resection Is Associated with Postoperative Complication Rates and Survival Comparable to Those After Standard Procedures.

J Gastrointest Surg. 2018 Sep;22(9):1549-1556. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3804-z>

Der folgende Text ist teilweise aus dem Abstract der obengenannten Publikation übernommen. Übersetzung durch den Autor.

Pankreastumoren, welche im Pankreaskörper oder Pankreasschwanz lokalisiert sind, zeigen oftmals ein spätes Auftreten von Symptomen und werden demzufolge gehäuft erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert. Als Folge kann sich eine infiltrative Beteiligung von benachbarten Strukturen oder eine Metastasierung präsentieren. Da die radikale chirurgische Resektion weiterhin die einzige kurativ intendierte Therapieoption darstellt, stellt sich die Frage, in wie weit eine Multiviszeralresektion (MVR) den postoperativen Verlauf sowie das Gesamtüberleben beeinflussen kann.

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir in der vorliegenden retrospektiven Analyse 494 Patienten in einem Betrachtungszeitraum von Januar 1994 bis Juni 2014. Bei 126 Patienten musste die Pankreaslinksresektion mit einer Multiviszeralresektion kombiniert werden, um eine radikale Tumorsektion zu ermöglichen. Zur Beurteilung des Einflusses der MVR auf den postoperativen Verlauf sowie das Gesamtüberleben erfolgte eine 1:1 Matched-Pair Vergleichsanalyse mit 126 Patienten die lediglich eine Pankreaslinksresektion erhielten. In Bezug auf die Rate an POPF und PPH zeigte sich kein signifikanter Einfluss durch die zusätzliche

MVR. Obwohl die Operationszeit (237.8 ± 57.9 vs. 203.5 ± 34.5 ; $p < 0.001$) sowie der Bedarf an einer intraoperativen Bluttransfusion (18 (14.3%) vs. 5 (4.0%); $p < 0.001$) in der Gruppe mit MVR signifikant erhöht war, zeigte sich in Bezug auf die postoperative Komplikationsrate, entsprechend Clavien-Dindo ≥ 3 , kein Unterschied. Darüber hinaus zeigte die gezielte Überlebensanalyse keinen signifikanten Unterschied, so dass zusammenfassend die MVR im Rahmen der Pankreaslinksresektion als sicherer additiver Schritt in ausgewählten Patienten empfohlen werden kann, um eine radikale Tumorkontrolle zu erzielen.

2.3 Autologer Lösungsansatz zur Rekonstruktion einer tumorinfiltrierten mesentericoportalen Gefäßachse mittels Ligamentum falciforme

Malinka T, Klein F, Denecke T, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M.

The Falciform Ligament for Mesenteric and Portal Vein Reconstruction in Local Advanced Pancreatic Tumor: A Surgical Guide and Single-Center Experience.

HPB Surg. 2018 Oct 1;2018:2943879. <https://doi.org/10.1155/2018/2943879>

Der folgende Text ist teilweise aus dem Abstract der obengenannten Publikation übernommen. Übersetzung durch den Autor.

Erweiterte Pankreasresektionen mit zusätzlicher vaskulärer Resektion gelten heutzutage als technisch sicher durchführbar und haben die Möglichkeiten der radikalen Tumorresektion entsprechend erweitert. Auch zeigen neue Analysen vergleichbare Gesamtüberlebensraten nach zusätzlicher venöser Gefäßresektion im Vergleich zur alleinigen Pankreasresektion, sodass diese in entsprechenden Zentren mittlerweile standardisiert durchgeführt werden. Ist nach erfolgter vaskulärer Resektion eine Direktnaht oder Anastomose allerdings technisch nicht umsetzbar, so ist ein geeigneter Gefäßersatz erforderlich, um eine Kompromittierung des Blutflusses zu verhindern. Auch wenn unterschiedliche Materialien wie bspw. Rinderperikard- oder Polytetrafluorethylen (PTFE) -Prothesen zur Verfügung stehen, ist ihr größter Nachteil der nicht autologe Ursprung des Materials, was bspw. eine additive Antikoagulation erforderlich machen kann.

Im Rahmen dieser Analyse untersuchten wir das Ligamentum falciforme als potentiellen autologen Gefäßersatz in Bezug auf technische Umsetzbarkeit und Zuverlässigkeit. Hierzu wurden insgesamt 11 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von Juni 2017 bis Januar 2018 retrospektiv betrachtet. Bei allen erfolgte im Rahmen einer Pankreasresektion ein

Gefäßersatz im Bereich der mesentericoportalen Gefäßachse mittels Ligamentum falciforme. Bei neun Patienten erfolgte der Gefäßersatz mittels Patch-Plastik, während bei zwei Patienten ein entsprechend geformter Graft interponiert wurde. Klinische Parameter, Durchgängigkeit sowie Langzeitergebnisse wurden dokumentiert und beurteilt. Der jeweilige Gefäßersatz benötigte im Mittelwert 34 Minuten und führte zu keiner Erhöhung der perioperativen Morbidität. Objektiviert mittels farbkodierter Doppler-Sonografie (FKDS) zeigten neun Patienten einen ungestörten mesentericoportalen Blutfluss mit einer mittleren Flussrate von 34 cm/s am Tag der Entlassung, während bei zwei Patienten ein kompletter Verschluss diagnostiziert werden musste. Bei allen neun Patienten mit unauffälligem FKDS zeigte sich eine fortbestehende Durchgängigkeit der mesentericoportalen Achse an unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten im ambulanten Verlauf.

Als Folge kann das Ligamentum falciforme als sicherer und zuverlässiger autologer Gefäßersatz vorgeschlagen werden, welcher aufgrund seiner variablen Anpassbarkeit einen optimalen Größeneinsatz ermöglicht.

