

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Keck

Hybrid laparoskopische versus konventionelle
pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie

Eine retrospektive Auswertung am Krankengut der Klinik für Chirurgie des
Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck von 2010 bis 2013 und
der Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Freiburg von 1996 bis 2013.

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Caroline Viktoria Charlotte Busch
aus Berlin

Lübeck 2017

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ulrich Wellner

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Martin Krapp

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2017

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.11.2017

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 Geschichte der pyloruserhaltenden Pankreatoduodenektomie	7
1.1.1 Stand der Forschung	9
1.2 Indikation zur elektiven Pankreatoduodenektomie	10
1.2.1 Indikationsstellung beim Pankreaskarzinom	11
1.2.2 Indikationsstellung zur laparoskopischen PPPD.....	11
1.2.3 Epidemiologie beim Pankreaskarzinom.....	12
1.2.3.1 Risikofaktoren beim Pankreaskarzinom	13
1.2.4 Histologie und Einteilung, TNM-Klassifikation beim Pankreaskarzinom	14
1.2.5 Klinik beim Pankreaskarzinom	18
1.2.6 Prognose beim Pankreaskarzinom	19
1.2.7 Diagnostik beim Pankreaskarzinom	19
1.3 Operative Techniken	22
1.3.1 Offene Pankreatoduodenektomie	23
1.3.2 Laparoskopische Pankreatoduodenektomie.....	25
1.3.3 Roboterassistierte PPPD	25
1.3.4 Laparoskopische Pankreatoduodenektomie mit Mini-Laparotomie (hybrid laparoskopische PPPD)	26
1.4 Klinische Problematik in der Pankreaschirurgie	26
1.4.1 Postoperative Pankreasfistel.....	27
1.4.2 Postoperative Blutung.....	28
1.4.3 Magenentleerungsstörung.....	29
1.4.4 Risikofaktoren.....	30
2 FRAGESTELLUNG	31
3 MATERIAL UND METHODIK	31
3.1 Patientenkollektiv	31
3.2 Datenerhebung	32
3.3 Definitionen	32
3.3.1 Operationszeit.....	32
3.3.2 Intraoperative Transfusion.....	32
3.3.3 Postoperative Wundinfektionen (SSI-Rate)	32
3.3.4 POPF, PPH, DGE.....	33
3.3.5 Gesamt-Morbidität, chirurgische Morbidität und Mortalität.....	33
3.3.6 Konversion und Reoperation	34
3.3.7 Histopathologie des Tumors.....	34

3.3.8 Pankreas Konsistenz	34
3.3.9 ASA.....	34
3.4 Statistische Auswertung	35
3.5 Matched pairs Analyse	36
3.6 Ethikvotum	36
4 ERGEBNISSE	37
4.1 Demographie und Baseline Parameter	37
4.1.1 Alter, Geschlecht, ASA, BMI	37
4.1.2 Histopathologie, Tumorgröße, Konsistenz des Pankreas	38
4.2 Perioperative Ergebnisse	40
4.2.1 Operationszeiten.....	40
4.2.2 Intraoperative Transfusionen.....	41
4.2.3 Konversion zur offenen PPPD	42
4.3 Postoperative Ergebnisse.....	43
4.3.1 DGE, POPF, PPH	43
4.3.2 Reoperation.....	44
4.3.3 SSI-Rate.....	45
4.3.4 Krankenhausaufenthaltsdauer	45
4.3.5 Gesamt-Morbidität, chirurgische Morbidität und Mortalität	46
4.4 Untergruppe: Nicht konvertierte Hybrid lapPPPDs.....	46
4.5 Lernkurvenanalyse	49
4.6 Risikofaktor weiches Pankreas.....	51
4.7 Onkologisches Ergebnis.....	52
5 DISKUSSION.....	53
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	67
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	68
8 ANHANG.....	76
8.1 Tabellenverzeichnis.....	76
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	77
8.3 Veröffentlichungen.....	77
9 DANKSAGUNG.....	89
10 LEBENS LAUF.....	90

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anaesthesiologists
Aufl.	Auflage
BMI	Body-Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CA19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CNP	Cystic neoplasm of the pancreas (zystischer Pankreastumor)
CT	Computertomographie
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V.
DGE	Delayed gastric emptying
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
exokr.	exokrin
ggf.	gegebenenfalls
Hrsg.	Herausgeber
IPMN	Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
ISGPS	International Study Group of Pancreatic Surgery
lap	laparoskopisch
lapPPPD-NC	hybrid laparoskopische PPPD ohne Konversion
Lig.	Ligamentum
MPCS-Syndrom	Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendocrine tumor
o	open/offen
PAMPAC	Periampullary adenocarcinoma
PDAC	Pancreatic ductal adenocarcinoma
POPF	Postoperative pancreatic fistula
PPH	Postpancreatectomy hemorrhage

PPPD	Pylorus preserving Pankreatoduodenektomie
sog.	sogenannt
SSI	Surgical site infections
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V.	Vena
vg.	vergleiche
vs	versus
z.B.	zum Beispiel

1 EINLEITUNG

1.1 Geschichte der pyloruserhaltenden Pankreatoduodenektomie

Die Pankreatoduodenektomie ist eine potentiell kurative Operation bei bösartigen und gutartigen Prozessen im Bereich des Pankreaskopfes. Ziel der chirurgischen Resektion beim Pankreaskopfkarzinom ist nach S3-Leitlinie (Adler et al., 2007) die Entfernung des Tumors im Gesunden (Werner und Büchler, 2010). Eben diese nötige Radikalität, gepaart mit der schwer erreichbaren retroperitonealen Lage des Organs, beeinträchtigte die Entwicklung neuartiger Operationstechniken hinsichtlich der lange bestehenden hohen perioperativen Mortalität (Whipple, 1941).

Die erste beschriebene erfolgreiche Resektion der Papilla duodeni Vateri führte William Steward Halsted am 14. Februar 1898 bei einer 60-jährigen Patientin mit schmerzlosem Ikterus durch. Achtzehn weitere Patienten folgten innerhalb der nächsten vierzehn Jahre, wobei die perioperative Mortalitätsrate bei hohen 56 % lag (Schnelldorfer et al., 2008). Bis 1941 konnte die perioperative Mortalitätsrate bei solchen Eingriffen auf 31 % gesenkt werden. Die erste beschriebene Pankreatoduodenektomie mit Pankreaskopfresektion und Cholezystoenterostomie nahm Alessandro Codivilla aus Imola, Italien, am 9. Februar 1889 an einem 46-jährigen Patienten, der unter epigastrischen Beschwerden und Erbrechen litt, vor. Nach erfolgreich durchgeführter Operation verstarb Codivillas Patient achtzehn Tage postoperativ aufgrund Steatorrhö resultierender Kachexie durch eine mögliche Pankreasanastomoseninsuffizienz. Auch Halsteds Patientin entwickelte einige Monate nach der Operation ein Rezidiv des Tumors (Schnelldorfer et al., 2008). Walter Kausch, damaliger Direktor des Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin, führte 1909 die erste zweizeitige partielle Pankreatoduodenektomie bei einem 49-jährigen Patienten mit Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Ikterus durch, die unserer heutigen Operationstechnik schon sehr ähnlich war. Zwei Monate nach Anlage eines bilioenterischen Bypasses folgte die eigentliche vierstündige Operation mit Resektion des Magens oberhalb des Pylorus, Duodenumteilresektion und Pankreaskopfresektion mit anschließender Pankreatoduodenostomie und Gastrojejunostomie. Histologisch wurde ein Adenokarzinom des Pankreas mit Infiltration des Duodenums ohne lymphatische

Streuung nachgewiesen. Zwei Monate nach erfolgreicher Operation konnte der Patient aus dem Krankenhaus entlassen werden, verstarb aber neun Monate später an einer Cholangitis resultierenden Sepsis. Die heutige Benennung der Whipple-Operation liegt darin begründet, dass Allen Oldfather Whipple am 6. März 1940 im New York Presbyterian Hospital die erste einzeitige, anatomische Pankreatoduodenektomie mit kompletter Resektion des Duodenums durchführte und damit einen Meilenstein auf dem Weg zur heutigen Pankreaschirurgie setzte. Whipple beschrieb es 1941 folgendermaßen:

„I performed the first successful one-stage radical pancreaticoduodenectomy in March, 1940, removing the distal third of the stomach, the entire duodenum, and the head of the pancreas with an antecolic gastrojejunostomy and a choledochojejunostomy. This 47-year-old woman has regained 20 pounds, and is now living and free from any signs of jaundice or recurrence, 14 months after operation.“

Korrekterweise wird jedoch zumindest gelegentlich von der Kausch-Whipple-Technik gesprochen, da Walther Kausch schon 1912 in den „Beiträgen zur klinischen Chirurgie“ eine der heutigen sehr ähnliche Herangehensweise beschrieb. Private Umstände hinderten ihn jedoch daran, seine Forschungen fortzusetzen (Specht und Stinshoff, 2001). Zwischen 1940 und 1944 nahm die Anzahl erfolgreich durchgeführter einzeitiger Pankreatoduodenektomien deutlich zu und die allgemeine Mortalitätsrate sank auf 22 % (Schnelldorfer et al., 2008). Heutzutage liegt sie in Zentren unter 5 % (Bassi et al., 2005).

Die Geschichte der Laparoskopie begann etwa zur selben Zeit wie die der Pankreaschirurgie. Bereits 1901 nahmen Ott und Kelling Untersuchungen mithilfe von Kopfspiegel, Spekula und Zystoskop, die in die Bauchhöhle eingebracht wurden, vor (Tittel und Schumpelick, 2006). Im Folgenden etablierte ab 1925 der deutsche Internist Heinz Kalk die Laparoskopie in der Inneren Medizin und veröffentlichte bis 1959 zahlreiche Arbeiten zum Thema und über neuere Entwicklungen, wie zum Beispiel die 135° Optik. Der Gynäkologe Kurt Semm entwickelte 1972 den Endokoagulator und 1987 die Endoschlinge, wegweisende technische Errungenschaften. Er führte 1980 die erste laparoskopische Appendektomie durch. 1987 folgte die erste laparoskopische Cholezystektomie von Philippe Mouret, die schließlich zum Durchbruch der Laparoskopie in der

Allgemeinchirurgie führte. Daraufhin etablierte sich die laparoskopische Cholezystektomie als Goldstandard (Carus, 2007).

In der Pankreaschirurgie setzten sich laparoskopische Verfahren erst spät durch. Gründe hierfür könnten sich in den technisch anspruchsvollen Verfahren, der Schwierigkeit des Operationsfeldes durch die retroperitoneale Lage und in der komplikationsbehafteten Beschaffenheit des Organs finden (Al-Taan et al., 2010). Die Laparoskopie fand in den frühen sechziger Jahren erstmalig als diagnostisches Hilfsmittel Einzug in die Pankreaschirurgie (Dulucq et al., 2006) und wurde als solches ein immer unentbehrlicheres Werkzeug der modernen Pankreaschirurgie. Die Weiterentwicklung der Laparoskopie hatte die Senkung der Morbidität durch kleinere operative Zugänge und damit verbundene Verminderung der entstehenden Stressreaktion des Körpers, die Senkung der postoperativen Ileus-Rate durch eine geringere manuelle Stimulation des Darms und nicht zuletzt die verbesserte kosmetische Komponente aufgrund kleinerer Zugangswege zum Ziel (Brandon et al., 1991).

1.1.1 Stand der Forschung

Die laparoskopische Pankreaschirurgie ist nach wie vor ein kontrovers diskutiertes Thema. Nachdem 1992 Michael Gagner die erste laparoskopische distale Pankreasschwanzresektion beschrieb, ist dieses Verfahren heute schon zur häufig angewandten Methode geworden (Gagner und Pomp, 1994 und Merchant et al., 2009). Die Rekonstruktion des Pankreas mithilfe einer Anastomose ist bei dieser Operation nicht notwendig und stellt daher ein technisch unkomplizierteres Verfahren dar als beispielsweise die laparoskopische Pankreaskopfresektion (Keck et al., 2011a). Ähnliche Vorteile bietet die Pankreas Eukleation, eine Ausschälung eines benignen- oder Boarderline-Tumors bei neuroendokrinen- oder zystischen Tumoren des Pankreas. Seitdem Amikura 1995 die ersten laparoskopischen Eukleationen vornahm, hat sich auch dieses Verfahren weitgehend etabliert (Dedieu et al., 2011). Geringerer Blutverlust und verkürzte Krankenhausaufenthalte stehen bei diesem Verfahren im Vordergrund (Subar et al., 2014). Die laparoskopische Pankreatoduodenektomie stellt jedoch nach wie vor eine der größten Herausforderungen für Pankreaschirurgen dar. Das ausgedehnte Präparieren um Hauptgefäßäste und die Anlage von drei

Anastomosen innerhalb einer Operation erfordern höchste chirurgische Fähigkeiten. Die erste laparoskopische Pankreatoduodenektomie beschrieb Michael Gagner 1994. Die Akzeptanz dieses Operationsverfahren verlief seither allerdings nur schleppend. Gründe dafür lassen sich in einer potenziellen Steigerung der Komplikationsrate bei noch nicht ausreichend validiertem Vorteil, in der Verlängerung der Operationszeiten und in der schleppenden Rekrutierung passender Patienten an den wenigen spezialisierten Pankreaszentren finden (Keck et al., 2011a).

Gründe für den erweiterten Einsatz laparoskopischer Verfahren in der Pankreaschirurgie sind die Verringerung der postoperativen Schmerzen, die Beschleunigung der Patientenmobilität, die Verkürzung der Zeit zur vollständigen Wiedererlangung der Patienteneigenständigkeit und des Krankenhausaufenthalts sowie die Verringerung der peri- und postoperativen Morbidität und Mortalität. Durch mehrere Studien ist zudem in den letzten Jahren belegt worden, dass die laparoskopische Pankreatoduodenektomie technisch möglich ist, an spezialisierten Zentren sicher durchgeführt werden kann und den onkologischen Anforderungen entspricht (Dulucq et al., 2006; Palanivelu et al., 2007 und Nigri et al., 2014). Zu den nächsten Herausforderungen wird die Durchführung einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Doppelblindstudie gehören, die genaue Auskunft über tatsächliche Vor- und Nachteile der laparoskopischen Pankreatoduodenektomie gegenüber der herkömmlichen Variante geben wird oder die Betrachtung der Ergebnisse in spezifischen Registern wie dem Studoq Register der DGAV.

1.2 Indikation zur elektiven Pankreatoduodenektomie

Eine Pankreatoduodenektomie ist bei einem resektablen Pankreaskopfkarzinom indiziert. Aber auch benigne Tumore mit malignem Potenzial, die im Bereich der Papille oder im Pankreaskopf gelegen sind, können mittels Pankreaskopfresektion entfernt werden. Hierzu zählen zystische-, neuroendokrine- und periampulläre Tumore (Siech et al., 2012) sowie die Folgen einer chronische Pankreatitis (Bausch und Keck, 2014; Siech et al., 2017).

1.2.1 Indikationsstellung beim Pankreaskarzinom

Das therapeutische Vorgehen im Anschluss an die Diagnosestellung eines Pankreaskarzinoms richtet sich nach dem lokalen Ausmaß des Tumorwachstums, einer möglichen Infiltration umgebender Strukturen und nach potentiell vorhandener Fernmetastasen. Die Pankreatoduodenektomie verfolgt mit einer vollständigen Resektion des Tumors im gesunden Gewebe das kurative Therapiekonzept und bildet damit die einzige Möglichkeit mit Aussicht auf eine uneingeschränkte Lebenserwartung. Ausschlusskriterien für dieses Vorgehen sind eine Infiltration des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior. Einige kleinere Fallserien haben jedoch belegt, dass sie keine absolute Kontraindikation darstellen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013). Als grenzwertige Resektabilität wird beispielsweise die Ummauerung der A. mesenterica superior bis maximal 180° der Gefäßzirkumferenz beschrieben (sog. borderline resektabel). Von einer potentiell kurativen Operation kann ebenfalls im Falle einer hohen Komorbidität abgesehen werden. Die Infiltration venöser Gefäße, wie zum Beispiel der V. portae, der V. mesenterica superior und/oder der V. lienalis limitieren die operative Versorgung dagegen nicht. Bei bereits vorhandenen Fernmetastasen sollte von der Resektion des Primärtumors abgesehen werden. Präoperativ durchgeführte Bildgebungsverfahren gewähren einen groben Überblick über die angesprochenen Kriterien der Resektabilität des Tumors; selten ist die endgültige Entscheidung über das Ausmaß der Operation erst intraoperativ durch den Operateur zu fällen (Werner und Büchler, 2010).

1.2.2 Indikationsstellung zur laparoskopischen PPPD

Prinzipiell können Tumore im Bereich der Papille oder im Pankreaskopf mittels laparoskopischer Pankreatoduodenektomie reseziert werden. Momentan wird jedoch die minimalinvasive Vorgehensweise noch vor allem bei der Resektion benigner Inzidentalome mit malignem Potenzial im Sinne der prophylaktischen Operation gewählt. Der Einsatz bei malignen Tumoren ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend hinsichtlich seines langfristigen onkologischen Ergebnisses validiert (Bausch und Keck, 2014). Bei den häufigsten Indikationen zur laparoskopischen PPPD handelt es sich um periampulläre Tumore, zystische- und neuroendokrine Tumore (Siech et al., 2012). Die zystischen Tumore können

hierbei weiter differenziert werden in seröse Zystadenome, muzinös-zystische Neoplasien, Main-Duct- und Branch-Duct intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien und solide pseudopapilläre Neoplasien. Aufgrund einer hohen Anzahl maligner Entartungen (60-92 %) ist die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom Main-Duct-Typ eine häufige Indikation für eine laparoskopische Pankreaskopfresektion (Bausch und Keck, 2014).