2.4 Stellenwert der Appleby-Operation zur arteriellen Gefäßresektion bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskorpuskarzinom

Malinka T, Timmermann L, Klein F, Fehrenbach U, Pratschke J, Bahra M

Is there a Role for the Appleby Procedure in 2020? Results from a Matched-Pair-Analysis. Anticancer Res. 2020 Jan;40(1):387-392. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13964>

Der folgende Text ist teilweise aus dem Abstract der obengenannten Publikation übernommen. Übersetzung durch den Autor.

Lokal fortgeschrittene Pankreastumoren, welche im Bereich des Pankreaskorpus lokalisiert sind, können oftmals eine infiltrative Beteiligung des Truncus coeliacus aufzeigen und werden in der Folge gehäuft als nicht resektabel klassifiziert. Folge ist dann eine zumeist palliativ intendierte Chemotherapie und eine entsprechend eingeschränkte Prognose für die Patienten. Für ausgewählte Patientengruppen kann jedoch eine erfolgreiche R0-Resektion durch eine kombinierte subtotale Pankreaslinksresektion mit gleichzeitiger Resektion des Truncus coeliacus einen Überlebensvorteil bedeuten. Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung ist die entsprechende interdisziplinäre Expertise am jeweiligen Zentrum. Im Rahmen dieser Studie wurde der Stellenwert der Appleby-Operation evaluiert.

Hierzu wurden in einem Betrachtungszeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2018 alle Patienten mit einer subtotalen Pankreaslinksresektion aus einer prospektiv erstellten Datenbank identifiziert und weiter betrachtet. Insgesamt konnten 20 Patienten mit einer Appleby-Operation mit 20 Patienten mit alleiniger subtotaler Pankreaslinksresektion ohne Resektion des Truncus coeliacus mittels 1:1 Matched-Pair Vergleichsanalyse untersucht werden. Hierzu wurden klinische Parameter, Komplikationsraten sowie das Gesamtüberleben dokumentiert und entsprechend interpretiert.

Die Rate an perioperativen Komplikationen zeigte sich in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate an schwerwiegenden postoperativen Blutungskomplikationen (PPH Typ C) in der Appleby-Gruppe. In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Schlussfolgernd präsentiert sich die Appleby-Operation als multimodale, technisch anspruchsvolle aber sichere Operationsmethode, welche mit deutlich erniedrigten Blutungskomplikationen assoziiert ist. Die vergleichbaren allgemeinen Komplikationsraten sowie das äquivalente Gesamtüberleben rechtfertigen dieses Vorgehen im Rahmen interdisziplinärer Therapiekonzepte und sollten folglich zum Repertoire ausgewiesener Pankreaszentren gehören.

2.5 Die Rolle der additiven Leberteilresektion bei hepatisch metastasiertem Pankreaskarzinom

Andreou A, Knitter S, Klein F, **Malinka T**, Schmelzle M, Struecker B, Schmuck RB, Noltsch AR, Lee D, Pelzer U, Denecke T, Pratschke J, Bahra M.

The role of hepatectomy for synchronous liver metastases from pancreatic adenocarcinoma. Surg Oncol. 2018 Dec;27(4):688-694. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.09.004>

Der folgende Text ist teilweise aus dem Abstract der obengenannten Publikation übernommen. Übersetzung durch den Autor.

Lediglich 10-20% aller Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) können einer primär kurativ-intendierten Resektion zugeführt werden, da sich bei Diagnosestellung bereits ein lokal fortgeschrittener Befund oder eine Metastasierung präsentiert. Im Falle einer nachweisbaren Metastasierung zeigen bis zu 70% der betroffenen Patienten hepatische Herde auf, woraufhin oftmals eine palliativ intendierte Chemotherapie initiiert wird. In wie weit eine hepatische Metastasenresektion gezielter Bestandteil eines interdisziplinären Konzeptes sein kann, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Folglich war das Ziel dieser Studie, den Stellenwert der simultanen Leberteilresektion in Bezug auf die postoperative Morbidität, Mortalität sowie das Gesamtüberleben zu untersuchen und allfällige Prädiktoren zu identifizieren.

In einem Betrachtungszeitraum von 1993 bis 2015 konnten 76 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen neben einer Pankreasteilresektion (Pankreaskopfresektion 67%; Pankreaslinksresektion 25%, totale Pankreatektomie 8%) auch eine Leberteilresektion aufgrund hepatischer Herdsetzungen durchgeführt wurde.

Nach einem medianen Betrachtungszeitraum von 130 Monaten betrug das 1-, 3-, sowie 5-Jahres-Gesamtüberleben 41%, 13%, sowie 7%. In der univariaten Betrachtung waren die Resektion und Rekonstruktion der Arteria mesenterica superior ($p=0.016$); ein T4-Tumorstadium ($p = 0.086$); eine hepatische R1-Resektion ($p=0.001$); Lymphknotenmetastasen ($p=0.016$); G3-Tumordifferenzierung ($p=0.037$); das Fehlen einer präoperativen Chemotherapie ($p = 0.013$) sowie das Fehlen einer postoperativen Chemotherapie ($p=0.005$) signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Die multivariate Analyse zeigte neben einer G3-Tumordifferenzierung (HR=1.87; 95% KI=1.08–3.24; $p=0.026$) die hepatische R1-Resektion (HR=4.97; 95% KI=1.46–16.86; $p=0.010$) sowie die fehlende postoperative Chemotherapie (HR=1.88; 95% KI=1.06–3.29; $p=0.030$) als Prädiktoren für ein verschlechtertes Gesamtüberleben.

Zusammenfassend sollte die hepatische Metastasenresektion im Zuge einer Pankreasteilresektion individuell in Betracht gezogen werden, da sie als Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasierten Pankreaskarzinom positiv beeinflussen kann.