1.2.3 Epidemiologie beim Pankreaskarzinom

Die Inzidenz von Pankreaskarzinomen nimmt kontinuierlich zu. 2012 erkrankten etwa 16.700 Menschen an Bauchspeicheldrüsenkrebs. Die Prognose für 2016 ergab einen Anstieg auf 18.600 Neuerkrankte. Die jährlich steigende Inzidenz bringt das Robert-Koch-Institut in Zusammenhang mit dem zunehmenden Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung und mit den wachsenden diagnostischen Möglichkeiten (Robert Koch Institut, 2017). Bei vergleichsweise niedriger Platzierung in der Statistik der Krebsneuerkrankungen in Deutschland (an neunter Stelle bei Männern und an siebenter Stelle bei Frauen) wird die Relevanz des Pankreaskarzinoms innerhalb der Statistik der Krebstodesfälle deutlich. Dort befindet sich die Erkrankung mit circa 15.500 Sterbefällen im Jahr 2010 an vierter Stelle der Statistik der Krebstodesursachen und weist somit in Relation zur geringen Inzidenz eine der niedrigsten Überlebensraten aller Krebserkrankungen auf. Abb. 1 verdeutlicht die geringe Überlebensrate innerhalb von 10 Jahren nach Erhalt der Diagnose eines Pankreaskarzinoms. Bezogen auf den Gastrointestinaltrakt handelt es sich um den dritthäufigsten Tumor nach dem Kolon- und dem Magenkarzinom. Männer und Frauen sind ungefähr gleich häufig betroffen, wobei das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei 70 und für Frauen bei 76 Jahren liegt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

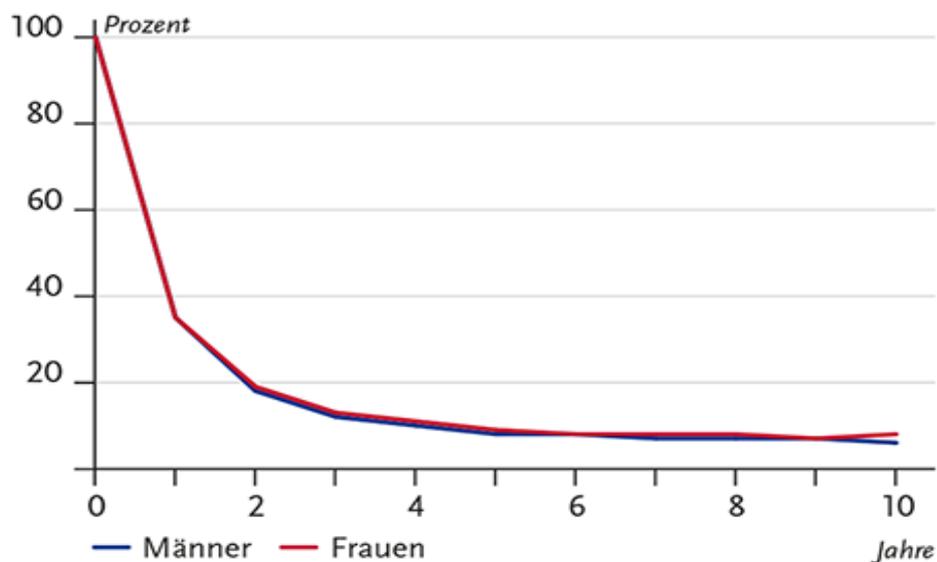


Abb 1. Relative Überlebensrate bis 10 Jahren nach Diagnose eines Pankreaskarzinoms in Deutschland 2011-2012 aus Robert Koch Institut, 2017

1.2.3.1 Risikofaktoren beim Pankreaskarzinom

Tabakkonsum begründet einen Risikofaktor mit einer Odds Ratio von 2,5 für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms. 25 % aller Pankreaskarzinome können ursächlich dem Tabakrauchen zugeschrieben werden (Halm und Witzigmann, 2005). Negative Auswirkungen haben zumindest teilweise das Passivrauchen und starkes Übergewicht (Evidenzgrad 2a) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013 und Robert Koch Institut, 2017). Auch ein erhöhter Konsum von geräucherten und gegrillten Fleischwaren (Evidenzgrad 3), sowie exzessiver Alkoholkonsum (Evidenzgrad 3) erscheinen risikoreich. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, steigt ebenfalls bei wiederkehrenden Pankreatitiden (Evidenzgrad 2b) sowie bei langjährig bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 (Evidenzgrad 2b). Es wird vermutet, dass circa 5-10 % der Pankreaskarzinome erblich bedingt sind. Je höher die Anzahl erstgradig erkrankter Familienangehöriger, desto größer ist das Risiko ebenfalls zu erkranken (Prinz, 2012). Das Peutz-Jeghers-Syndrom weist ein bis zu 42 % hohes Lebenszeitrisiko auf, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Evidenzgrad 2a). Beim MPCS-Syndrom liegt dasselbe Lebenszeitrisiko bei 17 % (Evidenzgrad 2b). Eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos

ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt (Evidenzgrad 2a) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

1.2.4 Histologie und Einteilung, TNM-Klassifikation beim Pankreaskarzinom

Pankreastumore werden grob in zwei Gruppen unterteilt, die endokrinen- und die exokrinen Pankreastumore.

Die endokrinen Pankreastumore zählen zu den Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. Sie bestehen aus neuroendokrinen Zellen und werden jeweils nach den Zellen benannt, aus denen sie sich inner- oder außerhalb des Pankreas entwickeln, wie zum Beispiel das Gastrinom aus Gastrin oder das Insulinom aus Insulin produzierenden β -Zellen. Weiterhin unterscheidet man innerhalb der endokrinen Pankreastumore zwischen funktionell aktiven und inaktiven Tumoren. Die funktionell aktiven Tumore produzieren Hormone, die in den Körperkreislauf abgesondert werden können und die dadurch spezifische Symptome auslösen können. Funktionell inaktive Tumore sind schwerer diagnostizierbar, da sie keine Hormone freisetzen und aus diesem Grund eher unspezifische Symptome wie Oberbauchschmerzen oder Abgeschlagenheit bewirken. Diagnostisch abgrenzbar zum exokrinen Pankreaskarzinom sind die endokrinen Pankreastumore durch eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie oder mit Hilfe der Tumormarker Chromogranin A und dem Pankreatischen Polypeptid (Arnold et al., 2007). Auch wenn neuroendokrine Pankreastumore sowohl benigner als auch maligner Dignität entsprechen können, ist die Prognose der neuroendokrinen Pankreastumore besser als die der exokrinen Pankreastumore und wird maßgeblich durch die histologische Differenzierung, Hormonproduktion, Metastasierung und die Tumorgöße beeinflusst (Arnold et al., 2007 und Begum et al., 2014). Da sowohl Therapie, Ausmaß des chirurgischen Eingriffs als auch Prognose bei endokrinen und exokrinen Pankreastumoren sehr unterschiedlich sind (Arnold et al., 2007), werden diese Krankheitsbilder strikt getrennt.

Die exokrinen Pankreastumore haben eine höhere Prävalenz und sind eigentlicher Gegenstand der aktuellen Pankreaskarzinom-Diskussion. Sie entstehen aus dem exokrinen, verdauenden Teil des Pankreas. Von besonderer Relevanz ist hier das

duktale Adenokarzinom, das 80 % der malignen Pankreastumore ausmacht (Scheithauer und Hahn, 2004). Davon abzugrenzen sind die benignen serösen bzw. mukösen Zystadenome und intraduktal papillär-muzinösen Adenome sowie die Borderline Tumore, zu denen das muzinöse Zystadenom mit Dysplasie, der intraduktale papillär-muzinöse Tumor (IPMN) mit Dysplasie und der solide pseudopapilläre Tumor gehören. Die malignen exokrinen Pankreastumore sind mit der schlechtesten Prognose vergesellschaftet und beinhalten das am häufigsten vorkommende duktale Adenokarzinom, das seröse bzw. muköse Zystadenokarzinom, das Azinuszellkarzinom, das solide pseudopapilläre Karzinom sowie das intraduktale papillär-muzinöse Karzinom (Kalff und Rudolph, 2004). Die Prognose zystischer Pankreasneoplasien nach kurativer Resektion ist demgegenüber allerdings als sehr günstig einzustufen (Köhler, 2002). Die Metastasierung des Pankreaskarzinoms erfolgt frühzeitig lymphogen in die regionalen Lymphknoten und in das Peritoneum, sowie hämatogen in Leber und Lunge (Treiber et al., 2013).

Weitere Entitäten innerhalb der Gruppe der periampullären Adenokarkarzinome sind distale Gallenwegkarzinom, das Ampullen- und das Duodenalkarzinom. Sie werden entsprechend einer eigenen TNM-Klassifikation graduiert, da sie sich hinsichtlich ihres Wachstums- und Metastasierungsverhaltens von den duktalem Adenokarzinomen des Pankreas unterscheiden. Das periampulläre Karzinom führt aufgrund seiner anatomischen Lage nahe den abfließenden Gallenwegen frühzeitig zu Symptomen und folglich zur Erstdiagnose. Somit ist dieser Tumor in 80 % der Fälle resektabel und weist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 30-50 % eine deutlich bessere Prognose, als das hiervon abzugrenzende duktale Pankreaskarzinom auf (Werner und Büchler, 2010).

Pankreastumore können auch nach primärem oder sekundärem Geschehen eingeteilt werden. Ein primärer Pankreastumor entsteht aus jedem beliebigen Pankreasgewebe, wohingegen die selteneren sekundären Pankreastumore extrapankreatischen Ursprungs und beispielsweise Folge eines Lymphoms oder einer Metastase sind (Deutsch et al., 2011).

Auch die Lokalisation eines Pankreastumors ist für das operative Therapiekonzept und für die Einschätzung der Prognose von Bedeutung. 75 % der Pankreastumore sind im Pankreaskopf, 20 % im Pankreaskorpus und weitere 5 % im Pankreasschwanz lokalisiert (Treiber et al., 2013). Die operativen Therapiekonzepte reichen je nach Tumorlokalisierung von einer Pankreaskopfresektion innerhalb einer PPPD über eine Pankreaslinksresektion bis hin zu einer totalen Pankreatektomie. Die Prognose der Pankreaskopfkarzinome ist in der Regel günstiger, da eine solche Lokalisation zu deutlich früher auftretenden Symptomen bei vergleichsweise geringer Tumorgröße führt und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit der erfolgreichen Tumorresektion bietet (Arnholdt und Löhrs, 1998).

Das Pankreaskarzinom wird aktuell anhand der TNM-Klassifikation in vier UICC-Stadien eingeteilt, womit Prognose und Therapievorgehen standardisiert abgeleitet werden können. Die TNM-Klassifikation beschreibt mit dem T-Stadium die Größe bzw. Ausdehnung des Primärtumors, mit dem N-Stadium die Anzahl der befallenen Lymphknoten und mit dem M-Stadium das Ausmaß sowie die Lokalisation von Fernmetastasen.

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, >2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne den Truncus coeliacus oder die A.mesenterica superior zu infiltrieren
T4	Tumor in filtriert den Truncus coeliacus oder A.mesenterica superior
NX	Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tab.1 TNM-Klassifikation 2010 des Pankreaskarzinom aus AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition (2010)

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

Tab. 2 UICC-Stadien des Pankreaskarzinom aus AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition (2010)

Diese Tumorbeschreibung wird präoperativ mit Hilfe von diagnostischen Hilfsmitteln abgeschätzt. Die endgültige TNM-Einteilung mit dem dazugehörigen UICC-Stadium kann jedoch erst postoperativ nach pathologischer Untersuchung des entnommenen Präparates erfolgen und abschließend beurteilt werden. Das UICC-Stadium IIb, bei dem eine regionäre Lymphknotenbeteiligung ohne Fernmetastasen vorhanden ist und sich der Tumor ohne arterielle Gefäßinfiltration jenseits des Pankreas ausgebreitet hat, ist die invasivste noch operable Variante des Pankreaskarzinoms (Wittekind und Meyer, 2010).

1.2.5 Klinik beim Pankreaskarzinom

Frühsymptome sind beim Pankreaskarzinom momentan nicht bekannt (Rösch, 2001). Dies stellt eines der Hauptprobleme der frühzeitigen Erkennung und Heilung des Pankreaskarzinoms dar und beeinflusst somit maßgeblich die anhaltende schlechte Prognose. Allerdings gibt es unspezifische Symptome, die eine weiterführende Pankreaskarzinomdiagnostik notwendig machen. Dazu gehören beispielsweise neu aufgetretene (Oberbauch-) Schmerzen, gegebenenfalls mit Ausstrahlung in den Rücken, Übelkeit und Erbrechen bei Appetitlosigkeit, anhaltender Gewichtsverlust mit unspezifischen Verdauungsstörungen und rezidivierende Thrombophlebitiden oder Thrombosen innerhalb eines paraneoplastischen Syndroms. Das Courvoisier-Zeichen, das eine prallelastische schmerzlose Gallenblase in Zusammenhang mit einem Ikterus beschreibt, tritt sowohl beim Pankreaskopfkarzinom als auch beim Gallengangskarzinom auf und wird durch den Verschluss des Ductus choledochus ausgelöst. Es handelt sich hierbei um einen wegweisenden Befund, da das Courvoisier-Zeichen meist schon deutlich früher als ein Pankreastumor selbst tastbar ist und sollte daher grundsätzlich eine eingehende Pankreastumor Diagnostik nach sich ziehen. Als weiteres, jedoch seltenes Symptom eines Pankreaskarzinoms kann eine veränderte pathologische Glukosetoleranz durch Funktionsverlust des endokrinen Pankreas auftreten (Hammer, 2010).

Die meisten Pankreaskarzinome werden allerdings erst in fortgeschrittenem Zustand mit auftretenden Spätsymptomen diagnostiziert. Dazu zählen ein Verschlussikterus durch Verlegung der Gallenwege, Kachexie und Aszites im

Rahmen einer Peritonealkarzinose. Schwierig ist die Differenzierung zwischen einem entzündlichen Pankreaskopftumor auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis und dem Pankreaskarzinom mit Begleitpankreatitis. Hier muss im Verlauf diagnostisch unterschieden werden (Kiehne und Fölsch, 2007).

1.2.6 Prognose beim Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom geht nach wie vor mit einer sehr schlechten Prognose einher. Aufgrund der angesprochenen spät auftretenden Symptome haben 80 % der Patienten bei Diagnosestellung bereits Metastasen und sind deswegen nur noch eingeschränkt in kurativer Absicht therapierbar (Büchler et al., 2004). Nur bei 20 % der Patienten, die an einem Pankreaskarzinom erkranken, ist damit primär eine kurative Therapie in Form einer Resektion noch möglich. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Pankreaskarzinom Patienten liegt bei 8 % und weist damit die niedrigste Überlebensrate aller Krebserkrankungen auf (Robert Koch Institut, 2017). Die mediane Überlebenszeit nach einer potenziell kurativen Therapieform mit einer Tumorresektion und einer Chemotherapie beträgt 25-30 Monate, wobei jedoch die Hälfte der Patienten schon in den ersten beiden Jahren durch Tumorprogress versterben. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird nach einer Tumorresektion auf ungefähr 20 % geschätzt (Strobel und Werner, 2013). Negative prognoseassoziierte Faktoren wurden definiert als ein Alter ≥ 70 Jahre, ein CA 19-9 ≥ 400 U/ml, T4-, M1-Status, G3-Differenzierung und ein vorbestehender insulinabhängiger Diabetes mellitus. Dagegen wurden Tis-, T1-, T2-Stadium, G1-Differenzierung und R0-Status als positive prognoseassoziierte Faktoren identifiziert (Hartwig et al., 2011).

Zusammenfassend begründet sich die schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms nach wie vor aus der zumeist späten Diagnosestellung, der geringen kurativen Resektionsrate und der frühen aggressiven Metastasierung (Robert Koch Institut, 2017).

1.2.7 Diagnostik beim Pankreaskarzinom

Eine der größten Herausforderungen bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms ist das frühzeitige Erkennen der Erkrankung und das schnelle Einleiten einer

Therapie. Umso wichtiger ist das Wahrnehmen spezifischer Symptome und die Durchführung sensitiver Diagnostik. Die überarbeitete S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom des Leitlinienprogramms Onkologie aus dem Jahr 2013 empfiehlt anhand neu aufgetretener Symptome jeweils einzuleitende diagnostische Schritte. Zu solchen Symptomen zählen ein neu aufgetretener Oberbauch- bzw. Rückenschmerz (Evidenzgrad 3), ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus (Evidenzgrad 2b), sowie eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie bei Patienten über 50 Jahren (Evidenzgrad 4). Das Neuauftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 mit Fehlen weiterer spezifischer Symptome sollte hingegen keine weiteren diagnostischen Maßnahmen hinsichtlich einer Tumorsuche auslösen (Evidenzgrad 2b).

Verdachtslevel	Alter (Jahre)	Symptome	Vorgehen
Niedrig	<50	nur Schmerz [‡]	Sonographie bei Symptompersistenz
Mittel	<50	Schmerz plus ^{‡‡}	Sonographie, ggf. CT
	>50	nur Schmerz [‡]	Sonographie, ggf. CT
		Schmerz plus ^{‡‡}	Sonographie, ggf. CT
Hoch	>50	Schmerz plus ^{‡‡}	Sonographie, ggf. CT/Endosonographie

[‡] Neu aufgetretene Schmerzen, die lokalisiert/gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen und nachts wahrnehmbar sind, bedürfen altersunabhängig individuell einer weiteren Abklärung. Bei hohem Verdachtslevel ggf. auch bei negativer Sonographie komplementär CT oder Endosonographie einsetzen.

^{‡‡} Schmerz plus andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche)

Tab.3 Alters- und verdachtsleveladaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen aus dem Leitlinienprogramm Onkologie, 2013

Die Primär-Diagnostik bei Tumorverdacht und die präoperative Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung erfordern den Einsatz mehrerer bildgebender Verfahren. Zunächst sollte eine Oberbauchsonographie (ggf. mit Kontrastmittel) erfolgen. Sie bietet den Vorteil, eventuell vorhandene Metastasen nicht invasiv sichtbar zu machen und ist zudem in vielen ärztlichen Einrichtungen heutzutage verfügbar. Weitere Verfahren zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms sind die Endosonographie, die Multidetektorcomputertomographie (mittels biphasischem Kontrastmittel in der Pankreasparenchym- und portalvenösen Phase) und das MRT bzw. MRCP. Die ERCP kann diagnostisch hilfreich sein, sollte jedoch nicht

als alleiniger Tumornachweis herangezogen werden, da eine mögliche Raumforderung nicht ausreichend dargestellt und vorhandene Gangveränderungen nur eingeschränkt sichtbar gemacht werden können (Adamek et al., 2000). Demgegenüber könnte dieses Diagnostikverfahren bei Bedarf in gleicher Sitzung für eine Stenteinlage zur Gallendrainage ins Duodenum bei Cholestase genutzt werden, was jedoch nicht prophylaktisch durchgeführt werden sollte. Ein gängiges Vorgehen bei starkem Verdacht auf einen Tumor des Pankreas ist heute zunächst eine Sonographie bzw. Endosonographie und anschließend die globale MRT-Diagnostik, die ein Oberbauch-MRT, eine MRCP und eine MR-Angiographie in einer Sitzung umfasst und deswegen unter dem Begriff „One-stop-shop“ zusammengefasst wird. Ein wegweisender Befund wäre bildmorphologisch beispielsweise das sogenannte „Double Duct Sign“, dass bei Komprimierung der Gallen- und Pankreasgänge durch einen Tumor zur konsekutiven Dilatation der beiden Gangsysteme führt und nahezu beweisend für ein Pankreaskarzinom ist. Zur Ausbreitungsdiagnostik gehört zusätzlich ein Röntgen-Thorax, wohingegen die Staging-Laparoskopie fakultativ bei Verdacht auf eine peritoneale Aussaat einzusetzen ist, beispielsweise bei stark erhöhten CA19-9 Werten in Zusammenhang mit Aszites (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

Einen dringenden Verdacht auf ein Pankreaskarzinom mag die bildgebende Diagnostik geben, eine feststehende Diagnose wird jedoch erst durch die histologische Untersuchung der Raumforderung gesichert. Ein potenziell resektabler Tumor sollte auch bei ungeklärter Dignität ohne vorherige Biopsie reseziert werden, da anderenfalls dabei immer die Gefahr einer Metastasierung entlang des Stichkanals besteht (Caturelli et al., 1985). Bei differentialdiagnostischen Hinweisen, die das therapeutische Vorgehen möglicherweise verändern könnten, sollte dennoch eine Biopsie in Erwägung gezogen werden. Vor Beginn einer palliativen oder neoadjuvanten Therapie ist eine Biopsie sogar obligat. Somit stellt die endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie bei ausgewählten Indikationen eine gute Zusatzdiagnostik zu bildgebenden Verfahren dar, ist jedoch keinesfalls als Standarddiagnostikum zu werten (Agarwal et al., 2004).

Die labordiagnostische Untersuchung sollte bei Nachweis einer Raumforderung im Pankreas die Untersuchung des CA19-9 beinhalten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013). Beim CA19-9 handelt es sich um einen Tumormarker, der häufig bei Pankreaskarzinomen, aber auch bei Magenkarzinomen, kolorektalen Karzinomen und Gallengangskarzinomen erhöht sein kann. Eine Parametererhöhung kann außerdem bei benignen Erkrankungen erfolgen, wie beispielsweise bei Pankreatitis, Cholezystitis, Cholangitis oder Leberzirrhose. Bei Pankreaskarzinomerkrankten überzeugt dieser Parameter mit einer hohen Sensitivität (100 %) und Spezifität (98,5 %), bei vergleichsweise geringem positivem prädiktivem Wert in der asymptomatischen Bevölkerung (0,9 %), weswegen er in erster Linie als Verlaufsparemeter oder zur Prognoseeinschätzung und nicht als Suchparameter verwendet werden sollte (Kim et al., 2004). Die S3-Leitlinie empfiehlt, dass ein Screening mit CA19-9 bei asymptomatischen Patienten unterlassen werden sollte.

Bei vorhandener Korrelation zwischen Parameterhöhe und Tumorstadium kann ein stark erhöhter CA19-9 Wert, gepaart mit vorhandenem Aszites, bei Verdacht auf eine peritoneale Aussaat eine laparoskopische Diagnostik legitimieren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

Ein weiterer relevanter Tumormarker ist das CEA, das bei Adenokarzinomen erhöht ist, beispielsweise beim Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom oder beim kolorektalen Karzinom. Falsch positive Werte können bei Rauchern und Lebererkrankungen entstehen. Ähnlich wie beim CA19-9 ist auch das CEA nicht für ein Screening, sondern vor allem für eine Verlaufsbeobachtung zu verwenden (Holdenrieder und Stieber, 2013).

1.3 Operative Techniken

Das operative Verfahren bei einem Pankreaskarzinom ist in erster Linie von der Lokalisation des Tumors abhängig. Folglich werden periampulläre Karzinome und Pankreaskopfkarzinome durch eine partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD) oder, falls onkologisch indiziert, durch eine klassische Whipple-Operation mit zusätzlicher distaler Magenresektion therapiert. Eine Metaanalyse im Jahr 2007 ermittelte zwischen beiden operativen Verfahren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Überleben der Patienten, jedoch eine

signifikante Senkung der Operationszeit und des intraoperativen Blutverlustes zugunsten der Pylorus erhaltenden Variante (Diener et al., 2007). Eine weitere retrospektive Studie ergab zwischen den beiden Operationsverfahren keinen Unterschied hinsichtlich der onkologischen Radikalität, jedoch einen signifikant überlegenen Ernährungsstatus postoperativ bei der pyloruserhaltenden Operation. Kriterien waren hierbei der Körperfett-, Wasser- und Albumingehalt im Körper. Dadurch konnte die Theorie der annähernd physiologischen Verdauungspassage und Nahrungsabsorption nach pyloruserhaltender Operation durch diese Studie bestätigt werden (Niedergethmann et al., 2006). Anterior und superior gelegene Tumore und große Pankreaskopfkarzinome sollten aber aufgrund ihrer Nähe zum Pylorus nach wie vor durch eine Kausch-Whipple Resektion versorgt werden. Ein Pankreaskorpus-, bzw. Pankreasschwanzkarzinom wird indessen durch eine Pankreasschwanzresektion (Pankreaslinksresektion) behandelt. Abhängig von der Lokalisation des Tumors im Pankreaskorpus erfolgt eine Resektion auch rechtsseitig der V. mesenterica superior innerhalb einer sogenannten erweiterten Linksresektion. Ziel solcher Operationstechniken ist grundsätzlich die Entfernung des Tumors im Gesunden. Durch eine histopathologische Aufarbeitung ist eine Klassifizierung des Resektats in verschiedene Residualstadien möglich. Sie beschreiben von R0 über R1 bis R2, ob nach Therapie kein Tumor, mikroskopische Tumorreste oder makroskopisch sichtbarer Tumor am Schnitttrand des Resektats im Situs verblieben sind. Ein intraoperativer Schnellschnitt kann unmittelbare Korrekturen am Schnitttrand bis hin zur totalen Pankreatektomie ermöglichen und somit eine Reoperation möglicherweise verhindern.

1.3.1 Offene Pankreatoduodenektomie

Die Operation beginnt mit einer queren Oberbauchlaparotomie und der Explorationsphase, in der nach Eröffnung der Bauchhöhle die Leber, der Dünndarm und das Peritoneum nach sichtbaren Streuungsherden inspiziert wird (Birth et al., 2010). Mit dem Kocher'schen Manöver wird das Duodenum vom Retroperitoneum mobilisiert und nachfolgend die Bursa omentalis eröffnet. Anschließend erfolgen die bimanuelle Palpation des Pankreas zur Ermittlung der Organkonsistenz und die Beurteilung der Resektabilität des Tumors. Fernmetastasen im Peritoneum, Dünndarm oder Leber, Infiltration der

Mesenterialwurzel, Tumorummauerung des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior würden das weitere operative Vorgehen in kurativer Intention limitieren. Bei suspekten Befunden kann aus diesem Grund schon frühzeitig eine histologische Schnellschnittdiagnostik notwendig sein. Ist die Indikation zur Resektion gestellt, beginnt die Resektionsphase mit einer sogenannten En-bloc-Resektion des Pankreaskopfes, des Duodenums aboral des Magenpylorus bis zur ersten Jejunalschlinge und der Gallenblase zusammen mit dem Ductus choledochus. Die Cholezystektomie wird zur Vermeidung einer ascendierenden Cholangitis nach Anlage der biliodigestiven Anastomose empfohlen (Niedergethmann und Post, 2017). Die übliche Lymphadenektomie umfasst das peripankreatische Gewebe, die Lymphknoten innerhalb des Ligamentum hepatoduodenale, die Lymphknoten um die A. hepatica communis und V. portae sowie die Lymphknoten rechtsseitig des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior; eine Anzahl von mindestens zehn resezierten Lymphknoten wird zur exakten Beurteilung des N-Stadiums empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013). Eine erweiterte Lymphadenektomie entlang paraaortaler Strukturen oder linksseitig der A. mesenterica superior wird aufgrund fehlender prognostischer Vorteile und einer Tendenz zur steigenden Morbidität nicht empfohlen (Michalski et al., 2007 und Leitlinienprogramm Onkologie, 2013). Die anschließende Rekonstruktionsphase umfasst die End-zu-Seit Duodenojejunostomie, die hepatobiliäre Anastomose zum mobilisierten Jejunum sowie die Anastomose zwischen Restpankreas und Magen bzw. Jejunum. Da die postoperative Pankreasfistelrate (POPF) nach wie vor eine der Hauptursachen hoher postoperativer Morbidität und Mortalität ist, gehört die Reanastomosierung des Restpankreas zu einer der anspruchsvollsten und komplikationsreichsten Abschnitte der Operation. Wellner et al. berichteten 2009 unter Verwendung der Definitionen der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) über die signifikant geringere POPF Rate nach Pankreatogastrostomie gegenüber der Pankreatojejunostomie. Dennoch besteht auch bei der Verwendung der Pankreatogastrostomie ein hohes Risiko für eine postoperative Magenentleerungsstörung (DGE) und eine intraluminale Blutung des Pankreas (PPH) (Wellner et al., 2009). Abschließend erfolgt nach Einlage zweier Easy-Flow-Drainagen subhepatisch und nahe der Mesenterialwurzel der Verschluss der

Bauchdecke mittels Faziennaht, Subkutannaht und Intrakutannaht bzw. Hautklammergerät.

1.3.2 Laparoskopische Pankreatoduodenektomie

Verglichen mit einer laparoskopischen Pankreaslinksresektion, laparoskopischen Enukleation und Pankreatektomie ist die laparoskopische Pankreaskopfresektion der technisch anspruchsvollste minimalinvasive Eingriff und stellt höchste Ansprüche an die Fähigkeiten des Operateurs. Die Herausforderung besteht in einer aufwendigen Rekonstruktion mit komplexer Anastomosierung, die auf einen zweidimensionalen Bildschirm projiziert wird und ohne Zuhilfenahme der haptischen Fähigkeiten durchgeführt werden muss. Im Allgemeinen werden vier Arbeitstrokare im rechten Oberbauch, im linken Mittel- und Unterbauch, sowie ein Optiktrokar unterhalb des Bauchnabels platziert. Die Operation erfolgt analog zum offenen Vorgehen. Über einen Bergeschnitt im Oberbauch wird das abgesetzte Präparat anschließend entnommen. Die folgende Rekonstruktionphase, welche die Hepatikojejunostomie, Pankreatogastrostomie und Duodenojejunostomie beinhaltet, kann entweder über den Bergeschnitt oder gänzlich laparoskopisch durchgeführt werden (Bausch und Keck, 2014). Eine bimanuelle Palpation des infiltrierten Pankreas muss bei dieser Operationstechnik während der Explorationsphase durch die erfahrene Handhabung der endoskopischen Instrumenten durch den Chirurgen ersetzt werden. Eine adäquate Lymphadenektomie im Bereich des Lig. hepatoduodenale und des Pankreasoberrandes ist auch bei der laparoskopischen Pankreasoperation ein wichtiger Bestandteil. Die Trokareinstichstellen werden nach Einlage von Drainagen schichtweise verschlossen.

1.3.3 Roboterassistierte PPPD

Minimalinvasive laparoskopische Verfahren müssen sich nicht nur den üblichen Risiken der Pankreaschirurgie aussetzen, sie stellen auch eine hohe technische Herausforderung dar. Beispiele für technische Schwierigkeiten sind die fehlende Möglichkeit des Abwinkelns der laparoskopischen Instrumente mit daraus resultierender suboptimaler Winkeleinstellung und die notwendige Adaptation beim Umgang mit dreidimensionalem Gewebe. Bei der roboterassistierten

Pankreaschirurgie wird versucht, diese Probleme mit einem vierarmigen telematikassistenten System zu überwinden. Abwinkelbare Instrumente mit sieben Freiheitsgraden, die in gleichgerichteter Bewegung vom Operateur bedient werden und die zudem einen vorhandenen minimalen Tremor ausgleichen können, sowie eine hochauflösende 3D-Optik erlauben präzise Rekonstruktionstechniken vor allem bei intrakorporalem Nähen der Anastomosen (Aselmann et al., 2016 und Kirchberg und Weitz, 2016). Bei dieser Operationsmethode handelt es sich um ein hochmodernes Verfahren, das momentan hauptsächlich in retrospektiven Fallberichten beschrieben wird. Im Vergleich zur laparoskopischen PPPD werden längere Operationszeiten, äquivalente Konversions- und Fistelraten sowie ein reduzierter Blutverlust beschrieben (Waters et al., 2010; Zureikat et al., 2013 und Strijker et al., 2013).

1.3.4 Laparoskopische Pankreatoduodenektomie mit Mini-Laparotomie (hybrid laparoskopische PPPD)

Um eine potentielle Steigerung der ohnehin hohen Komplikationsraten bei einer laparoskopischen Pankreatoduodenektomie zugunsten eines kosmetischen Vorteils zu vermeiden, wurden alternative Operationsmethoden mit höherer Sicherheit entwickelt. Dazu gehört die laparoskopische Pankreatoduodenektomie mit Mini-Laparotomie nach Keck oder auch Hybrid laparoskopische PPPD genannt, die durch einen kleinen Bergeschnitt die Rekonstruktionsphase deutlich sicherer gestaltet (Keck et al., 2011a). Die Pankreatogastrostomie, Hepatikojejunostomie sowie die Gastroenterostomie erfolgen über eine 5- 8 cm lange mediane Minilaparotomie unter Verwendung von verschiedenen Retraktorsystemen (Applied Port und Ulmer Haken). Das Pankreas wird über eine ventrale Gastrostomie, innere Tabaksbeutelnaht und dorsale Mageninzision end-zu-seit-anastomosiert. Die Hepatikojejunostomie erfolgt klassisch in End-zu-Seit-Technik und abschließend erfolgt die antekolische End-zu-Seit-Duodenojejunostomie 40 cm distal der Hepatikojejunostomie (Keck et al., 2011b).

1.4 Klinische Problematik in der Pankreaschirurgie

Trotz gesunkener perioperativer Mortalität auf unter 5 % bleibt die Komplikationsrate nach erfolgter Pankreatoduodenektomie mit bis zu 30-50 %

nach wie vor auch in Zentren hoch (Bassi et al., 2005 und Javed et al., 2015). Einige der häufigsten postoperativen Komplikationen werden im Folgenden vorgestellt.

1.4.1 Postoperative Pankreasfistel

Eine postoperative Pankreasfistel ist definiert als eine neu entstandene abnorme Verbindung zwischen Pankreasgangsystem und einer epithelialen Oberfläche. Pankreasfisteln enthalten Pankreassekret und entstehen meist ursächlich aus einer Anastomoseninsuffizienz nach beispielsweise durchgeführter Pankreatogastrostomie. Sie stellen mit einer Häufigkeitsrate von bis zu 20-30 % eine sehr häufige Komplikation nach PPPD dar und ziehen potenziell lebensgefährliche Verläufe mit verlängerten Krankenhausaufenthalten nach sich (Bassi et al., 2005 und Wellner et al., 2010). Um eine objektive Vergleichbarkeit der Komplikationsraten innerhalb der Pankreasstudien zu erreichen, entwickelte eine internationale Studiengruppe 2005 eine einheitliche Definition der Schweregrade der postoperativen Pankreasfisteln (Bassi et al., 2005). Ein wesentliches Kriterium ist die Amylase-Aktivität in der geförderten Flüssigkeit der intraoperativ platzierten Drainage, der dreifach erhöht sein muss gegenüber dem Amylase-Wert im Serum. Zusammengefasst verändert sich der Krankheitsverlauf unter Grad A nicht wesentlich und ist spontan reversibel, unter Grad B werden medikamentöse oder interventionelle therapeutische Maßnahmen oder eine verlängerte Drainageliegezeit notwendig und der Krankenhausaufenthalt verlängert sich. Grad C ist definiert als potentiell lebensbedrohliche Komplikation mit unter Umständen notwendiger operativer Maßnahme.

<i>Grade</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
Clinical conditions	Well	Often well	Ill appearing/ bad
Specific treatment*	No	Yes/no	Yes
US/CT (if obtained)	Negative	Negative/ positive	Positive
Persistent drainage (after 3 weeks)†	No	Usually yes	Yes
Reoperation	No	No	Yes
Death related to POPF	No	No	Possibly yes
Signs of infections	No	Yes	Yes
Sepsis	No	No	Yes
Readmission	No	Yes/no	Yes/no

US, Ultrasonography; *CT*, computed tomographic scan; *POPF*, postoperative pancreatic fistula.

*Partial (peripheral) or total parenteral nutrition, antibiotics, enteral nutrition, somatostatin analogue and/or minimal invasive drainage.

†With or without a drain in situ.

Tab. 4 Parameter für das Grading der POPF aus Bassi et al., 2005

1.4.2 Postoperative Blutung

Auch die postoperative Blutung ist mit einer Häufigkeitsrate von bis zu 8 % eine gefürchtete Komplikation der Pankreaskopfresektion (Wente et al., 2007).

Die Studiengruppe ISGPS entwickelte auch für diese postoperative Komplikation eine einheitliche Definition, um die Vergleichbarkeit der Studien künftig zu steigern (Wente et al., 2007). Hier werden die Kriterien ‚Zeitpunkt des Auftretens‘, ‚Lokalisation‘ und ‚Ausmaß der Blutung‘ berücksichtigt und in einer Klassifikation mit drei Schweregraden kombiniert. Grad A verlangt keine weiteren therapeutischen Maßnahmen, wohingegen Grad B bereits Bluttransfusionen, Überwachung und gegebenenfalls eine Relaparotomie notwendig macht. Grad C beschreibt stärkere Blutungen, die erst 24 Stunden postoperativ oder später auftreten. Diese erfordern invasive Maßnahmen sowie Betreuung auf einer Intensivstation, um lebensbedrohliche Verläufe abzuwenden.