3 Diskussion

Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms zeigt in den letzten Jahren eine kontinuierliche Steigerung. So wird für das Jahr 2030 das Pankreaskarzinom als zweithäufigste tumorbedingte Todesursache in den USA prognostiziert [12,13]. Aus therapeutischer Sicht stellt die radikale chirurgische Resektion unverändert die einzige kurativ-intendierte Therapie dar. Zum Diagnosezeitpunkt präsentieren sich allerdings lediglich 10-20% aller Patienten in einem primär resektablen Zustand. Das Langzeitüberleben, auch nach erfolgreicher Resektion, liegt derzeit kumulativ weiterhin unter 20% [14,56,96]. Multimodale Behandlungskonzepte, welche moderne Chemotherapeutika mit innovativen Operationstechniken kombinieren, versuchen insbesondere in der häufig vorkommenden lokal fortgeschrittenen Situation eine mögliche Tumorresektion zu erreichen, um entsprechenden Patienten eine Option auf eine kurativ intendierte adjuvante Chemotherapie zu ermöglichen. In wie weit sich hierdurch signifikante Verbesserungen des krankheitsfreien- sowie Gesamtüberlebens erreichen lassen, ist Gegenstand der interdisziplinären Forschung. Bemerkenswert ist, dass der wesentliche Teil der derzeitigen Evidenz zum Thema des Stellenwertes einer neoadjuvanten Therapie beim sog. „borderline“ - resektablen Pankreaskarzinom auf der Grundlage retrospektiver Analysen basiert. Während einzelne Fallserien keinen nennenswerten Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf das postoperative Outcome dokumentieren konnten, zeigte eine Analyse an 575 Patienten, dass die Resektionsrate nach Vorbehandlung mit FOLFIRINOX auf 60.8% gesteigert werden konnte und identifizierten des Weiteren in der multivariaten Betrachtung die neoadjuvante Therapie als unabhängigen Prädiktor für eine verbesserte Prognose [52,97]. Eine weitere Multizenterstudie untersuchte den Einfluss von FOLFIRINOX oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel auf klinikopathologische Parameter und bewertete das krankheitsfreie sowie das Gesamtüberleben beim borderline, resp. lokal fortgeschrittenen

Pankreaskarzinom nach anschließender Resektion. Auch diese Untersuchungen dokumentierten eine klare Verbesserung der übergreifenden Prognose durch die NAC an 274 Patienten [57]. Der konkrete Einfluss der NAC auf das histopathologische Tumorstadium beim borderline resektablen Pankreaskarzinom war auch Fragestellung einer unserer retrospektiven Analysen. Hierbei konnten wir durch eine 3:1 Matched-Pair Vergleichsanalyse einen signifikanten Einfluss der NAC auf die Lymphgefäßinfiltration und einen gesamthaft reduzierten Lymphknotenbefall nachweisen. Ferner zeigte sich zusätzlich keine Beeinträchtigung der perioperativen Komplikationsraten, der Krankenhausverweildauer, der Wiederaufnahmen oder der Mortalität. Interessanterweise zeigte die Gruppe nach NAC eine signifikante Reduktion an POPF, was für die Morbidität sowie Dauer des postoperativen Verlaufs entscheidend ist. Eine Beobachtung, welche ebenfalls in der Arbeit von Cools et al. reproduziert werden konnte [98]. Zusammengefasst untermauert unsere Analyse den positiven Einfluss der NAC als sicheres und vorteilhaftes Behandlungskonzept, welches somit einen festen Stellenwert bei Patienten mit borderline resektablem Pankreaskarzinom einfordert. Vielversprechende Studien wie NEONAX (ClinicalTrials.gov: NCT02047513) und NEOLAP (ClinicalTrials.gov: NCT02125136) laufen aktuell und mögen den Grad an Evidenz zukünftig weiterreichend erhöhen.

Analog verhält es sich bei Pankreaskarzinomen, welche einer Multiviszeralresektion bedürfen, um eine radikale Tumorkontrolle zu erzielen. Auch hier ist eine Vielzahl an Vergleichsstudien beschrieben; ein übergreifender interdisziplinärer Konsens allerdings aufgrund unzureichender Evidenz noch nicht ausreichend erzielt. So beschrieben bspw. Panzeri et al., in einer Einzelzenter-Betrachtung die sichere technische Durchführbarkeit einer kombinierten Pankreaslinksresektion mit gleichzeitiger Multiviszeralresektion mit akzeptabler chirurgischer Komplikationsrate und verbessertem Langzeitüberleben [99]. Auch Irani et al. konnten in ihrer

Analyse zeigen, dass die Pankreaslinksresektion im Rahmen einer Multiviszeralresektion nicht mit einer erhöhten perioperativen Morbidität assoziiert ist. Das zwingende Erreichen von Tumorradikalität im Sinne einer R0-Resektion bleibt dabei essentiell und rechtfertigt die Ausdehnung des Eingriffs [100]. In einer eigenen Arbeit konnten wir diese Beobachtungen mit weiterer Evidenz belegen. In einer retrospektiven Analyse von 494 Patienten konnten auch wir zeigen, dass sich in Bezug auf die Rate an postoperative Pankreasfisteln (POPF) und Blutungen (Postpancreatectomy Hemorrhage, PPH) kein signifikanter Einfluss durch die zusätzliche Multiviszeralresektion ergab. Obwohl die Operationszeit, wie auch der Bedarf an einer intraoperativen Bluttransfusion in der Gruppe mit MVR signifikant erhöht war, zeigte sich in Bezug auf die postoperative Komplikationsrate, entsprechend Clavien-Dindo ≥ 3 , kein Unterschied. Darüber hinaus zeigte die gezielte Überlebensanalyse keinen signifikanten Unterschied, so dass nach unserer Interpretation, eine Multiviszeralresektion im Rahmen der Pankreaslinksresektion zum Erreichen einer radikalen Tumorkontrolle als sicheres chirurgisches Vorgehen in ausgewählten Patienten empfohlen werden kann.