<i>Grade</i>	<i>Time of onset, location, severity and clinical impact of bleeding</i>		<i>Clinical condition</i>	<i>Diagnostic consequence</i>	<i>Therapeutic consequence</i>
A	Early, intra- or extraluminal, mild		Well	Observation, blood count, ultrasonography and, if necessary, computed tomography	No
B	Early, intra- or extraluminal, severe	Late, intra- or extraluminal, mild*	Oftentimes well/intermediate, very rarely life-threatening	Observation, blood count, ultrasonography, computed tomography, angiography, endoscopy†	Transfusion of fluid/blood, intermediate care unit (or ICU), therapeutic endoscopy,† embolization, relaparotomy for early PPH
C		Late, intra- or extraluminal, severe	Severely impaired, life-threatening	Angiography, computed tomography, endoscopy†	Localization of bleeding, angiography and embolization, (endoscopy†) or relaparotomy, ICU

Tab. 5 PPH: Klinische Verfassung, Diagnostik und therapeutische Konsequenzen aus Wente et al., 2007

1.4.3 Magenentleerungsstörung

Die Magenentleerungsstörung tritt bei bis zu 19 bis 57 % der Patienten nach ausgedehnter Pankreaschirurgie auf und wurde ebenso 2007 von der ISGPS neu definiert (Wente et al., 2007a). Hier sind die Verbleibdauer einer Magensonde, der Zeitpunkt von tolerierter fester Nahrungsaufnahme, Erbrechen, symptomatisches Völlegefühl und der Einsatz von Prokinetika entscheidend und differenzieren drei verschiedene Schweregrade. Die Komplikation ist nicht lebensbedrohlich und selten dauerhaft, mögliche Folgen sind aber verlängerte Krankenhausaufenthalte, sinkende Lebensqualität und erhöhter Kostenaufwand. Grad C ist häufig assoziiert mit anderen Komplikationen, wie beispielsweise einer Pankreasfistel oder einem intraabdominellen Abszess, die weitere invasive Maßnahmen erforderlich machen. Die Ursachen für Magenentleerungsstörung sind häufig noch ungeklärt und eher multifaktoriell zu erklären. Dabei werden der reduzierte Plasmamotilinspiegel durch Entfernung des Duodenums, eine Schädigung sympathischer und vagaler Nerven durch eine ausgedehnte Lymphadenektomie und eine abnehmende Durchblutung der Pylorusregion nach PPPD diskutiert (Wente et al., 2007a).

<i>DGE</i>	<i>Grade A</i>	<i>Grade B</i>	<i>Grade C</i>
Clinical condition	Well	Often well/minor discomfort	Ill/bad/severe discomfort (increased overall risk owing to complications and procedures)
Comorbidities	No	Possibly yes (pancreatic leak or fistula, intraabdominal abscess)	Possibly yes (pancreatic leak or fistula, intraabdominal abscess)
Specific treatment	Possibly yes (prokinetic drugs)	Yes (prokinetic drugs, potential reinsertion of NGT)	Yes (prokinetic drugs, NGT)
Nutritional support (enteral or parenteral)	Possibly yes (slower return to solid food intake)	Yes (partial parenteral nutrition)	Yes (total parenteral or enteral nutrition via NGT, prolonged, i.e., >3 weeks postoperatively)
Diagnostic evaluation	No	Possibly yes (endoscopy, upper GI contrast study, CT)	Yes (endoscopy, upper GI contrast study, CT)
Interventional treatment	No	No	Possibly yes (e.g., abscess drainage, relaparotomy for complication, relaparotomy for DGE)
Prolongation of hospital stay	Possibly yes	Yes	Yes
Delay of potential adjuvant therapy	No	No	Yes

Tab. 6 Parameter für das Grading der DGE aus Wente et al., 2007a

1.4.4 Risikofaktoren

Aufgrund von hohen Komplikationsraten und daraus resultierenden komplizierten postoperativen Verläufen wurden in einer Vielzahl von Studien nach möglichen Risikofaktoren gesucht. Höheres Alter, ein erhöhter BMI und eingeschränkte Nierenfunktionen wurden als wahrscheinliche Risikofaktoren genannt (Schneider et al., 2013). Eine weiche Konsistenz des Pankreas wird als Hauptrisikofaktor einer postoperativen Pankreasfistel beschrieben und ist abhängig vom Grad der Fibrose und der exokrinen Pankreasfunktion (Wellner et al., 2010). Die vom Operateur subjektiv eingeschätzte Konsistenz des Organs korrelierte hierbei in hohem Maße mit dem objektiven histopathologischen Grad der Fibrose. Chronisch entzündete und infolgedessen fibrotisch durchsetzte Bauchspeicheldrüsen erweisen sich somit als protektiver Faktor im Hinblick auf eine pankreoenterische Anastomoseninsuffizienz (Kawai et al., 2011).

2 FRAGESTELLUNG

Ziel der Studie war es, einen Vergleich zwischen der hybrid laparoskopischen PPPD und der konventionellen PPPD hinsichtlich auftretender Komplikationen, Morbidität, Mortalität und Verweildauer darzustellen. Um diese beiden unterschiedlichen Operationstechniken möglichst präzise miteinander vergleichen zu können und um Störfaktoren auszuschalten, wurden jeweils 40 Patienten, die hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts, Histopathologie des Tumors, ASA und BMI annähernd übereinstimmten, einander zugeordnet.

Die Nullhypothese lautete, dass hinsichtlich der auftretenden Komplikationen, Morbidität, Mortalität und Verweildauer kein Unterschied zwischen der lapPPPD und der konventionellen oPPPD besteht. In der Alternativhypothese wird hingegen angenommen, dass ein Unterschied zwischen lapPPPD und oPPPD besteht.

3 MATERIAL UND METHODIK

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt 40 selektierte Patienten erhielten von dem gleichen Chirurgenteam eine elektive hybrid laparoskopische PPPD zwischen den Jahren 2010 und 2013. 30 Patienten davon wurden im Universitätsklinikum Freiburg und 10 Patienten im Universitätsklinikum Lübeck operiert. Die Operationstechnik wurde wie unter 1.3.4 beschrieben durchgeführt. Die Auswahl der Patienten, die für eine laparoskopische Operation vorgesehen waren, wurde vom Operateur aufgrund von präoperativem kontrastmittelgestütztem CT oder MRT und Einverständniserklärung des Patienten getroffen. Dieses Kollektiv wird weiterhin vereinfacht „lapPPPD“ bezeichnet. Diesem Patientenkollektiv wurden Patienten passend zum Alter, Geschlecht, Histopathologie des Tumors, ASA und BMI zugeordnet, die eine offene konventionelle PPPD zwischen den Jahren 1996 und 2013 erhalten haben. Dieses Kollektiv wird vereinfacht „oPPPD“ bezeichnet.

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte als anonymisierter Export aus Daten der Qualitätssicherungsdatenbank der DGAV (Studoq Pankreas) sowie aus den elektronischen Patientenakten der beteiligten Institutionen. Anschließend wurden sie mittels IBM SPSS Statistics® ausgewertet (Wellner und Keck, 2017).

Folgende Parameter wurden erfasst:

- Stammdaten: Alter, Geschlecht, Operationsdatum, BMI, Größe, Gewicht, Krankenhausaufenthaltsdauer
- Präoperativ: ASA Physical Status Classification, Präoperative Diagnostik (Sonographie, MRT, CT)
- Intraoperativ: OP-Technik, OP-Zeit, Pankreaskonsistenz, Konversion, Gründe für eine Konversion, Erythrozytenkonzentrat-Gabe
- Postoperativ: Histologische Aufarbeitung (TNM), SSI, POPF, DGE, PPH
- Allg. 30-Tage Morbidität: Reoperation, Mortalität

3.3 Definitionen

3.3.1 Operationszeit

Die Operationszeit wurde als Zeit zwischen dem ersten Hautschnitt und dem Situs verschließenden Nahtzeitpunkt festgelegt.

3.3.2 Intraoperative Transfusion

Eine notwendige intraoperative Bluttransfusion wurde dem Anästhesieprotokoll entnommen und war ein Indikator für intraoperative Blutungen.

3.3.3 Postoperative Wundinfektionen (SSI-Rate)

Postoperative Wundinfektionen (SSI) sind Infektionen in einer Wunde, die durch eine invasive operative Intervention entstanden sind (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2008). Sie sind abgrenzbar gegenüber anderen Komplikationen, die nach der Operation auftreten könnten und den

postoperativen Verlauf beeinträchtigen würden. Für diese Studie wurden Wundinfektionen gewertet, die eine Wiedereröffnung der Wunde notwendig machten.

3.3.4 POPF, PPH, DGE

Eine Einteilung der Schweregrade der am häufigsten auftretenden Komplikationen in der Pankreaschirurgie wurde anhand von der ISGPS entwickelten Klassifizierungen vorgenommen. Wie schon beschrieben, handelt es sich hierbei um die postoperative Pankreasfistel (POPF) (Bassi et al. 2005), die postoperative Blutung (PPH) (Wente et al., 2007) und die Magenentleerungsstörung (DGE) (Wente et al., 2007a). Klinisch relevante Komplikationen wurden in dieser Studie als Grad B oder C definiert, da sich bei Grad A der klinische Verlauf nur unwesentlich verändert.

3.3.5 Gesamt-Morbidität, chirurgische Morbidität und Mortalität

Die Gesamt-Morbidität wurde definiert als die Inzidenz jeder Komplikation während des postoperativen Verlaufs während des gesamten stationären Aufenthalts. Die chirurgische Morbidität schloss nur solche operationsbedingten Komplikationen ein, die als Folge der chirurgischen Intervention auftraten, wie zum Beispiel Wundheilungsstörungen, intraabdominelle interventionsbedürftige Flüssigkeitsansammlungen, Harnwegsinfekte, Pankreasfisteln, postoperative Blutungen und Magenentleerungsstörungen. Für die Zusammenfassung der Schwere aller chirurgisch aufgetretenen Komplikationen wurde die Clavien-Dindo Klassifikation verwendet (Dindo et al., 2004). Dabei wurden die Komplikationen erst ab einem Grad 3a in der Studie aufgeführt, da Grad 1 und 2 keine relevanten Veränderungen im postoperativen Management beinhalteten. Die Mortalität umfasste die Anzahl der Todesfälle, die während des gesamten stationären Aufenthaltes auftraten.

Clavien-Dindo Klassifikation postoperativer Komplikationen	
Grad	Beschreibung
1	(Keine Intervention)
2	Medik. Intervention, Bluttransfusion, parenterale Ernährung
3a	chirurgische, endoskopische, radiologische Intervention ohne Narkose
3b	chirurgische, endoskopische, radiologische Intervention mit Narkose
4a	Intensivmedizinische Behandlung mit Einzelorgan-Dysfunktion
4b	Intensivmedizinische Behandlung mit Multiorgan-Dysfunktion
5	Tod

Tab.7 Clavien-Dindo Klassifikation aus Dindo et al., 2004

3.3.6 Konversion und Reoperation

Eine Konversion wurde definiert als eine intraoperative Entscheidung des Operateurs zur ungeplanten Laparotomie aufgrund aufgetretener Komplikationen. Wenn es anlässlich der chirurgischen Interventionen im postoperativen Verlauf während des gesamten stationären Aufenthalts zu einer erneuten Operation mit Anästhesie kommen musste, wurde dies als eine Reoperation definiert.

3.3.7 Histopathologie des Tumors

Die Histopathologie der Tumoren wurde anhand der aktuellen WHO Klassifikation der Tumoren des Verdauungstrakts eingeteilt (Rindi et al., 2010).

3.3.8 Pankreas Konsistenz

Die Unterscheidung der Konsistenz der Bauchspeicheldrüse in hart und weich wurde vom Operateur intraoperativ digital vorgenommen und zur Datenerfassung dem Operationsprotokoll entnommen. Ein weiches Pankreasgewebe stellt eines der gravierendsten Faktoren für Komplikationen in der Pankreaschirurgie dar (Wellner et al., 2010).

3.3.9 ASA

Die „ASA Physical Status Classification“ wurde in dieser Studie verwendet, um den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten einzuschätzen und somit das intraoperative und postoperative Risikoprofil für Komplikationen einheitlich vergleichbar zu machen. Ursprünglich findet diese Klassifikation Gebrauch in der Anästhesie, um den Gesundheitszustand eines Patienten präoperativ zu erfassen

und damit das perioperative Risiko für Komplikationen beurteilen zu können (Theilmeier und Coldewey, 2008). Die Einteilung der Patienten wurde zur Datenerfassung dem Prämedikationsprotokoll der Anästhesie entnommen oder, falls nicht vorhanden, mit Hilfe von Arztbriefen selbständig ermittelt.

Grad	Symptomatik
ASA I	Patient ohne Systemerkrankung, z. B. Patient mit Frakturen, lokalisierten Infektionen
ASA II	Patient mit leichter Systemerkrankung, z. B. Patient mit Atemnot bei starker Belastung, mäßigem Hypertonus, nichtinsulinpflichtigem Diabetes, Raucher
ASA III	Patient mit schwerer Systemerkrankung, z. B. Patient mit Herzinsuffizienz, Angina pectoris, schweren Herzrhythmusstörungen, respiratorischer Insuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz
ASA IV	Patient mit schwerster Systemerkrankung und konstanter Lebensbedrohung, z. B. schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz, schwerer maligner Hypertonie, ausgeprägter respiratorischer Insuffizienz auch in Ruhe
ASA V	Morbunder Patient, der ohne Operation/Intervention 24 Stunden voraussichtlich nicht überleben wird
ASA VI	Patient mit dissoziiertem Hirntod, der zur Organspende vorgesehen ist

Tab. 8 ASA Klassifikation aus Gottschalk et al., 2011

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der IBM SPSS® Software Version 17. Parameter im Skalenniveau der Verhältnisskala wurden als Median und Variationsbreite dargestellt, Ordinal- und Nominalparameter als absolute Zahlen und in Prozent.

Bei dichotom unabhängigen Variablen wurde der Chi-Quadrat Test verwendet, um Anteile von zwei Gruppen zu vergleichen. Als signifikant wurden Unterschiede mit einem p-Wert <0,05 gewertet. Wenn keine Normalverteilung bei metrisch unabhängigen Variablen vorlag, wurde der U-Test nach Mann-Whitney herangezogen.

3.5 Matched pairs Analyse

Um eine objektive Vergleichbarkeit zwischen beiden Operationstechniken zu erreichen, wurden Patienten aus der lapPPPD Gruppe Patienten aus der oPPPD Gruppe zugeordnet, die hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts, Histopathologie des Tumors, ASA und BMI weitest möglich übereinstimmten. Dafür wurde sowohl die „duplicate finding“ und „sorting algorithm“ Funktion von SPSS verwendet, als auch manuell bestmöglich nachsortiert.

3.6 Ethikvotum

Die Studie wurde am 30.01.2014 bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck angezeigt und mit dem Schreiben vom 05.02.2014 zustimmend zur Kenntnis genommen. Da die gesamten Daten ausschließlich anonymisiert ausgewertet wurden, ist eine Behandlung im normalen Antragsverfahren als nicht notwendig erachtet worden.

4 ERGEBNISSE

4.1 Demographie und Baseline Parameter

4.1.1 Alter, Geschlecht, ASA, BMI

Das mediane Alter lag während der Operation bei 65 Jahren, wobei der jüngste Patient 20 und der älteste Patient 82 Jahre alt war. In der lapPPPD-Gruppe betrug das mediane Alter 63 Jahre und in der oPPPD-Gruppe 65 Jahre. Die Streuung war in beiden Gruppen ähnlich groß (lapPPPD 20-82 Jahre und oPPPD 31-82 Jahre).

Von insgesamt 80 operierten Patienten waren 30 Patienten männlich und 50 Patientinnen weiblich. In beiden Operationsgruppen waren aufgrund der Matched pairs analyse 25 Patienten weiblich (63 %) und 15 Patienten männlich (38 %).

Der mediane BMI lag in der lapPPPD-Gruppe bei 24 mit einer Streuung zwischen 15 und 39 und in der oPPPD-Gruppe bei 25 mit einer Streuung zwischen 17 und 37.

Insgesamt vier Patienten waren ASA 1 klassifiziert (4 %) und waren zu gleichen Teilen in der lapPPPD-Gruppe und in der oPPPD-Gruppe vorhanden. 58 Patienten hatten einen ASA Wert von 2 (73 %), wovon 31 Patienten zur lapPPPD- und 27 Patienten zur oPPPD-Gruppe gehörten. 18 Patienten waren ASA 3 klassifiziert (23 %). Davon wurden 7 laparoskopisch und 11 Patienten konventionell offen operiert. ASA 4 oder 5 klassifizierte Patienten befanden sich nicht im Patientenkollektiv.

		oPPPD		lapPPPD		p-Wert
		Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl		40		40		
Alter		65	31-82	63	20-82	0.806
Geschlecht	weiblich	25	63 %	25	63 %	1.000
	männlich	15	38 %	15	38 %	
BMI (kg/m ²)		25	17-37	24	15-39	0.384
ASA	1	2	5 %	2	5 %	0.559
	2	27	68 %	31	78 %	
	3	11	28 %	7	18 %	

Tab 9. Tabelle zu den Baseline Parametern. Matching zeigt keine signifikanten Unterschiede.