Trotz aller Fortschritte in der bildmorphologischen Diagnostik kann die lokale Tumorausdehnung präoperativ lediglich mit einer Sensitivität von 81% in der Computertomografie angegeben werden [47]. Gerade im Bereich der mesentericoportalen Achse besteht ein erhöhtes Risiko für eine mögliche Tumordinfiltration, welche intraoperativ eine Resektion und Rekonstruktion in diesem Bereich erfordern kann. Verschiedene Untersuchungen konnten diesbezüglich klar belegen, dass ein entsprechender venöser Gefäßersatz nicht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist [71–73]. Auch zeigt sich hierdurch eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens, so dass die Expertise zur Durchführung eines entsprechenden Gefäßersatzes vom Viszeralchirurgen gefordert ist [68,71,93]. Obwohl diese Tatsache als klar belegt erscheint, kann aktuell kein Goldstandard

für die Rekonstruktion festgehalten werden. Jara et al. konnten in diesem Kontext bspw. Rinderperikard als geeignetes Material beschreiben. Hierdurch gelang in ihrer Analyse ein sicherer sowie verlässlicher Gefäßersatz. Ferner wurde aber auch die Forderung zur Evaluation autologer Materialien betont, um einen geeigneten Vergleich des Stellenwertes zu ermöglichen [74]. Entsprechende Materialien kamen im Sinne der Vena jugularis, der Vena saphena magna, oder der Vena renalis bereits in einer größeren Vergleichsstudie zum Einsatz. Auch hier zeigte sich keine negative Beeinflussung der perioperativen Mortalität oder des Langzeitüberlebens bei sicherer und zuverlässiger Umsetzbarkeit [101]. Ihr größter Nachteil ist allerdings die gezielte Entnahme in einer anderen anatomischen Region, welche in der Folge nachhaltig kompromittiert werden kann. Kommen synthetische Materialien wie PTFE-Prothesen zum Einsatz, so wird außerdem eine postoperative Antikoagulation zwingend gefordert [102]. Beim Ligamentum falciforme handelt es sich um eine sichelförmige Bauchwandduplikatur, welche als degenerierte Umbilikalvene verstanden werden kann und somit entwicklungsgeschichtlich einem Gefäß entspricht. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse untersuchten wir diesen potentiellen autologen Gefäßersatz in Bezug auf technische Umsetzbarkeit und Zuverlässigkeit und konnten ihn als sicheres und zuverlässiges Material identifizieren, welches aufgrund seiner variablen Anpassbarkeit zusätzlich einen optimalen Größeneinsatz ermöglicht. Eine Erkenntnis, welche simultan durch andere Gruppen beschrieben werden konnte [75,103]. So beschrieben auch Zhiying et al. die persistierende Durchgängigkeit des Gefäßersatzes im postoperativen Verlauf bei gleichzeitig ungestörter portalvenöser Leberperfusion [103].

Während die Empfehlung für eine venöse Resektion als standardisiert gelten darf, verbleibt das Vorgehen bei einer arteriellen Gefäßinfiltration Gegenstand der kontroversen Diskussion.

So wird in den gängigen Leitlinien weiterhin eine deutlich erhöhte Morbidität, sowie 5-fach erhöhte Mortalität angegeben und eine entsprechende Durchführung lediglich in Zentren mit erhöhter Fachexpertise oder im Rahmen von Studienprotokollen empfohlen [78]. Hierbei muss allerdings klar unterschieden werden, dass lediglich ein Teil der Patienten mit einer arteriellen Infiltration durch eine simultane Beteiligung des Truncus coeliacus sowie der AMS gekennzeichnet ist. Hiervon abgrenzbar, lässt sich eine Subgruppe an Patienten definieren, welche durch eine isolierte Beteiligung des Truncus coeliacus ohne gleichzeitige Kompromittierung der Aorta, der AMS oder der AGD charakterisiert ist. Bei dieser Subgruppe kann durch eine subtotale Pankreaslinksresektion mit simultaner Truncus-Resektion (Appleby-Operation) eine R0-Resektion erzielt werden und das Gesamtüberleben in der Folge signifikant verbessert werden [104–107]. Gefordert ist in diesem Kontext ein interdisziplinärer Ansatz, da die Leberperfusion zumeist präoperativ mittels selektiver Angiografie und Embolisation der Abgänge des Truncus coeliacus konditioniert werden sollte [64,65,108]. Ungeachtet aller Modifikationen und Verbesserungen dieses multimodalen Vorgehens, verbleibt die 90-Tages-Mortalität allerdings zwischen 4-17% und hinterfragt somit den Stellenwert des Verfahrens [105–107]. Im Rahmen einer retrospektiven Betrachtung konnten wir 20 Patienten nach einer Appleby-Operation mit 20 Patienten nach alleiniger subtotaler Pankreaslinksresektion mittels 1:1 Matched-Pair Vergleichsanalyse untersuchen. Hierbei zeigte sich eine signifikant erniedrigte Rate an postoperativen Blutungskomplikationen (PPH Typ C) in der Appleby-Gruppe bei vergleichbarer Rate an perioperativen Komplikationen. Zusätzlich zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben kein nachweisbarer Unterschied zwischen beiden Gruppen. Als Folge konnten wir übereinstimmend zu den bereits aufgeführten Publikationen, die Appleby-Operation als technisch anspruchsvolle, aber sichere Operationsmethode darstellen. Als standardisiertes – interdisziplinäres – Vorgehen, ggf.

kombiniert mit einer begleitenden NAC, ergibt es eine potentielle Verbesserung der Ergebnisse für diese Patienten mit lokal fortgeschrittenem Befund und sollte in der Folge an Zentren angeboten werden.