4.1.2 Histopathologie, Tumorgröße, Konsistenz des Pankreas

Im Patientenkollektiv existierten insgesamt sechs verschiedene histopathologische Tumorentitäten. Jede davon kam zu gleichen Teilen sowohl in der lapPPPD- als auch in der oPPPD-Gruppe vor, um eine exakte Vergleichbarkeit der Operationstechniken zu erhalten. Die zystische Pankreasneoplasie (CNP) war mit jeweils zwölf Patienten in beiden Gruppen die häufigste histopathologische Entität (30 %), gefolgt von dem duktalem Adenokarzinom (PDAC) und dem periampullärem Adenokarzinom (PAMPAC) mit jeweils sieben Patienten in jeder Gruppe (je 18 %). Der neuroendokrine Tumor (NET) und die chronische Pankreatitis (CP) waren mit jeweils vier Patienten in jeder Gruppe vertreten (je 10 %). Jeweils sechs Patienten in beiden Gruppen konnten keiner der anderen fünf histopathologischen Entitäten zugeordnet werden und werden als andere (OTH, other) bezeichnet (15 %).

		oPPPD		lapPPPD		p-Wert
		Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl		40		40		
Histopathologie	PDAC	7	18 %	7	18 %	1.000
	PAMPAC	7	18 %	7	18 %	
	CNP	12	30 %	12	30 %	
	NET	4	10 %	4	10 %	
	CP	4	10 %	4	10 %	
	Andere (OTH)	6	15 %	6	15 %	
Tumorgröße (mm)		25	6-35	25	1-42	0.946
Pankreaskonsistenz	weich	26	65 %	29	73 %	0.469
	hart	14	35 %	11	28 %	

Tab 10. Tabelle zur Histopathologie, Tumorgröße und Pankreaskonsistenz. Matching zeigt keine signifikanten Unterschiede.

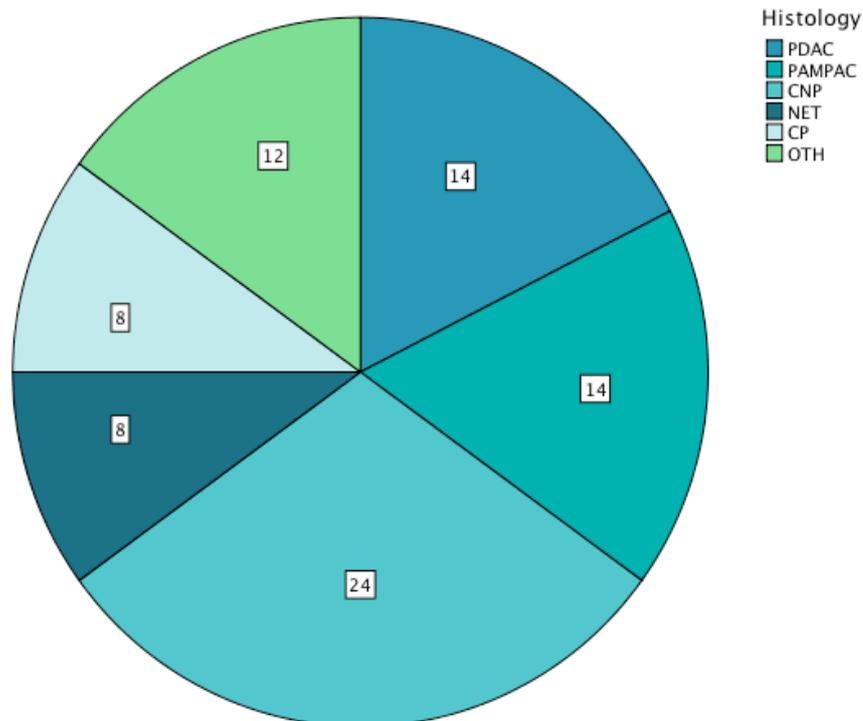


Abb. 2 Histopathologie der Tumore lapPPPD und oPPPD

Der größte Tumordurchmesser am makroskopischen Präparat betrug in der lapPPPD- und in der oPPPD-Gruppe im Median 25mm. In der lapPPPD-Gruppe reichte die Streuung von 1-42mm, in der oPPPD-Gruppe von 6-35mm.

Eine weiche Pankreaskonsistenz als Risikofaktor für resultierende Komplikationen war bei 55 Patienten intraoperativ dokumentiert worden (69 %), wovon sich 29 Patienten in der lapPPPD- und 26 Patienten in der oPPPD-Gruppe befanden. Bei 25 Patienten wurde eine harte Pankreastextur dokumentiert (31 %).

4.2 Perioperative Ergebnisse

4.2.1 Operationszeiten

Die Operationsdauer betrug beim konventionellen offenen Operationsverfahren im Mittel 410 Minuten und reichte von 170 bis 645 Minuten. Beim laparoskopischen Operationsverfahren lag die Operationszeit im Mittel bei 343 Minuten und reichte von 212 bis 510 Minuten. Im folgenden Boxplot-Diagramm werden die Medianwerte, ein Interquartilbereich mit 50 % der Werte, die Maximal-, Minimalwerte und die Ausreißer dargestellt.

	oPPPD		lapPPPD		p-Wert
	Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl	40		40		
Operationszeit (min)	410	170- 645	343	212- 510	0.082

Tab 11. Tabelle zur Operationszeit.

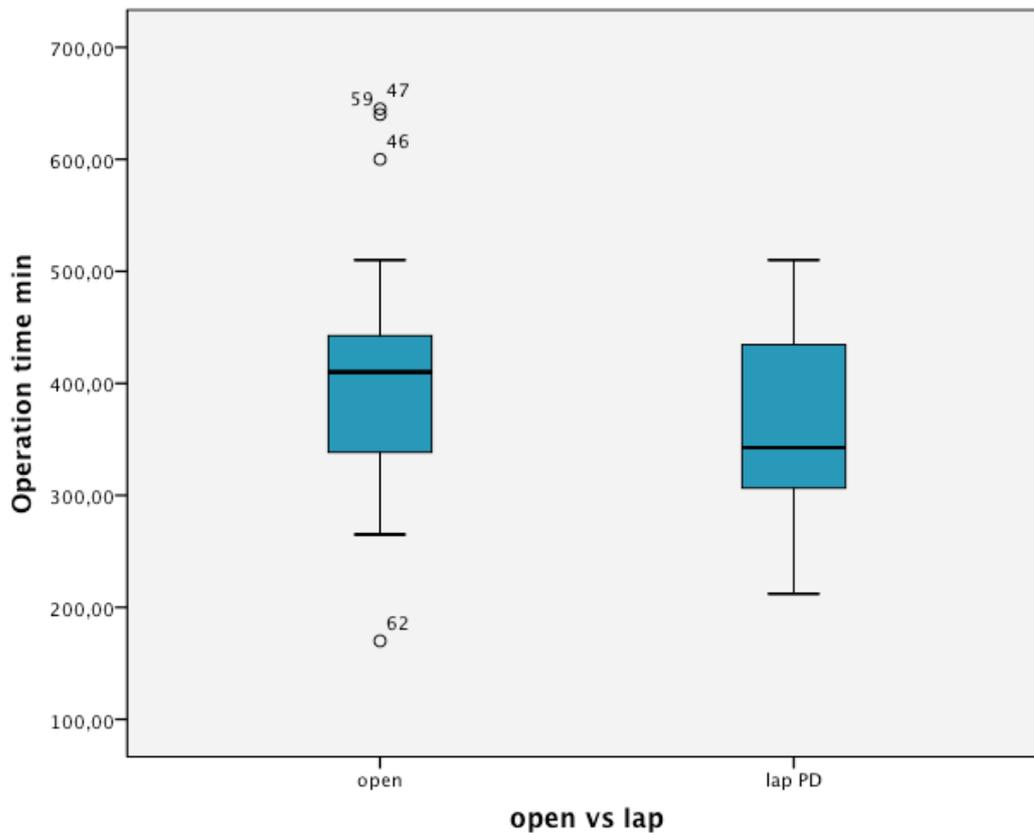


Abb. 3 Operationszeiten

4.2.2 Intraoperative Transfusionen

Eine intraoperative Erythrozytentransfusion wurde bei 14 von 80 Operationen (18 %) dokumentiert, wovon 12 Transfusionen innerhalb der oPPPD- und 2 innerhalb der lapPPPD-Gruppe verabreicht wurden. Dies ergibt einen signifikanten Unterschied beider Operationsgruppen zugunsten der lapPPPD-Gruppe (30 vs. 5%, $p=0.002$).

	oPPPD		lapPPPD		p-Wert
	Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl	40		40		
Intraoperative Transfusionen	12	30 %	2	5 %	0.002

Tab 12. Tabelle zur Gabe von intraoperativen Bluttransfusionen.

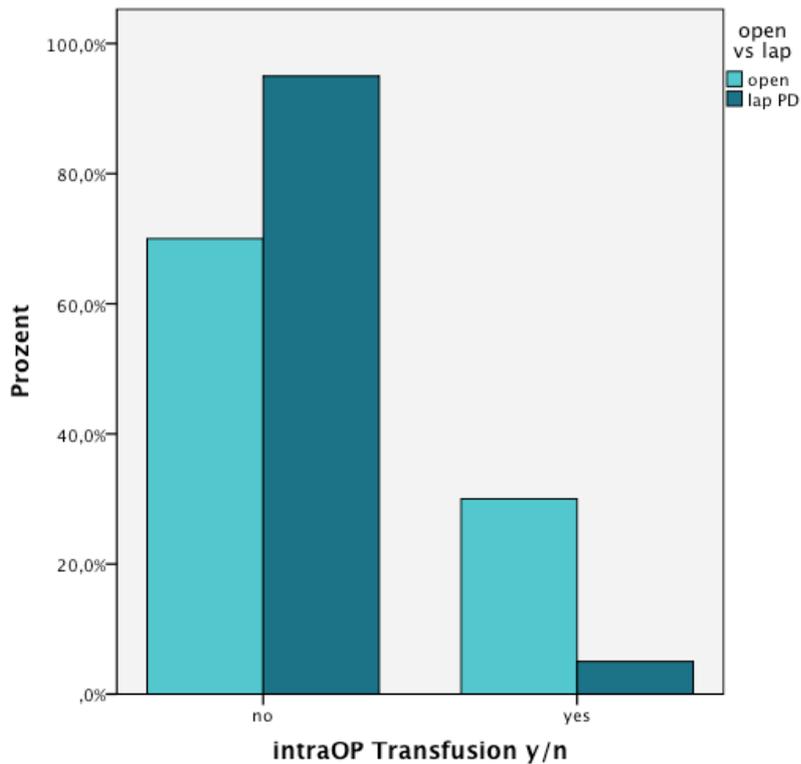


Abb. 4 Intraoperative Transfusionsrate.

4.2.3 Konversion zur offenen PPPD

Eine Konversion von einer laparoskopischen zu einer offenen Operation wurde in 16 von 40 laparoskopischen Operationen durchgeführt. Das ergibt eine Konversions-Rate von 40 %. Bei sieben der 16 Konversionen war eine portalvenöse Adhäsion des Tumors Grund für den Abbruch eines laparoskopischen Vorgehens. Bei jeweils zwei Patienten war es eine atypische Anatomie der Arterien und Blutungen, die zur Konversion führten. Ein weiterer Patient litt unter peritonealen Adhäsionen. Vier der 16 Konversionen wurden hier nicht näher klassifiziert.

	lapPPPD	
	Anzahl/ Median	%/ Bereich
Operationszahl	40	
Konversionsrate	16	40 %

Tab 13. Tabelle zur Konversionsrate.

4.3 Postoperative Ergebnisse

4.3.1 DGE, POPF, PPH

Insgesamt 42 der 80 operierten Patienten litten im postoperativen Verlauf klinisch relevant unter einer der drei häufigsten Komplikationen in der Pankreaschirurgie. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 52,5 % unabhängig vom Operationsverfahren. Als häufigste der drei Komplikationen trat innerhalb der Studie die postoperative Pankreasfistel (POPF) mit insgesamt 23 % betroffenen Patienten auf. Innerhalb der zu untersuchenden Untergruppen differenzierte sich bei 28 % (oPPPD) versus 18 % (lapPPPD) jedoch kein signifikanter Unterschied. Die zweithäufigste Komplikation stellte mit 20 % die Magenentleerungsstörung (DGE) dar. Hier scheint bei 28 % (oPPPD) versus 13 % (lapPPPD) zwar eine Tendenz sichtbar zu sein, das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde mit $p = 0,094$ dennoch überschritten. Eine postoperative Blutung (PPH) trat in 10 % der Operationen auf, 13 % nach einer laparoskopischen- und 8 % nach einer offenen PPPD.

	oPPPD		lapPPPD		p-Wert
	Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
	Operationszahl	40		40	
DGE	11	28 %	5	13 %	0.094
POPF	11	28 %	7	18 %	0.284
PPH	3	8 %	5	13 %	0.456

Tab 14. Tabelle zu den Komplikationen DGE, POPF und PPH.

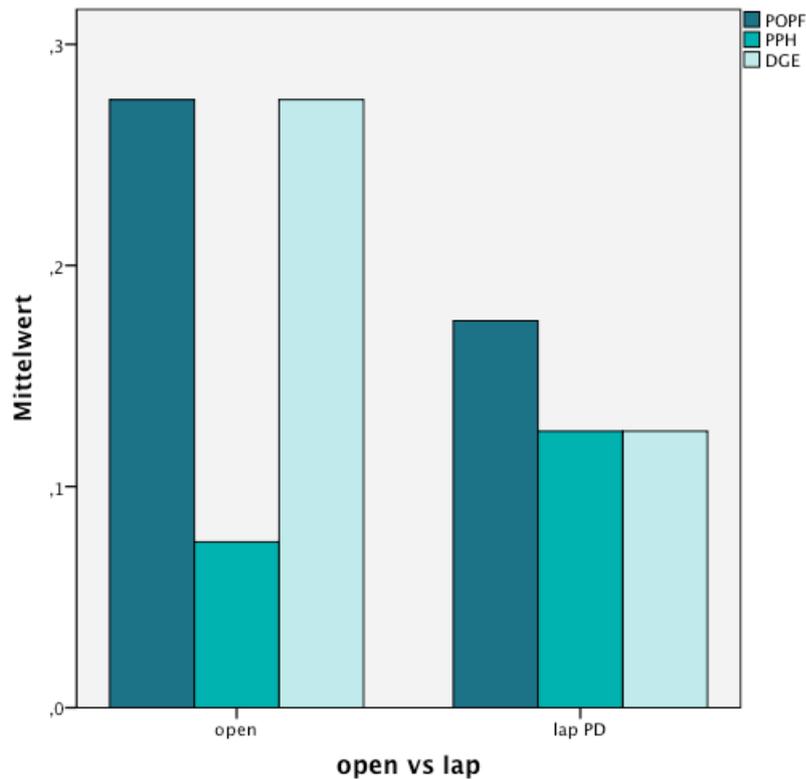


Abb. 5 Postoperative Komplikationsrate hinsichtlich POPF, PPH und DGE.

4.3.2 Reoperation

Bei insgesamt 17 Patienten bestand die Notwendigkeit, innerhalb des Krankenhausaufenthalts erneut zu operieren. Dies entspricht einer prozentualen Reoperations-Rate von 18 % (oPPPD) versus 25 % (lapPPPD). Der häufigste Grund hierfür war mit 29 % (n=5) eine Blutung an der Pankreasanastomose. Vier Patienten mussten aufgrund einer postoperativ aufgetretenen Pankreatitis erneut operiert werden, drei aufgrund eines intraabdominalen Abszesses. Bei zwei Patienten kam es zu Komplikationen und infolgedessen zur Reoperation aufgrund eines Adhäsionsileus. Die Diagnose eines Platzbauchs, einer Kolonischämie und einer Undichtigkeit der hepatobiliären Anastomose führten bei drei weiteren Patienten zur Notwendigkeit einer Reoperation

	oPPPD		lapPPPD		p-Wert
	Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl	40		40		
Reoperation	7	18 %	10	25 %	0.412

Tab 15. Tabelle zur Reoperation.

4.3.3 SSI-Rate

Postoperative Wundinfektionen (SSI) traten bei insgesamt 19 % (n=15) aller durchgeführten Operationen auf. Während 25 % (n=10) der Patienten, die eine offene PPPD erhielten, unter einer SSI litten, wurden 13 % (n=5) nach einer laparoskopischen Operation beobachtet. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationstechniken kann hier nicht beschrieben werden (p=0,152).

	oPPPD		lapPPPD		p-Wert
	Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl	40		40		
SSI	10	25 %	5	13 %	0.152

Tab 16. Tabelle zur SSI-Rate.

4.3.4 Krankenhausaufenthaltsdauer

Die Krankenhausaufenthaltsdauer belief sich im Mittel auf 15 Tage, wobei jedoch in beiden Studiengruppen große Varianzen aufgetreten sind. In der Gruppe der oPPPD lag die mittlere Aufenthaltsdauer bei 16 Tagen und reichte von zehn Tagen (minimale Hospitalisation) bis zur maximalen Aufenthaltsdauer von 76 Tagen. Innerhalb der lapPPPD Gruppe belief sich die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer auf 14 Tage. Die Varianz reichte hier von sechs bis zu 59 Tagen Hospitalisation. Ein Trend hingehend zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer in der lapPPPD-Gruppe kann ohne Erreichen des Signifikanzniveaus beobachtet werden.

	oPPPD		lapPPPD		p-Wert
	Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl	40		40		
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)	16	10-76	14	6-59	0.063

Tab 17. Tabelle zur Krankenhausaufenthaltsdauer.

4.3.5 Gesamt-Morbidität, chirurgische Morbidität und Mortalität

Die Gesamt-Morbidität betrug insgesamt 63 % und unterschied sich nicht wesentlich in beiden Gruppen (60 % oPPPD vs. 65 % lapPPPD). Auch die chirurgische Morbidität ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Operationstechniken. Insgesamt betrug sie 48 %, wobei 43 % auf die oPPPD- und 53 % auf die lapPPPD-Gruppe entfielen. Die Mortalität betrug 0 % bei der oPPPD- und 3 % bei der lapPPPD-Gruppe (n=1). Der Todesfall resultierte aus septischem Multiorganversagen aufgrund einer schweren nekrotisierenden Kolitis zwei Wochen nach der Pankreasresektion.

	oPPPD		lapPPPD		p-Wert
	Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl	40		40		
Gesamt-Morbidität	24	60 %	26	65 %	0.644
Chirurgische Morbidität	17	43 %	21	53 %	0.370
Mortalität	0	0 %	1	3 %	0.314

Tab 18. Tabelle zur Gesamt-Morbidität, chirurgischen Morbidität und Mortalität.

4.4 Untergruppe: Nicht konvertierte Hybrid lapPPPDs

Wie zuvor beschrieben, lag die Konversionsrate bei 40 %. Zugunsten einer objektiven Vergleichbarkeit beider Operationsmethoden wurde eine Untergruppe gebildet, die allein solche laparoskopischen Pankreatoduodenektomien beinhaltet, die nicht zu einer offenen PPPD konvertierten. Diese Gruppe umfasste demnach 24 Patienten und wurde erneut hinsichtlich jedes

Unterscheidungskriteriums mit der oPPPD Gruppe verglichen. Sie wird hier im Weiteren lapPPPD-NC genannt. Hier konnten nun weitere signifikante Unterschiede zwischen den beiden Operationsmethoden nachgewiesen werden. Alter, Geschlecht, BMI, ASA-Score, Histopathologie und Tumorgröße blieben dabei ausgeglichen und objektiv vergleichbar.

Die Operationszeit war nun mit einem Mittel von 321min in der lapPPPD-NC-Gruppe gegenüber 410min der oPPPD-Gruppe mit einem Signifikanzniveau von $p=0,041$ deutlich kürzer. Auch die Surgical site infection-Rate erreichte mit $p=0,032$ ein signifikant günstigeres Ergebnis. In der lapPPPD-NC-Gruppe trat nur ein Fall mit chirurgisch induzierter Komplikation auf, wohingegen zehn Patienten der oPPPD-Gruppe an solchen Komplikationen litten. Auch die intraoperative Transfusionsrate erreichte in der lapPPPD-NC-Gruppe ein signifikant niedrigeres Ergebnis (30 % oPPPD vs. 8 % lapPPPD). Bezüglich der übrigen Kriterien konnte kein signifikanter Unterschied in den beiden Studiengruppen beobachtet werden.

		oPPPD		lapPPPD-NC		p-Wert
		Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl		40		24		
Alter		65	31-82	58	44-79	0.483
Geschlecht	weiblich	25	63 %	14	58 %	0.741
	männlich	15	38 %	10	42 %	
BMI (kg/m ²)		25	17-37	24	15-32	0.079
ASA	1	2	5 %	2	8 %	0.757
	2	27	68 %	17	71 %	
	3	11	28 %	5	21 %	
Histopathologie	PDAC	7	18 %	3	13 %	0.993
	PAMPAC	7	18 %	5	21 %	
	CNP	12	30 %	7	29 %	
	NET	4	10 %	2	8 %	
	CP	4	10 %	3	13 %	
	Andere	6	15 %	4	17 %	
Tumorgröße (mm)		25	6-35	20	1-42	0.815
Pankreaskonsistenz	weich	26	65 %	18	75 %	0.403
	hart	14	35 %	6	25 %	
Operationszeit (min)		410	170-645	321	212-449	0.041
Intraoperative Transfusionen		12	30 %	2	8 %	0.029
DGE		11	28 %	5	21 %	0.551
POPF		11	28 %	5	21 %	0.551
PPH		3	8 %	2	8 %	0.904
Reoperation		7	18 %	6	25 %	0.470
SSI		10	25 %	1	4 %	0.032
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)		16	10-76	14	6-59	0.154
Gesamt-Morbidität		24	60 %	15	63 %	0.843
Chirurgische Morbidität		17	43 %	11	46 %	0.795
Mortalität		0	0 %	1	4 %	0.193

Tab 19. Tabelle zur Untergruppe lapPPPD-NC.

4.5 Lernkurvenanalyse

Für die Auswertung der Lernkurve wurden die ersten 20 mit den letzten 20 durchgeführten laparoskopischen Pankreasoperationen verglichen und erneut hinsichtlich der Kriterien Operationszeit, Konversionsrate, Gesamt-Morbidität und Krankenhausaufenthaltsdauer geprüft. Die Operationszeit hat sich hierbei signifikant verringert. Durchschnittlich dauerten die ersten 20 Operationen 433 Minuten und die folgenden 20 Operationen 313 Minuten. Hieraus ergab sich ein Signifikanzniveau von $p=0,002$. Die Krankenhausaufenthaltsdauer konnte im Laufe der Zeit von 15 auf 13 Tage reduziert werden, was zwar eine sichtbare Tendenz, aber kein signifikantes Ergebnis bedeutete. Die Konversionsrate veränderte sich nicht (40 % vs. 40 %). Die Mortalitätsrate nahm von 5 % ($n=1$) auf 0 % ab, da der verstorbene Patient sich unter den ersten 20 laparoskopischen Operationen befand. Auch eine Veränderung der Patientenselektion kann anhand der operierten Patienten festgestellt werden. Die Histopathologie der operierten Tumoren veränderte sich im Laufe der Operationen. Resektionen von CNP und NET nahmen deutlich zu (von 25 % auf 55 %) von PDAC und PAMPAC dagegen ab (von 55 % auf 15 %). Auch die durchschnittliche Tumorgöße reduzierte sich von 25 mm bei den ersten 20 Operationen auf 12 mm bei den letzten 20 laparoskopischen PPPD. Die Patientenselektion veränderte sich im Laufe der Zeit tendenziell hin zu einer schlankeren Gruppe mit geringerem BMI (25 vs. 24). Ungeachtet dessen resultierte die veränderte Patientenselektion in einer signifikant höheren Rate an weicher Pankreaskonsistenz und folglich damit erhöhtem Komplikationsrisiko (von 55 % auf 90 %, $p=0,013$).

		Ersten 20 lapPPPD		Folgende 20 lapPPPD		p- Wert
		Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl		20		20		
Alter		63	49-82	61	20-82	0.947
Geschlecht	weiblich	10	50 %	15	75 %	0.102
	männlich	10	50 %	5	25 %	
BMI (kg/m ²)		25	17-39	24	15-29	0.081
ASA	1	0	%	2	%	0.190
	2	15	%	16	%	
	3	5	%	2	%	
Histopathologie	PDAC	6	30 %	1	5 %	0.164
	PAMPAC	5	25 %	2	10 %	
	CNP	4	20 %	8	40 %	
	NET	1	5 %	3	15 %	
	CP	2	10 %	2	10 %	
	Andere	2	10 %	4	20 %	
Tumorgroße (mm)		25	1-42	12	5-25	0.170
Pankreaskonsistenz	weich	11	55 %	18	90 %	0.013
	hart	9	45 %	2	10 %	
Operationszeit (min)		433	229-486	313	212-510	0.002
Konversionsrate		8	40 %	8	40 %	1.000
Intraoperative Transfusionen		2	10 %	0	0 %	0.147
DGE		2	10 %	3	15 %	0.633
POPF		3	15 %	4	20 %	0.677
PPH		3	15 %	2	10 %	0.633
Reoperation		5	25 %	5	25 %	1.000
SSI		3	15 %	2	10 %	0.633
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)		15	10-59	13	6-47	0.052
Gesamt-Morbidität		1	5 %	0	0 %	0.311
Chirurgische Morbidität		10	50 %	11	55 %	0.752
Mortalität		1	5 %	0	0 %	0.311

Tab 20. Tabelle zur Lernkurvenanalyse.

4.6 Risikofaktor weiches Pankreas

Um die Annahme, dass eine weiche Pankreaskonsistenz einen der schwerwiegendsten Risikofaktoren für Komplikationen nach einer Pankreasoperation darstellt, zu überprüfen, wurden Patienten mit harter und weicher Pankreaskonsistenz hinsichtlich Morbidität, Komplikationen und Anzahl der Reoperationen verglichen. Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, waren sowohl die Gesamt-Morbidität (44 % vs. 71 %) und die postoperativen Komplikationen, (ausgenommen die Magenentleerungsstörung) (POPF weich 29 % vs. hart 8 %, PPH weich 11 % vs. hart 8 %), als auch die Reoperationsrate (12 % vs. 22 %) deutlich höher in der Gruppe mit weicher Pankreaskonsistenz als in der Gruppe mit harter Konsistenz. Ein signifikantes Ergebnis konnte an dieser Stelle beim Auftreten einer POPF (harte Konsistenz 8 % vs. weiche Konsistenz 29 %, $p=0,036$) und der Gesamt-Morbidität ($p=0,021$) beobachtet werden. Die Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte eine geringe Tendenz hin zu einer kürzeren Aufenthaltszeit bei Diagnosestellung einer harten Pankreaskonsistenz (14 Tage vs. 15 Tage).

	Pankreaskonsistenz				p-Wert
	weich		hart		
	Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl	55		25		
Gesamt-Morbidität	39	71 %	11	44 %	0.021
Chirurgische Morbidität	30	55 %	8	32 %	0.061
Mortalität	1	2 %	0	0 %	0.497
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)	15	7-76	14	6-43	0.325
SSI	12	22 %	3	12 %	0.297
Reoperation	14	25 %	3	12 %	0.173
DGE	11	20 %	5	20 %	1.000
POPF	16	29 %	2	8 %	0.036
PPH	6	11 %	2	8 %	0.688

Tab 21. Tabelle zur Risikoeinschätzung anhand der Pankreaskonsistenz.

4.7 Onkologisches Ergebnis

Hinsichtlich des onkologischen Ergebnisses beider Operationsmethoden wurden die Lymphknotenanzahl im Resektat und ein Tumorbefall der Resektionsgrenzen als onkologischer Surrogatparameter für eine objektive Vergleichbarkeit herangezogen. Berücksichtigt wurden an dieser Stelle radikale Pankreaskopfresektionen, wie sie bei histologischen Entitäten vom Typ PDAC und PAMPAC durchgeführt wurden. Im Patientenkollektiv konnten damit 14 Patienten der oPPPD- mit 14 Patienten der lapPPPD-Gruppe verglichen werden. Die Ergebnisse der Resektionsgrenzen waren in beiden Gruppen identisch. Sowohl in der oPPPD-, als auch in der lapPPPD-Gruppe trat in zwei von 14 Fällen ein mit Resttumor befallener Resektionsrand auf (14 %). Die Lymphknotenanzahl im Resektat betrug in der oPPPD-Gruppe im Durchschnitt 19 und in der lapPPPD-Gruppe 15. Ein signifikanter Unterschied wurde damit nicht erreicht.

		oPPPD		lapPPPD		p-Wert
		Anzahl/ Median	%/ Bereich	Anzahl/ Median	%/ Bereich	
Operationszahl		14		14		
Resektionsgrenze	negativ	12	86 %	12	86 %	1.000
	positiv	2	14 %	2	14 %	
Lymphknotenanzahl im Resektat		19	4-40	15	7-33	0.946

Tab 22. Tabelle zum onkologischen Ergebnis.

5 DISKUSSION

Die Pankreaschirurgie gehört nach wie vor zu den anspruchsvollsten Feldern der Viszeralchirurgie (Kirchberg und Weitz, 2016). Trotzdem bleibt diese Disziplin vom technischen Fortschritt in der Laparoskopie nicht unbeeinflusst. Die allgemeinen Vorteile der minimalinvasiven Chirurgie, wie die verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer, die geringere Beeinträchtigung der Vitalfunktionen, die verminderten postoperativen Schmerzen und die beschleunigte Wiederaufnahme sämtlicher körperlicher Aktivitäten möchte man sich auch in der komplikationsbehafteten Pankreaschirurgie zunutze machen (Bittner, 2008). Aufgrund des hohen technischen Schwierigkeitsgrads der Operation und der bisweilen fehlenden gesicherten Evidenz eines äquivalenten onkologischen Ergebnisses wird momentan noch empfohlen, die laparoskopischen PPPD im Rahmen von malignen Pankreastumoren nur an Pankreaszentren mit hohen Eingriffszahlen innerhalb von Studien oder Registerstudien durchzuführen (Bausch und Keck, 2014). Die hier vorliegende retrospektive Vergleichsstudie trägt einen weiteren Bestandteil zur Evaluation dieser Operationsmethode bei.

In der durchgeführten Studie wurden 40 Patienten, die eine hybrid laparoskopische Pankreatoduodenektomie erhielten, mit einer Kontrollgruppe, die sich einer konventionellen offenen Pankreatoduodenektomie unterzogen, anhand verschiedener Kriterien hinsichtlich der Vor- und Nachteile verglichen. Wie aus den Daten ersichtlich, war hierbei anhand der verwendeten Matched pairs analyse eine objektive Vergleichbarkeit der gegenüberstehenden Gruppen gelungen, da die Anzahl der Patienten innerhalb der Kriterien Alter, Geschlecht, Histopathologie, ASA und BMI entweder identisch waren oder nur minimal differierten. Diese Kriterien wurden hier als Parameter gewählt, da sie das peri- und postoperative Ergebnis in anderen Studien in unterschiedlicher Hinsicht beeinflusst hatten. Ein signifikanter Unterschied zugunsten der lapPPPD-Gruppe konnte hinsichtlich der intraoperativen Transfusionsrate gefunden werden. Eine nicht signifikante Tendenz war bei den Kriterien ‚Operationszeit‘, ‚Auftreten der Komplikation Magenentleerungsstörung‘ und ‚Krankenhausaufenthaltsdauer‘ zum Vorteil der lapPPPD-Gruppe zu erkennen.

Das mediane Alter betrug in der oPPPD-Gruppe 65 Jahre und in der lapPPPD-Gruppe 63 Jahre, wobei beide Gruppen einen ähnlich großen Abstand zwischen dem jüngsten und dem ältesten Patienten aufwiesen (20 bzw. 31-82 Jahre). Im Zusammenhang mit der gegenwärtigen demographischen Entwicklung ist die Frage nach einer Altersobergrenze für eine invasive Pankreatoduodenektomie Gegenstand aktueller Diskussionen. Eine Studie von Riediger et al. mit 250 Patienten beschrieb 2016 eine äquivalente Morbidität mit jedoch signifikant erhöhter Mortalität von >70-jährigen gegenüber jüngeren Patienten nach durchgeführter Pankreaskopfresektion. Dabei könnte allerdings die signifikant schlechtere ASA-Einstufung bei >70-jährigen eine Rolle gespielt haben. Liang et al. kamen 2016 zu dem Ergebnis, dass über bzw. unter 80-jährige Patienten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Mortalität und postoperative Morbidität aufwiesen. Die Studie beinhaltete allerdings eine geringe Fallzahl an über 80-jährigen (n=33) und das mediane Alter der Kontrollgruppe (n=183) ist aus der Abhandlung nicht ersichtlich. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei den Pankreastumoren der älteren Patienten meistens um Malignome handeln und diese in kurativer Intention nur operativ behandelbar sind, sprechen sich die meisten Autoren gegen einen Ausschluss aufgrund einer bestimmten Altersgrenze aus (Melis et al., 2012; Riediger et al. und Liang et al., 2016). Innerhalb der hier vorliegenden Studie handelt es sich mit einem medianen Alter von 63- bzw. 65 Jahren somit im Vergleich um eine eher junge Patientengruppe.

Beim Kriterium Geschlecht überwog eindeutig das weibliche mit 63 %. Die Verteilung zwischen den verschiedenen operativen Gruppen war jedoch identisch. Für eine objektive Vergleichbarkeit war diese homogene Verteilung notwendig, da bei Männern ein erhöhtes Risiko für einen komplikationsreichen postoperativen Verlauf nach Pankreatoduodenektomie vorliegt (Greenblatt et al., 2011).

In der Studie von Greenblatt et al. mit einer Gesamtfallzahl von fast 5000 Patienten wird auch das Übergewicht eines Patienten ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) als Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität postoperativ genannt. Eine andere Studie von der Mayo Clinic in Rochester (USA) zeigte 2010 einen Zusammenhang zwischen erhöhtem perioperativem Blutverlust und steigendem BMI (Khan et al.,

2010). Der BMI lag bei der hier vorliegenden Studie im Durchschnitt bei 24kg/m^2 und damit im Normgewichtsbereich.

Die meisten Patienten beider Gruppen der hier vorliegenden Studie waren ASA 2 klassifiziert, was einen Patienten mit nur leichten systemischen Erkrankungen beschreibt. ASA 3 Patienten waren in der oPPPD-Gruppe nicht signifikant zu 10 % (n=11) häufiger vertreten als in der lapPPPD-Gruppe (n=7). ASA 4, 5 und 6 klassifizierte Patienten gab es in der Gesamtgruppe nicht. Eeson et al. beschrieben 2012 einen Zusammenhang zwischen einem ASA-Score 3 und einer höheren 90-Tage bzw. 5-Jahres-Mortalitätsrate im Vergleich zu ASA-Score 1 und 2 klassifizierten Patienten (Eeson et al., 2012). In einem Score für postoperative Komplikationen nach Pankreatoduodenektomie wurden ein ASA-Score 2 und vor allem ein ASA-Score 3 von Braga et al. als negative prognostische Marker beschrieben (Braga et al., 2011). In Anbetracht der überwiegenden Anzahl an ASA 2 klassifizierten Patienten wies die vorliegende Patientengruppe tendenziell weniger Komorbiditäten auf.

Die Anzahl der histopathologischen Tumorentitäten war in beiden Gruppen identisch. Die zystische Pankreasneoplasie trat innerhalb beider Gruppen mit 30 % (n=12) am häufigsten auf. Newhook et al. beschrieben 2015 eine signifikant erhöhte postoperative Komplikationsrate im Rahmen einer PPPD bei benignen oder prämaligen Pankreasneoplasien. Es traten innerhalb dieser Studie gehäuft chirurgisch induzierte Organ-Umgebungs-Infektionen (Organ space infections) (Center for Disease Control and Prevention, 1999) und Sepsis trotz signifikant niedriger Komorbiditätsrate gegenüber der Kontrollgruppe auf (Newhook et al., 2015). Die Anzahl weiblicher Patientinnen mit niedriger ASA-Klassifizierung war bei Newhook et al. vergleichbar hoch wie in der hier vorliegenden Studie. Insgesamt kann die Zunahme benigner Inzidentalome mit malignem Potential auf den gesteigerten Einsatz moderner Schnittbildgebung in der Routinediagnostik zurückzuführen sein. Sie sind für minimalinvasive Verfahren besonders geeignet (Bausch und Keck, 2014).