Präsentieren sich Patienten in einem metastasierten Stadium, so ist die Prognose sehr deutlich eingeschränkt. Die derzeit gängigen Leitlinien empfehlen daher nicht die Indikation zur Resektion des Primarius bzw. der entsprechenden Leberherdsetzungen [78,82,86]. Da die vollständige Tumorresektion allerdings allgemein als wichtigster prognostischer Parameter verstanden wird, stellt sich die Frage, in wie weit eine Resektion des Tumors auch in der metastasierten Situation von Benefit sein kann [18]. Dies kann zum einen im Sinne der alleinigen Resektion des Primarius oder auch in der Kombination einer Resektion des Primarius mit den Lebermetastasen realisiert werden. In selektiven Fällen kann ein solches Vorgehen zu einer objektivierbaren Verbesserung der Prognose führen [109].

Auch andere Fallserien beschreiben in diesem Zusammenhang die sichere und kurativ-intendierte simultane Resektion von Lebermetastasen im Rahmen von Pankreasresektion [94,95]. Die Ergebnisse waren allerdings überschaubar und folglich verblieb die Sinnhaftigkeit dieses Vorgehens der kontroversen Diskussion. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse versuchten wir Prädiktoren zu identifizieren, welche eindeutig mit einem reduzierten Überleben assoziiert sind und bestimmten außerdem das zu erwartende Gesamtüberleben. Hierbei konnten wir neben der sicheren Durchführbarkeit eine potentielle Begünstigung des onkologischen Ergebnisses nachweisen. Ferner konnte der prognostische Vorteil einer additiven Chemotherapie entsprechend herausgearbeitet werden. Vergleichbare Untersuchungen konnten ein medianes Überleben von 9 bis 14.5 Monate und ein 5-Jahres-Überleben von bis zu 8.1% zeigen [95,110–112]. In unserer Analyse von 76 Patienten konnten wir ein 5-Jahres-Überleben von 7% aufzeigen, welches sich darüber hinaus an

Überlebensdaten nach alleiniger Pankreasresektion anlehnt [113]. Auch nationale Vergleichsdaten, welche sowohl synchrone wie auch metachrone Resektionen von Lebermetastasen einschlossen, zeigten entsprechende 5-Jahres-Überlebensraten von 7% und postulierten eine potentielle Überlegenheit im Vergleich zur alleinigen Palliation [114]. Ähnliche Therapiekonzepte werden bereits bei hepatischen Metastasen kolorektaler Karzinome oder beim Magenkarzinom zielführend eingesetzt [115,116]. Bei diesen Tumoridentitäten werden des weiteren neoadjuvante Therapiekonzepte umgesetzt, um eine bestmögliche Prognose zu ermöglichen [117]. Auf der Grundlage unserer sowie gegenwärtiger Erkenntnisse sollten auch Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom hinsichtlich einer potentiellen neoadjuvanten Therapie evaluiert werden. Zeigen sich intraoperativ neu diagnostizierte Lebermetastasen so sollte eine allfällige R0-Resektion geprüft werden, da sie als unabhängiger Prädiktor für ein verbessertes Überleben verstanden werden kann. Zusammengefasst kann auch in der hepatisch metastasierten Situation durch multimodale Therapiekonzepte, welche extendierte Resektionen einschließen, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt werden. Eine kritische Abwägung gegenüber der alleinigen Palliation ist stets anzustreben.

Diese Arbeit stellt folglich einen aktuellen Überblick der derzeit etablierten chirurgisch-onkologischen Konzepte beim Pankreaskarzinom dar und möge die weitere Entwicklung sowie Validierung von interdisziplinären Behandlungskonzepten zukünftig unterstützen.

4 Zusammenfassung

In Anlehnung an die derzeitig erhältliche Evidenz sollten Patienten mit einem sog. „borderline“- resektablen oder lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom hinsichtlich einer potentiellen neoadjuvanten Therapie evaluiert werden. Diese Forderung kann durch die gegenwärtige Datenlage klar unterstützt werden. Zeigt sich im Zuge der Vorbehandlung kein objektivierbarer Tumorprogress, so sollten alle Patienten mit dem führenden Ziel einer R0-Resektion operativ exploriert werden, da sämtliche zur Verfügung stehenden bildmorphologischen Modalitäten eine potentielle Resektabilität unzureichend beurteilen können. Die Durchführung der Behandlung an einem tertiären Zentrum mit dem Schwerpunkt Pankreaschirurgie kann zu einer signifikanten Reduktion der Morbidität sowie Mortalität beitragen und das Outcome durch ein optimiertes perioperatives Management entscheidend verbessern. Erfordert die radikale Tumorkontrolle eine weiterreichende Multiviszeralresektion, so kann diese mit vergleichbarer Morbidität und Mortalität im Vergleich zur alleinigen Pankreasresektion durchgeführt werden. Das zwingende Erreichen von Tumorradiikalität im Sinne einer R0-Resektion ist auch in dieser Situation führend und rechtfertigt die Ausdehnung des entsprechenden Eingriffs. Hierbei sollte auch eine venöse Tumordinfiltration im Bereich der mesentericoportalen Gefäßachse nicht als Kontraindikation verstanden werden und durch den spezialisierten Viszeralchirurgen sicher umgesetzt werden. Für die Rekonstruktion stehen neben der direkten Anastomosierung, allogene sowie autologe Materialien zur Verfügung, welche sich in Bezug auf perioperative Morbidität sowie den Langzeitverlauf nicht signifikant unterscheiden. Arterielle Tumordinfiltrationen, welche den Truncus coeliacus isoliert betreffen, können durch eine subtotale Pankreaslinksresektion mit simultaner Truncus-Resektion (sog. Appleby-Operation) radikal entfernt werden. Daten zum perioperativen Verlauf sowie zum Langzeitüberleben zeigen vielversprechende Ergebnisse