Die Tumorgröße stellte zwar keine Voraussetzung für eine Übereinstimmung innerhalb der Matched pairs analyse dar, dennoch war eine mediane Tumorgröße von 25mm äquivalent in der lapPPPD- und in der oPPPD-Gruppe vorhanden und damit vorteilhaft für eine objektive Vergleichbarkeit. In einer Meta-Analyse von 2014 wurden Studien zum Thema minimalinvasive- versus offene

Pankreatoduodenektomie, die zwischen den Jahren 2011 und 2012 durchgeführt wurden, hinsichtlich verschiedener Kriterien miteinander verglichen. In vier der Studien betrug die Tumorgöße im Mittel 14mm (Correa-Gallego et al., 2014). Ebenfalls 2014 wurden acht andere Studien mit gleicher Zielsetzung analysiert. Die gemittelte Tumorgöße der minimalinvasiven Gruppe ergab hierbei sogar nur eine Tumordurchschnittsgröße von 10mm (Nigri et al., 2014). Die mediane Tumorgöße in der hier vorliegenden Studie lag bei 25mm und damit deutlich höher als bei ähnlich angelegten Studien. In einer Publikation von der John Hopkins University, Baltimore (USA) konnte keine Korrelation zwischen absoluter Tumorgöße und komplikationsreichem postoperativem Verlauf nach PPPD beschrieben werden. Allerdings wurde dort belegt, dass größere Tumoren (>20mm) häufiger einhergehen mit anderen negativen prognostischen Kriterien. Wie zum Beispiel einer schlechteren Tumordifferenzierung und einem ausgeprägten Lymphknotenbefall, die wiederum die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen erneut erhöhen (De Jong et al., 2011).

In 16 von 40 Fällen der lapPPPD-Gruppe musste eine Konversion zur offenen Pankreatoduodenektomie erfolgen. Das entspricht einer Konversionsrate von 40 %. Neben aktuellen Metaanalysen von minimalinvasiven PPPDs scheint unser Ergebnis vergleichsweise hoch auszufallen: 10 % (Correa-Gallego et al., 2014), 9,1 % (Boggi et al., 2015), 9,5 % (Qin et al., 2014) und 4,6 % (Kendrick und Cusati, 2010). Häufigster Grund für die Notwendigkeit einer Konversion war in der vorliegenden Studie eine Adhäsion des Tumors an der mesenterikoportalen Achse (44 %, n=7). Mit jeweils 13 % (je n=2) führten auch Blutungen und eine atypische arterielle Anatomie zur Entscheidung für eine Konversion. Aufgrund der Lernkurve erfolgte die Konversion in allen Fällen präventiv. Keine Konversion erfolgte aufgrund einer intraoperativen Komplikation (z.B. Blutung). In der Abhandlung von Correa-Gallego et al. wurde als Ursache zu 76 % eine Blutung genannt (2014). Auch in der Studie von Kendrick und Cusati führte eine unerwartete Tumordinvasion in die V. mesenterica superior zur Konversion zur offenen PPPD (2010). Eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise hohe Konversionsrate könnte auch in der Auswahl unserer Studienpatienten liegen. Wie bereits erwähnt, war die durchschnittliche Tumorgöße unserer Patienten mehr als doppelt so groß wie die von Patienten in anderen Studien. Auch der relativ hohe Anteil an

invasiven Pankreaskarzinomen und chronischen Pankreatitiden in unserer Patientengruppe (kumulativ 28 %) könnte ein möglicher Grund für die häufige Beteiligung der mesenterikoportalen Achse gewesen sein. Die Notwendigkeit einer gründlichen Patientenselektion wird an dieser Stelle deutlich.

Um mögliche Vorteile der hybrid laparoskopischen- gegenüber der konventionellen Methode zu erkennen, wurde eine Untergruppe der nicht konvertierten laparoskopischen PPPDs gebildet. Die Fallzahl hat sich dadurch deutlich verringert (n=24 lapPPPD-NC vs n=40 oPPPD), jedoch konnten aufgrund dessen signifikante Unterschiede bei der Operationszeit und bei den postoperativen Wundinfektionen (SSI) zugunsten der laparoskopischen Operationsmethode gefunden werden.

Die Operationszeit ist häufig ein Kriterium für die Prüfung der Durchführbarkeit einer neuen Operationstechnik in der Praxis. Eine lange Operationszeit geht allgemein nicht nur mit einer erhöhten perioperativen Morbidität einher (Daley et al., 2015), sie ist auch unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten relevant. Dabei spielt zwar die absolute Operationszeit als Kostenpunkt eine eher untergeordnete Rolle, jedoch führt die aus einer langen Operationszeit resultierende erhöhte Komplikationsrate zu einer erheblichen gesundheitsökonomischen Belastung (Tittelbach-Helmrich et al., 2011). In unserer durchgeführten Studie wurde eine Tendenz in Richtung kürzerer Operationszeiten in der lapPPPD-Gruppe gegenüber der oPPPD-Gruppe festgestellt, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen (343 Minuten vs 410 Minuten, $p=0.082$).

Unter Berücksichtigung der Untergruppe lapPPPD-NC wird eine signifikante Überlegenheit der Gruppe hinsichtlich der Operationszeit deutlich (321 Minuten vs 410 Minuten, $p=0.041$). Ähnliche Operationszeiten wie in der lapPPPD-NC Gruppe findet man auch in vergleichbaren Studien. Eine Studie aus dem Jahr 2015 mit einer Fallzahl von 150 laparoskopischen PPPDs kam zu einer gemittelten Operationszeit von 310 Minuten (Senthilnathan et al., 2015). Kendrick und Cusati beschrieben 2010 eine mediane Operationszeit von 368min bei 62 durchgeführten laparoskopischen PPPDs (Kendrick und Cusati, 2010). Eine aktuelle Abhandlung beschreibt allerdings, dass eine vollständig laparoskopisch durchgeführte PPPD momentan immer noch tendenziell länger dauere als die offene Variante, wohingegen keine Unterschiede hinsichtlich der Operationszeit zwischen den

hybrid laparoskopischen- und der offenen Variante gefunden werden konnten (Doula et al., 2016). Einen relevanten Unterschied zeigen Bausch und Keck zum aktuellen Stand für roboterassistierte Verfahren auf, sie dauern im Vergleich zu offenen PPPDs immer noch deutlich länger (2014a). Die Lernkurve ist bei neuen Operationstechniken ein zusätzlicher, wichtiger Faktor für eine reale Einschätzung möglicher Vor- oder Nachteile hinsichtlich des Kriteriums der Operationszeit. Speicher et al. beschreiben in einer Single-Center-Studie signifikant längere Operationszeiten bei den ersten zehn gegenüber den darauffolgend durchgeführten hybrid-lapPPPDs. Nach 50 durchgeführten hybrid-lapPPPDs verringerte sich in dieser Studie die Operationszeit so sehr, dass sie sogar unterhalb der benötigten Zeit für eine offene PPPD in der Kontrollgruppe lag (Speicher et al., 2014). Auch in unserer Studie konnten wir diesen Effekt nachweisen. Die Operationszeit konnte von 433 Minuten in den ersten 20 lapPPPDs signifikant auf 313 Minuten in den zweiten 20 lapPPPDs gesenkt werden, was wiederum zeigt, dass eine signifikante Reduktion der Operationszeit gegenüber der offenen Variante nach Übung erreicht werden kann (313 Minuten vs 410 Minuten). Die Lernkurve ist jedoch mit 40 Operationen noch nicht abgeschlossen, sodass weitere Effekte zu erwarten sind (Wang et al., 2016).

Die intraoperative Transfusionsrate war signifikant höher in der oPPPD- als in der lapPPPD-Gruppe, was als Indikator für einen deutlich geringeren Blutverlust in der lapPPPD-Gruppe gewertet werden kann. Auch in der lapPPPD-NC-Gruppe konnte der signifikante Unterschied beibehalten werden. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Chien-Hung et al. 2016 beim Vergleich von 26 Studien. Auch hier wurde ein durchschnittlich geringerer Blutverlust in den laparoskopisch- und robotisch durchgeführten PPPDs und damit einhergehend eine verringerte Transfusionsrate beobachtet. Die Zuhilfenahme elektrisch-thermischer Instrumente in der minimalinvasiven Chirurgie, sowie die optische Vergrößerungen mit laparoskopischen Kameras könnten für einen geringeren Blutverlust maßgeblich verantwortlich sein (Kang et al., 2015). Unter Berücksichtigung der Lernkurvenanalyse wurden bei zwei der ersten 20 durchgeführten lapPPPDs Transfusionen intraoperativ benötigt, wohingegen bei den zweiten 20 lapPPPDs keine intraoperativen Transfusionen erforderlich waren. Diese Veränderung zwischen den beiden Gruppen erreicht zwar kein Signifikanzniveau, jedoch kann

eine Reduktion der intraoperativen Blutung nach erlangter Expertise vermutet werden.

Obwohl die Letalität der laparoskopischen Pankreasoperationen in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden konnte, bleibt die postoperative Morbiditätsrate mit 20-50 % verglichen mit anderen Operationen nach wie vor hoch und ist damit weiterhin Gegenstand aktueller Diskussionen (Bassi et al., 2005; Sülberg et al., 2010 und Javed et al., 2015). Zu den häufigsten Komplikationen nach Pankreatoduodenektomie zählen die postoperative Pankreasfistel, die verzögerte Magenentleerung und die postoperative Blutung. Mit Einführung standardisierter Einteilungen der drei häufigsten Komplikationen in der Pankreaschirurgie von der International Study Group of Pancreatic Surgery 2005-2007 konnten Studien hinsichtlich der Morbiditätsrate deutlich objektiver verglichen werden (Bassi et al. 2005; Wente et al., 2007 und 2007a). Auf eine Morbiditätsrate von 35,9 % bei einer Fallzahl von 836 kamen Chien-Hung et al.. Robotische- und laparoskopische Techniken wurden hierbei jedoch nicht gesondert untersucht und nicht alle eingeschlossenen Artikel klassifizierten die Komplikationen nach standardisierten Kriterien (Chien-Hung et al., 2016). Eine andere kumulative Studie mit 746 laparoskopischen- und robotischen Pankreatoduodenektomien verzeichnet eine Morbiditätsrate von 41,2 % (Boggi et al., 2015). Verglichen mit der Rate von 65 % in der lapPPPD-Gruppe unserer Studie liegt offensichtlich die Morbiditätsrate anderer Studien deutlich darunter. Unterschiede zwischen der lap- und der oPPPD-Gruppe bestehen in unserer Studie dabei nicht. Auch unter differenzierter Betrachtung der chirurgischen Morbiditätsrate, die mit 53 % leicht unterhalb der allgemeinen Morbiditätsrate liegt, kann kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Eine denkbare Ursache für die vergleichsweise hohe Morbiditätsrate könnte in der zufälligen Auswahl von sogenannten Hochrisikopatienten liegen. Überdurchschnittliche Tumorgrößen, komplikationsassoziierte Tumorentitäten und ein hohes Vorkommen von weicher Pankreastextur in beiden Vergleichsgruppen scheinen die Morbiditätsraten negativ zu beeinflussen.

Ähnlich wie in vergleichbaren Studien trat auch in unserer Patientengruppe die Pankreasfistel als postoperative Komplikation mit 18 % am häufigsten auf. Bei Boggi et al. beläuft sich die Fistelrate auf 10,5 % bei den lapPPPDs (n=403),

abzüglich, wie in unserer Studie definiert, der Pankreasfisteln Grad A (Boggi et al., 2015). Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Pankreasfisteln als auch von postoperativen Blutungen zwischen lapPPPD-, oPPPD- und lapPPPD-NC-Gruppe war nicht zu beobachten. Eine Tendenz hinsichtlich eines verringerten Auftretens der Magenentleerungsstörung in der lapPPPD-Gruppe kann nach Betrachtung der lapPPPD-NC-Gruppe nicht beibehalten werden. Eine tatsächliche Überlegenheit des laparoskopischen Verfahrens im Hinblick auf die Komplikationsrate kann dementsprechend nicht nachgewiesen werden, ein Nachteil hinsichtlich eines erhöhten postoperativen Risikos nach Durchführung einer laparoskopischen PPPD kann allerdings auch nicht belegt werden.

Während die Mortalitätsrate in der lapPPPD-Gruppe niedrig war (3 %) und kaum einen Unterschied zur oPPPD-Gruppe aufwies (0 %), trat eine relativ hohe Anzahl von Reoperationen in der lapPPPD-Gruppe auf (25 %). Da jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen lap- und oPPPD-Gruppe zu finden waren, deutet diese Tendenz erneut auf die zufällige Auswahl von Hochrisikopatienten hin. Häufigster Grund für die Notwendigkeit einer Reoperation war eine Pankreasanastomosenblutung (29 %). Hier könnte ein Zusammenhang mit der hohen Anzahl an Bauchspeicheldrüsen mit weicher Konsistenz gesehen werden, da diese häufig mit schmalen Pankreasgängen assoziiert sind. In diesen Fällen bietet die weiche Pankreastextur nicht nur ein schlechtes Widerlager für Nähte, außerdem begünstigen das weiche Gewebe und die intakte exokrine Funktion Arrosionsblutungen (Wellner et al., 2010).

Postoperative Wundinfektionen (SSI) machen nach abdominellen Eingriffen nicht nur bis zu 40 % aller nosokomialen Infektionen in Deutschland aus, sie führen durch verlängerte Krankenhausliegezeiten auch zu einer erheblichen volkswirtschaftlichen Belastung (AWMF-Leitlinien-Register, 2014). Innerhalb unserer Datenerhebung konnte zwar bezüglich dieses Kriteriums kein Unterschied zwischen der lap- und oPPPD-Gruppe festgestellt werden, allerdings wurde in der lapPPPD-NC-Gruppe ein signifikanter Vorteil gegenüber der oPPPD-Gruppe erreicht (4 % vs 25 %, $p=0.032$). In ähnlichen Vergleichsstudien findet man kontroverse Ergebnisse. Bei Stauffer et al. (lap 8,6 % vs open 15,5 %, $p=0.182$),

Cho et al. (lap 0 % vs open 7 %, $p>0.05$) und Asbun und Stauffer (lap 11,3 % vs 20,9 %, $p>0.05$) konnte keine Überlegenheit der minimalinvasiven Variante in Bezug auf postoperative Wundinfektionen festgestellt werden (Cho et al., 2009; Asbun und Stauffer, 2012 und Stauffer et al., 2016). Dagegen berichteten Lei et al. 2014 über einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Wundinfektionen in der laparoskopischen PPPD-Gruppe (OR, 0.48; 95 % CI, 0.24-0.96; $p=0.04$), wobei sechs Studien mit insgesamt 571 Patienten eingeschlossen waren (Lei et al., 2014). Aufgrund einer starken Studien-Heterogenität bildeten Lei et al. eine sogenannte ‚Sensitivity-Analysis‘, in welche nur die vier Studien eingeschlossen wurden, die im Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale über sechs Sterne erreichten. Hierbei konnte schließlich auch kein Unterschied mehr hinsichtlich der Wundinfektionen zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

In Zeiten ökonomischen Krankenhauspolitik erfolgt die Kostenerstattung im DRG-System anhand von Fallpauschalen, die sich maßgeblich an theoretischen Krankenhausverweilzeiten orientieren. Die Krankenhausaufenthaltszeit ist damit ein maßgebliches Kriterium für die Wirtschaftlichkeit eines neuen Operationsverfahrens. Sie steht in direkter Verbindung mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen. Wir konnten einen Trend in Richtung einer verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer zugunsten der minimalinvasiven Variante erkennen (lapPPPD 14 Tage vs oPPPD 16 Tage, $p=0.063$), ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. In der Lernkurvenanalyse wird allerdings deutlich, dass sich mit wachsender Expertise die Krankenhausaufenthaltsdauer innerhalb der lapPPPD-Gruppe nochmals verringert (ersten 20 lapPPPDs 15 Tage, folgende 20 lapPPPDs 13 Tage, $p=0.052$). Noch vor einigen Jahren verzeichneten die meisten Studien keinen Unterschied hinsichtlich verkürzter Krankenhausaufenthaltszeiten, wie beispielsweise Mesleh et al. (lapPPPD 7 Tage, oPPPD 8 Tage, $p=0.5$) (2013), Cho et al. (lapPPPD 16,4 \pm 3,7 Tage, oPPPD 15,6 \pm 1,3 Tage) (2009) und Zureikat et al. (lapPPPD 8 Tage, oPPPD 8,5 Tage, $p=0.71$) (2011). Inzwischen häufen sich jedoch die Publikationen mit signifikant kürzeren Krankenhausaufenthaltszeiten bei Anwendung des minimalinvasiven Verfahrens gegenüber der konventionellen offenen Operationsmethode, wie beispielsweise Langan et al. (lapPPPD 7,10 Tage, oPPPD 9,44 Tage, $p=0.02$) (2014), Wang et al. (lapPPPD 15,9 Tage, oPPPD 18,4 Tage, $p=0.00$) (2016),

Croome et al. (lapPPPD 6 Tage, oPPPD 9 Tage, $p < 0.001$) (2014) und Correa-Gallego et al. (lapPPPD 3, 7 Tage kürzer als oPPPD, $p = 0.02$) (2014). Boggi et al. berichteten über eine mediane Krankenhausaufenthaltsdauer von 13,6 Tagen aus insgesamt 22 verschiedenen veröffentlichten Studien (2015). Allerdings wurde in der Studie bei ähnlicher Komplikationsrate eine Diskrepanz bei der Krankenhausaufenthaltsdauer je nach kontinentaler Herkunft der veröffentlichten Artikel beobachtet. Dies gab Anlass zu der Überlegung, dass womöglich kulturelle- und organisatorische Unterschiede Grund für diese Varianz sein könnten (21,9 Tage in Europa, 13 Tage in Asien, 9,4 Tage in Nordamerika). Die Vergleichbarkeit der möglichen Vorteile einer Operationsmethode wird dadurch erschwert.

Hinsichtlich der Gesamtkosten konnten keine Unterschiede zwischen minimalinvasiven- und offenen PPPDs nachgewiesen werden (Mesleh et al., 2013 und De Rooij, 2016). Trotz längerer Operationszeiten, erhöhten Materialkosten und gleicher Komplikationsrate können die höheren Kosten durch geringere postoperative Ausgaben ausgeglichen werden. Durch den Trend in Richtung einer signifikant kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer erhöht sich die Wirtschaftlichkeit der minimalinvasiven Pankreaschirurgie. Die nach wie vor hohe Komplikationsrate und die dadurch häufig notwendigen Reoperationen verdoppeln jedoch fast die Kosten (Tittelbach-Helmrich et al., 2011), weshalb eine hohe Fallzahl notwendig ist, um die Komplikationen gesundheitsökonomisch kompensieren zu können. Minimalinvasive Pankreaschirurgie sollte deshalb nicht nur aufgrund der Lernkurve, sondern auch aus gesundheitsökonomischer Sicht in Zentren mit hohen Fallzahlen durchgeführt werden.