und sollten weiterführend evaluiert werden. Elementar ist in diesem Zusammenhang die interdisziplinäre Zusammenarbeit, da eine präoperative Konditionierung der Leberperfusion durch eine selektive Angiografie und Embolisation zwingend erscheint. Pankreaskarzinome, welche bereits eine hepatische Metastasierung aufzeigen, sollten nicht „de prinzip“ zwangsläufig zu einer palliativ intendierten Chemotherapie führen. Neuere Daten zeigen, dass simultane Leberresektionen im Rahmen einer Pankreasresektion sicher durchgeführt werden können und ein vergleichbares Langzeitüberleben zur alleinigen Pankreasresektion resultieren kann. Folglich sollten auch diese Patienten hinsichtlich einer potentiellen neoadjuvanten Therapie evaluiert werden. Zeigen sich intraoperativ neu diagnostizierte Lebermetastasen so sollte eine allfällige R0-Resektion geprüft werden, da sie als unabhängiger Prädiktor für eine verbesserte Prognose verstanden werden kann.

Ein weiterreichender interdisziplinärer Fortschritt mit kontinuierlicher Evaluierung neuer multimodaler Behandlungskonzepte bleibt in der Folge strikt zu fordern, um zukünftigen Patienten optimale Behandlungsergebnisse zu ermöglichen.

5 Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen

1. Timmermann L, Rosumeck N, Klein F, Pratschke J, Pelzer U, Bahra M, **Malinka T**.
Neoadjuvant Chemotherapy Enhances Local Postoperative Histopathological Tumour Stage in Borderline Resectable Pancreatic Cancer - A Matched-Pair Analysis.
Anticancer Res. 2019 Oct;39(10):5781-5787. [https://doi: 10.21873/anticancerres.13781](https://doi.org/10.21873/anticancerres.13781)
2. **Malinka T**, Klein F, Andreou A, Pratschke J, Bahra M.
Distal Pancreatectomy Combined with Multivisceral Resection Is Associated with Postoperative Complication Rates and Survival Comparable to Those After Standard Procedures. J Gastrointest Surg. 2018 Sep;22(9):1549-1556. [https://doi: 10.1007/s11605-018-3804-z](https://doi.org/10.1007/s11605-018-3804-z). Epub 2018 May 10.
3. **Malinka T**, Klein F, Denecke T, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M.
The Falciform Ligament for Mesenteric and Portal Vein Reconstruction in Local Advanced Pancreatic Tumor: A Surgical Guide and Single-Center Experience.
HPB Surg. 2018 Oct 1;2018:2943879. [https://doi: 10.1155/2018/2943879](https://doi.org/10.1155/2018/2943879). eCollection 2018.
4. **Malinka T***, Timmermann L*, Klein F, Fehrenbach U, Pratschke J, Bahra M
Is there a role for the Appleby procedure in 2020? Results from a matched-peer-analysis. Anticancer Res. 2020 Jan;40(1):387-392. [https:// doi: 10.21873/anticancerres.13964](https://doi.org/10.21873/anticancerres.13964).
5. Andreou A, Knitter S, Klein F, **Malinka T**, Schmelzle M, Struecker B, Schmuck RB, Noltsch AR, Lee D, Pelzer U, Denecke T, Pratschke J, Bahra M.
The role of hepatectomy for synchronous liver metastases from pancreatic adenocarcinoma. Surg Oncol. 2018 Dec;27(4):688-694. [https://doi: 10.1016/j.suronc.2018.09.004](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.09.004). Epub 2018 Sep 18.

* geteilte Erstautorenschaft

6 Literatur

1. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2004;91:586–94.
2. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, et al. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:511–8.
3. Chand S, O’Hayer K, Blanco FF, et al. The landscape of pancreatic cancer therapeutic resistance mechanisms. *International Journal of Biological Sciences*. 2016;12:273–283.
4. Matthaei H, Schulick RD, Hruban RH, et al. Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2011;8:141–150.
5. Ying H, Dey P, Yao W, et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes and Development*. 2016;30:355–385.
6. Manuel H. Pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362:1605.
7. Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. In: *The Lancet*. 2011;607–620.
8. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:1039–1049.
9. Zhang J, Francois R, Iyer R, et al. Current understanding of the molecular biology of pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105:1005–1017.
10. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. *Krebs Deutschl 2013/2014*. 2017;11:154.
11. Koch-Institut, Z.f.K.i.R. 2018; Available online: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:7–30.
13. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. *Cancer Research*. 2014;74:2913–2921.
14. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200–1210.
15. Strobel O, Hank T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery. *Ann Surg*. 2017;265:565–573.

16. Fusai G, Warnaar N, Sabin CA, et al. Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:1309–15.
17. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v56–v68.
18. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg*. 2011;254:311–9.
19. Lightner AM, Glasgow RE, Jordan TH, et al. Pancreatic resection in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2004;198:697–706.
20. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, et al. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. In: *Annals of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 1995:426–437.
21. Nimptsch U, Krautz C, Weber GF, et al. Nationwide in-hospital mortality following pancreatic surgery in Germany is higher than anticipated. *Ann Surg*. 2016;264:1082–1090.
22. Assifi MM, Lu X, Eibl G, et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis of phase II trials. *Surgery*. 2011;150:466–473.
23. Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1644–1662.
24. Gillen S, Schuster T, Büschenfelde CM, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Medicine*;7 . Epub ahead of print April 2010. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000267.
25. Wang H, Zhao Q, Rashid A, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis. *Ann Diagn Pathol*. 2012;16:29–37.
26. Chun YS, Cooper HS, Cohen SJ, et al. Significance of pathologic response to preoperative therapy in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3601–3607.
27. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer*. 2009;101:908–915.
28. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005;92:1372–1381.
29. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:267–77.

30. Sinn M, Striefeler JK, Sinn B V., et al. Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist? - Results from the CONKO-001 study. *J Surg Oncol*. 2013;108:398–402.
31. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: The ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;308:147–156.
32. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;304:1073–1081.
33. Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, et al. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer*. 2008;113:2448–56.
34. Khorana AA, McKernin SE, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic adenocarcinoma: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2019;37:2082–2088.
35. Lee HS, Chung MJ, Park JY, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. *Med (United States)*;96 . Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1097/MD.0000000000005702.
36. Tempero MA, Reni M, Riess H, et al. AACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab -paclitaxel plus gemcitabine (nab -P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. . *J Clin Oncol*. 2019;37:4000–4000.
37. Smeenk HG, Van Eijck CHJ, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: Long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg*. 2007;246:734–740.
38. Morak MJM, Van Der Gaast A, Incrocci L, et al. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2008;248:1031–1040.
39. Carter R, Stocken DD, Ghaneh P, et al. Longitudinal quality of life data can provide insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data. *Int J cancer*. 2009;124:2960–5.
40. Van Laethem J-L, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4450–6.

41. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1319–1326.
42. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1727–33.
43. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Name V.2.2017. © National Comprehensive Cancer Ne. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1028–1061.
44. Katz MHG, Marsh R, Herman JM, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: Need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2787–2795.
45. Wittel UA, Lubgan D, Ghadimi M, et al. Consensus in determining the resectability of locally progressed pancreatic ductal adenocarcinoma-results of the Conko-007 multicenter trial . DOI: 10.1186/s12885-019-6148-5.
46. Fong ZV, Tan WP, Lavu H, et al. Preoperative Imaging for Resectable Periapillary Cancer: Clinicopathologic Implications of Reported Radiographic Findings. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1098–1106.
47. Somers I, Bipat S. Contrast-enhanced CT in determining resectability in patients with pancreatic carcinoma: a meta-analysis of the positive predictive values of CT. *Eur Radiol*. 2017;27:3408–3435.
48. Tamburrino D, Riviere D, Yaghoobi M, et al. Diagnostic accuracy of different imaging modalities following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;9:CD011515.
49. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. In: *Annals of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015:12–17.
50. de Geus SWL, Evans DB, Bliss LA, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:1552–60.
51. Schorn S, Demir IE, Reyes CM, et al. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:96–106.

52. Pecorelli N, Braga M, Doglioni C, et al. Preoperative Chemotherapy Does Not Adversely Affect Pancreatic Structure and Short-Term Outcome after Pancreatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:488–493.
53. Cho SW, Tzeng CWD, Johnston WC, et al. Neoadjuvant radiation therapy and its impact on complications after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP). *HPB*. 2014;16:350–356.
54. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Survival and Surgical Outcomes Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:2059–2069.
55. Sharma G, Whang EE, Ruan DT, et al. Efficacy of Neoadjuvant Versus Adjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Decision Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1229–1237.
56. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2004;91:586–94.
57. Macedo FI, Ryon E, Maithel SK, et al. Survival Outcomes Associated with Clinical and Pathological Response Following Neoadjuvant FOLFIRINOX or Gemcitabine/Nab-Paclitaxel Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2019;270:400–413.
58. Hatzaras I, George N, Muscarella P, et al. Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17:991–997.
59. Nikfarjam M, Sehmbe M, Kimchi ET, et al. Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:915–921.
60. Sasson AR, Hoffman JP, Ross EA, et al. En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: Is it worthwhile? *J Gastrointest Surg*. 2002;6:147–158.
61. Burdelski CM, Reeh M, Bogoevski D, et al. Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors. *World J Surg*. 2011;35:2756–63.
62. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg*. 2008;247:300–9.
63. Yu LW, Hai CY, Li RC, et al. Extended Appleby's operation for pancreatic cancer involving celiac axis. *J Surg Oncol*. 2007;96:442–446.
64. Denecke T, Andreou A, Podrabsky P, et al. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: An interdisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34:1058–1064.

65. Cesaretti M, Abdel-Rehim M, Barbier L, et al. Modified Appleby procedure for borderline resectable/locally advanced distal pancreatic adenocarcinoma: A major procedure for selected patients. *J Visc Surg.* 2016;153:173–181.
66. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery.* 2009;146:869–81.
67. Wang C, Wu H, Xiong J, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:2183–90.
68. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg.* 1998;85:611–617.
69. Ouaisi M, Hubert C, Verhelst R, et al. Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure. *World J Surg.* 2010;34:2648–61.
70. Chakravarty KD, Hsu J-T, Liu K-H, et al. Prognosis and feasibility of en-bloc vascular resection in stage II pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16:997–1002.
71. Carrère N, Sauvanet A, Goere D, et al. Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. In: *World Journal of Surgery.* 2006:1526–1535.
72. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, et al. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg.*;10:1106–15.
73. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg.* 2001;182:120–129.
74. Jara M, Malinowski M, Bahra M, et al. Bovine pericardium for portal vein reconstruction in abdominal surgery: A surgical guide and first experiences in a single center. *Dig Surg.* 2015;32:135–141.
75. Shao Y, Yan S, Zhang QY, et al. Autologous falciform ligament graft as A substitute for mesentericoportal vein reconstruction in pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg.* 2018;53:159–162.
76. Doi R, Imamura M, Hosotani R, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today.* 2008;38:1021–8.

77. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer*. 2007;110:47–55.
78. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, et al. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol*. 2013;51:1395–1440.
79. Takada T, Yasuda H, Amano H, et al. Simultaneous hepatic resection with pancreatoduodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? *Hepatogastroenterology*;44:567–73.
80. Shrikhande S V, Kleeff J, Reiser C, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:118–27.
81. Massucco P, Ribero D, Sgotto E, et al. Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3323–32.
82. Heinemann V, Haas M, Boeck S. Systemic treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2012;38:843–853.
83. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*. 1996;7:593–600.
84. Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;CD002093.
85. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, et al. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg*. 1994;81:882–5.
86. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817–1825.
87. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first- line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:2403–2413.
88. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:2607–2615.
89. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol*. 2010;28:3617–22.
90. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12:256–62.

91. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest oncology group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol*. 2010;28:3605–3610.
92. Tachezy M, Gebauer F, Petersen C, et al. Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: NEOPA- a randomized multicenter phase III study (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749). *BMC Cancer*. 2014;14:411.
93. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;155:977–88.
94. Michalski CW, Erkan M, Hüser N, et al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: A systematic review. In: *Digestive Surgery*. 2009:473–480.
95. Klein F, Puhl G, Guckelberger O, et al. The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:939350.
96. Lutz MP, Zalcborg JR, Ducreux M, et al. 3rd St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: Consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of pancreatic cancer. In: *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2017:41–49.
97. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg*. 2016;264:457–461.
98. Cools KS, Sanoff HK, Kim HJ, et al. Impact of neoadjuvant therapy on postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*. 2018;118:455–462.
99. Panzeri F, Marchegiani G, Malleo G, et al. Distal pancreatectomy associated with multivisceral resection: results from a single centre experience. *Langenbeck's Arch Surg*. 2017;402:457–464.
100. Irani JL, Ashley SW, Brooks DC, et al. Distal pancreatectomy is not associated with increased perioperative morbidity when performed as part of a multivisceral resection. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:2177–82.
101. Ravikumar R, Sabin C, Hilal MA, et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: A United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg*. 2014;218:401–411.
102. Chandrasegaram MD, Eslick GD, Lee W, et al. Anticoagulation policy after venous resection with a pancreatectomy: A systematic review. In: *HPB*. Blackwell Publishing Ltd; 2014:691–698.

103. Zhiying Y, Haidong T, Xiaolei L, et al. The falciform ligament as a graft for portal–superior mesenteric vein reconstruction in pancreatectomy. *J Surg Res.* 2017;218:226–231.
104. (Operation) YN-S, 1976 undefined. Our experience of resection of carcinoma of the body and tail of the pancreas by Appleby’s procedure. *ci.nii.ac.jp*. Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10017213047/>. Accessed December 14, 2019.
105. Klompmaker S, de Rooij T, Korteweg JJ, et al. Systematic review of outcomes after distal pancreatectomy with coeliac axis resection for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2016;103:941–949.
106. Sugiura T, Okamura Y, Ito T, et al. Surgical Indications of Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection for Pancreatic Body/Tail Cancer. *World J Surg.* 2017;41:258–266.
107. Peters NA, Javed AA, Cameron JL, et al. Modified Appleby Procedure for Pancreatic Adenocarcinoma: Does Improved Neoadjuvant Therapy Warrant Such an Aggressive Approach? *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3757–3764.
108. Kondo S, Katoh H, Shimizu T, et al. Preoperative embolization of the common hepatic artery in preparation for radical pancreatectomy for pancreas body cancer. *Hepatogastroenterology.*;47:1447–9.
109. Bahra M, Pratschke J, Klein F, et al. Cytoreductive surgery for pancreatic cancer improves overall outcome of gemcitabine-based chemotherapy. *Pancreas.* 2015;44:930–936.
110. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. In: *Surgery (United States)*. Mosby Inc.; 2016:136–144.
111. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, et al. Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? *Cancer.* 2007;110:2484–2492.
112. Dünschede F, Will L, von Langsdorf C, et al. Treatment of Metachronous and Simultaneous Liver Metastases of Pancreatic Cancer. *Eur Surg Res.* 2010;44:209–213.
113. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: Definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg (United States)*. 2014;156:1–14.
114. Hackert T, Niesen W, Hinz U, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:358–363.
115. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. In: *Annals of Surgery*. 2004:1037–1051.
116. Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, et al. Surgical resection of liver metastases of

gastric cancer: An analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery*. 2003;133:507–511.

117. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1007–1016.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Johann Pratschke, Direktor der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte | Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die uneingeschränkte Förderung und Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung, welche es mir erlaubte, die vorliegende Arbeit durchzuführen.

Mein tiefster Dank gilt meinem akademischen und klinischen Lehrer, Herrn Professor Dr. med. Marcus Bahra, ohne dessen uneingeschränkte Förderung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Seine vielfältigen Ideen, Anregungen, konstruktiven Kritiken und oftmals pragmatischen Lösungsansätzen haben maßgeblich zur speditiven Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. Daniel Candinas und Herrn Prof. Dr. med. Beat Gloor, Chirurgische Klinik, Inselspital Bern, für die langjährige Förderung meiner chirurgischen und wissenschaftlichen Laufbahn. Der fortbestehende freundschaftliche Kontakt lässt mich gerne an diese Zeit zurückdenken.

Ganz besonders danke ich meinem Kollegen und Freund Dr. med. Fritz Klein, der mich bei der Mehrzahl der Forschungsprojekte begleitet hat und mich mit seinen Ideen und Vorschlägen stets inspirierend unterstützt hat.

Weiterhin danken möchte ich allen derzeitigen und ehemaligen chirurgischen wie auch fächerübergreifenden Kollegen für die konstruktive Zusammenarbeit.

Der wichtigste Dank gebührt meiner Frau Swantje und meinen Kindern Mads Liam und Finn Maarten, die durch ihre Entbehrungen und unermüdliche Unterstützung sowie Motivation diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Mein herzlicher Dank gilt außerdem meinen Eltern und meiner gesamten Familie, die mich auf meinem bisherigen Weg stets begleitet und uneingeschränkt unterstützt haben.

8 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Dr. med. Thomas Malinka