Jede neue Operationsmethode muss sich gegenüber der altbewährten beweisen. Die Handhabung neuer Hilfsmittel, wie beispielsweise des Laparoscops, müssen nicht nur erlernt werden, sie bringen auch gewöhnungsbedürftige Veränderungen mit sich. Die Bewegungseinschränkung, die zweidimensionale Sichtweise und der Verlust der haptischen Wahrnehmung müssen vom Operateur akzeptiert und innerhalb der Lernkurve kompensiert werden. Bereits 1997 konnte in anderen Feldern der laparoskopischen Chirurgie eine Korrelation zwischen steigender Expertise und sinkender postoperativer Morbidität gezeigt werden (Larach et al., 1997).

Eine hohe Fallzahl und konstante Chirurgenteams scheinen dabei unerlässlich. Die laparoskopische PPPD wird aufgrund des technisch hohen Anspruchs tendenziell als herausfordernd beschrieben (Wang et al., 2016). In einer aktuellen Studie ermittelten Wang et al. mittels CUSUM- und RA-CUSUM-Methode einen Wendepunkt nach der 38. laparoskopischen PPPD, bei dem die Operationszeit, der intraoperative Blutverlust und die postoperative Notwendigkeit einer Intensivüberwachung signifikant sanken (2016). Speicher et al. und Kuroki et al. berichteten ebenso über einen signifikant reduzierten intraoperativen Blutverlust und geringere Operationszeiten nach Erreichen des Wendepunkts. Speicher et al. beobachtete nach 10 bis 50 und Kuroki et al. nach 10 PPPDs eine beginnende Lernkurve (Speicher et al. und Kuroki et al., 2014). Im Rahmen unserer Studie konnte zwischen den ersten 20 und den folgenden 20 lapPPPDs eine signifikante Reduktion der Operationszeit und der Krankenhausaufenthaltsdauer erreicht werden (mediane Operationszeit: lapPPPD 313 Minuten, oPPPD 433 Minuten, $p=0.002$) (mediane Krankenhausaufenthaltsdauer: lapPPPD 13 Tage, oPPPD 15 Tage, $p=0.052$). Erfahrungsgestützt hat sich im Verlauf der Studie auch die Patientenselektion verändert. Es wurden seltener duktale- und periampulläre Adenokarzinome und häufiger zystische Pankreasneoplasien und neuroendokrine Pankreastumore operiert. Letztere werden häufig aufgrund ihres malignen Potenzials reseziert und führen im Gegensatz zu karzinomatösen Veränderungen des Pankreas häufiger zur Heilung nach operativer Sanierung (Distler et al., 2013). Allerdings sind zystische Pankreasneoplasien auch häufiger mit postoperativen Pankreasfisteln assoziiert (Winter et al., 2006), für deren Auftreten der größte Risikofaktor eine weiche Pankreastextur ist (Wellner et al., 2010). Das spiegelte sich auch in unserer Patientenselektion wieder. Die häufigere Auswahl von Patienten mit zystischen Pankreasneoplasien führte zu einer signifikanten Zunahme an Pankreas mit weicher Konsistenz in der Gruppe der folgenden 20 lapPPPDs (ersten 20 lapPPPD 55 % weiches Pankreas, folgende 20 lapPPPD 90 %, $p=0.013$). Zu einer signifikanten Zunahme der postoperativen Pankreasfisteln kam es dadurch allerdings nicht.

Eine weiche Pankreaskonsistenz wurde als der stärkste Risikofaktor für postoperative Komplikationen in der Pankreaschirurgie erkannt (Wellner et al. und Belyaev et al., 2010). Wie bereits erwähnt, traten im Rahmen unserer Studie

deutlich häufiger Bauchspeicheldrüsen mit weicher als mit harter Konsistenz auf (weich 69 % vs hart 31 %), wobei die Verteilung in beiden Vergleichsgruppen annähernd gleich war. Eine mögliche negative Beeinflussung hinsichtlich der hoch ausgefallenen Komplikations- und Konversionsraten in unseren Studienergebnissen ist jedoch wahrscheinlich. Auch im Rahmen unserer Studie konnte erneut eine weiche Pankreaskonsistenz als Risikofaktor für postoperative Komplikationen bestätigt werden. Sowohl die Gesamt-Morbidität (hart 44 % vs. weich 71 %), die postoperativen Komplikationen - ausgenommen der Magenentleerungsstörung - (POPF weich 29 % vs. hart 8 %, PPH weich 11 % vs. hart 8 %), als auch die Reoperationsrate (hart 12 % vs. weich 22 %) waren deutlich höher in der Gruppe mit weicher als in der Gruppe mit harter Pankreaskonsistenz. Signifikante Ergebnisse konnten an dieser Stelle beim Auftreten von POPF (hart 8 % vs. weich 29 %, $p=0,036$) und der Gesamt-Morbidität ($p=0,021$) beobachtet werden. Die Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte eine leichte Tendenz zu einer kürzeren Aufenthaltszeit bei Vorkommen einer harten Pankreaskonsistenz an (hart 14 Tage vs. weich 15 Tage). Dies steht, wie zuvor beschrieben, in direktem Zusammenhang mit der zum Ende hin zunehmenden Patientenselektion mit zystischen Pankreasneoplasien.

Bei den malignen Adenokarzinomen unserer Studie (PAMPAC inklusive PDAC) konnten wir keine Unterschiede zwischen der lap- und der oPPPD-Gruppe hinsichtlich des onkologischen Ergebnisses feststellen. Die gemessenen Kriterien setzten sich zusammen aus der Anzahl entfernter Lymphknoten und positiver Resektionsränder. Andere Studien erzielten dabei ähnliche Ergebnisse, wobei häufig eine vorherige Patientenselektion durchgeführt wurde (Cho et al., 2009; Kuroki et al., 2012; Corcione et al., 2013 und Qin et al., 2014). Es wurden teilweise nur Pankreastumore mit geringer Tumorgröße mit hohem Differenzierungsgrad eingeschlossen und Pankreastumore mit jeglicher Gefäßinfiltration ausgeschlossen. Des Weiteren wurden meist keine einheitlichen Klassifikationen bezüglich der Tumorsektionsränder verwendet, was zu falsch niedrigen R1-Ergebnissen führte (Esposito et al., 2008). Einen definitiven Nachweis für die onkologische Gleichwertigkeit beider Operationsmethoden kann demnach nur nach Durchführung einer prospektiven randomisierten Studie mit hoher Fallzahl gegeben werden, die momentan noch aussteht. Bis dahin wird empfohlen,

minimalinvasive Techniken bei malignen Pankreastumoren ausschließlich im Rahmen von Studien an spezialisierten Pankreaszentren und an sorgfältig selektierten Patienten durchzuführen (Bausch und Keck, 2014). Eine generelle Empfehlung zur Durchführung einer laparoskopischen PPPD kann anhand dieses Kriteriums bisher noch nicht gegeben werden (vgl. Leitlinie Pankreaskarzinom AWMF).

Im Rahmen unserer Studie kann das Fazit gezogen werden, dass die hybrid laparoskopische PPPD sicher durchführbar ist und Vorteile gegenüber der konventionellen Operationsmethode bietet. Patienten können offensichtlich von den allgemeinen Vorteilen der minimalinvasiven Chirurgie, wie den geringeren Wundinfektionen und einer schnelleren gesundheitlichen Rekonvaleszenz profitieren. Auch spezifische operationsbezogene Vorteile konnten in der Studie verdeutlicht werden. Dazu zählen verminderte intraoperative Blutverluste sowie Tendenzen hinsichtlich kürzerer Operationszeiten, seltenerer Magenentleerungsstörungen und postoperativer Wundinfektionen sowie einer verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer. Bezüglich des onkologischen Ergebnisses haben wir keine Unterschiede zwischen den beiden Operationsmethoden feststellen können. Eine fundierte Aussage über die tatsächliche onkologische Gleichwertigkeit beider Operationsmethoden könnten allerdings erst nach Auswertung von groß angelegten Langzeitstudien getroffen werden. Überdurchschnittliche Tumorgrößen, komplikationsassoziierte Tumorentitäten und ein hohes Vorkommen an weicher Pankreastextur in beiden Vergleichsgruppen scheinen die Morbiditäts- und Konversionsraten unserer Studie negativ beeinflusst zu haben. Um Vergleichbarkeit begründen zu können, ist auch zukünftig eine sorgfältige Patientenselektion und die Durchführung der Studie mit einem erfahrenen Chirurgeteam an einem Pankreaszentrum mit hohen Fallzahlen unabdingbar.

Zum jetzigen Zeitpunkt kann der minimalinvasive Eingriff bei Durchführung einer Pankreaskopfresektion noch nicht gesichert als überlegen oder gar als Standardverfahren betrachtet werden. Prospektive randomisierte kontrollierte Studien sind notwendig, um den tatsächlichen Nutzen dieser neuen Operationsmethode belegen und die routinierte Anwendung ohne Einschränkungen empfehlen zu können.

Zu den Schwächen der hier vorliegenden Studie gehört die verhältnismäßig geringe Gesamtfallzahl. Eine ausreichende objektive Vergleichbarkeit innerhalb der beiden Studiengruppen konnte durch die matched pairs Analyse erreicht werden. Die Untergruppenanalyse der nicht konvertierten lapPPPDs beinhaltete aber lediglich 24 Patienten. Verallgemeinernde Aussagen können daher nur schwer getroffen werden zumal die Lernkurve abgebildet wurde. Auch hinsichtlich des onkologischen Ergebnisses muss vorsichtig argumentiert werden. In beiden Vergleichsgruppen befanden sich jeweils nur 14 Patienten, die aufgrund eines malignen Pankreastumors eine vollständige histopathologische Untersuchung erhalten hatten.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie ist eine potentiell kurative Therapieform bei Neoplasien und chronischer Pankreatitis im Bereich des Pankreaskopfes. Seitdem Gagner et al. 1994 die erste laparoskopische Pankreaskopfresektion durchführten, setzte sich die neue Operationsmethode nur sehr langsam durch. Eine hohe Komplikationsrate per se, die Komplexität des Eingriffs und der noch nicht evidente Vorteil der Laparoskopie in der Pankreaschirurgie sind dafür zweifellos verantwortlich. In der durchgeführten retrospektiven Studie wurden jeweils 40 Patienten, die zwischen 2010 und 2013 eine hybrid laparoskopische Pankreatoduodenektomie erhielten, einem anderen Patienten zugeordnet, der sich bei demselben Chirurgenteam zwischen 1996 und 2013 einer konventionellen Pankreatoduodenektomie unterzog. Das Alter, das Geschlecht, die Histopathologie des Tumors, die ASA-Kategorie und der Body-Mass-Index waren bei der Zuordnung ausschlaggebend. Ziel der Studie war ein Vergleich der beiden Operationsmethoden in Bezug auf die wichtigsten Komplikationen, Morbidität und Mortalität. In der laparoskopischen Pankreasgruppe konnte eine signifikant verminderte Transfusionsrate sowie Tendenzen hinsichtlich geringerer Operationszeiten, seltenerer Magenentleerungsstörungen und postoperativer Wundinfektionen sowie einer verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer festgestellt werden. Die Ergebnisse ließen sich innerhalb einer Untergruppenanalyse der nicht konvertierten laparoskopischen Pankreasoperationen bestätigen, mit einer zusätzlichen signifikant reduzierten postoperativen Wundinfektionsrate zugunsten der Laparoskopie. Bezüglich des onkologischen Ergebnisses wurden anhand der entnommenen Lymphknoten und positiven Resektionsgrenzen keine Unterschiede zwischen den beiden Operationsmethoden gesehen. Eine hybrid laparoskopische Pankreatoduodenektomie ist sicher durchführbar und bietet Vorteile gegenüber der konventionellen Operationsmethode. Allerdings sind eine sorgfältige Patientenselektion und die Durchführung des Eingriffs mit einem erfahrenen Chirurgenteam an einem Pankreaszentrum mit hohen Fallzahlen obligat, um Morbiditäts- und Konversionsraten niedrig zu halten. Letztendlich sind prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien notwendig, um den tatsächlichen Nutzen dieser neuen Operationsmethode belegen und die routinierte Anwendung zweifellos empfehlen zu können.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Adamek, H., Albert, J., Breer, H., Weitz, M., Schilling, D., Riemann, J.: Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *The Lancet* 356(9225), 190-193 (2000)
- Adler, G., Seufferlein, T., Bischoff, S.C., Brambs, H.-J., Feuerbach, S., Gabenbauer, G., Hahn, S., Heinemann, V., Hohenberger, W., Langrehr, J.M., Lutz, M.P., Micke, O., Neuhaus, H., Neuhaus, P., Oettle, H., Schlag, P.M., Schmid, R., Schmiegel, W., Schlottmann, K., Werner, J., Wiedenmann, B., Kopp, I.: S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007. Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.-14.10.2006). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 45, 487-523 (2007)
- Agarwal, B., Abu-Hamda, E., Molke, K., Correa, A., Ho, L.: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *The American Journal of Gastroenterology* 99(5), 844-850 (2004)
- Al-Taan, O., Stephenson, J., Briggs, C., Pollard, C., Metcalfe, M., Dennison, A.: Laparoscopic pancreatic surgery: a review of present results and future prospects. *Journal of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association* 12, 239-243 (2010)
- Arnholdt, H., Löhrs, U.: Gastroenterologische Onkologie. In: Durst, J., Rohen, J. (Hrsg.): *Bauchchirurgie. Operationslehre. 2.Auflage*, 189-212, Schattauer, Stuttgart (1998)
- Arnold, R., Bartsch, D., Brenner, W., Fendrich, V., Gress, T., Habbe, N., Heverhagen, A., Heverhagen, J., Jann, H., Kann, P., Klöppel, G., Klose, K., Langer, P., Müller, D., Neuhaus, P., Pascher, A., Prasad, V., Rinke, A., Rothmund, M., Schäfer, S., Schreiter, N., Simon, B., Stinner, B., Wagner, H., Wiedenmann, B.: Endokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. In: Siewert, J., Rothmund, M., Schumpelick, V. (Hrsg.): *Endokrine Chirurgie. Praxis der Viszeralchirurgie. 3.Aufl.*, 497-519, Springer, Heidelberg (2007)
- Asbun, H., Stauffer, J.: Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy: overall outcomes and severity of complications using the accordion severity grading system. *The American College of Surgeons* 215(6), 810-819 (2012)
- Aselmann, H., Egberts, J., Hinz, S., Jünemann, K., Becker, T.: Roboterassistierte, pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple. *Zentralblatt für Chirurgie* 141(2), 139-141 (2016)
- AWMF-Leitlinien-Register: Leitlinie zur Hygiene in Klinik und Praxis.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/029-0311_S1_Postoperative_Wundinfektionen_Praevention_2014-01.pdf (Tag des Zugriffs: 18.04.2017) (2014)
- Bassi, C., Dervenis, C., Butturini, G., Fingerhur, A., Yeo, C., Izbicki, J., Neoptolemos, J., Sarr, M., Traverso, W., Buchler, M.: Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138(1), 8–13 (2005)
- Bausch, D., Keck, T.: Laparoskopische Pankreaschirurgie. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 8(2), 147-157 (2014)
- Bausch, D., Keck, T.: Minimalinvasive Pankreastumorchirurgie. Onkologische Sicherheit und chirurgische Sinnhaftigkeit. *Der Chirurg* 85(8), 683-688 (2014a)
- Begum, N., Maasberg, S., Plöckinger, U., Anlauf, M., Rinke, A., Pöpperl, G., Lehnert, H., Izbicki, J., Krausch, M., Vashist, Y., Raffel, A., Bürk, C., Hoffmann, J., Goretzki, P., Pape, U.:

- Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts. Daten des deutschen NET-Registers. Zentralblatt für Chirurgie 139 (3), 276-283 (2014)
- Belyaev, O., Herden, H., Meier, J., Muller, C., Seelig, M., Herzog, T., Tannapfel, A., Schmidt, W., Uhl, W.: Assessment of pancreatic hardness-surgeon versus durometer. Journal of Surgical Research 158(1), 53-60 (2010)
- Birth, M., Gassel, H., Ernst, M., Link, K., Roitmann, M., Weber, T., Niedergethmann, M., Post, S.: Resektionsverfahren. In: Birth, M., Ittel, T., Pereira, P. (Hrsg.): Hepatobiliäre und Pankreastumoren. 1.Aufl., 264-290, Springer, Heidelberg (2010)
- Bittner, R.: Minimal invasive Chirurgie. In: Riemann, J., Fischbach, W., Galle, P., Mössner, J. (Hrsg.): Gastroenterologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Band 1: Intestinum. 1.Aufl., 1015-1020, Thieme, Stuttgart (2008)
- Boggi, U., Amorese, G., Vistoli, F., Caniglia, F., De Lio, N., Perrone, V., Barbarello, L., Belluomini, M., Signori, S., Mosca, F.: Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a systematic literature review. Surgical Endoscopy 29(1), 9-23 (2015)
- Braga, M., Capretti, G., Pecorelli, N., Balzano, G., Doglioni, C., Arlotti, R., Di Carlo, V.: A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy. Annals of Surgery 254(5), 702-707 (2011)
- Brandon, J., Velez, M., Teplick, S., Mueller, P., Rattner, D., Broadwater, J., Lang, N., Eidt, J.: Laparoscopic cholecystectomy: evolution, early results, and impact on nonsurgical gallstone therapies. American Journal of Roentgenology 157, 235-239 (1991)
- Büchler, M., Uhl, W., Malfertheiner, P. (Hrsg.): Pankreaserkrankungen. Tumore des Pankreas. 2. Aufl., 125-167, Karger, Basel (2004)
- Carus, T.: Laparoskopische Gallenchirurgie. In: Atlas der laparoskopischen Chirurgie. 1.Aufl, 149-161, Springer, Heidelberg (2007)
- Caturelli, E., Rapaccini, G., Anti, M., Fabiano, A., Fedeli, G.: Malignant seeding after fine-needle aspiration biopsy of the pancreas. Diagnostic Imaging in Clinical Medicine 54(2), 88-91 (1985)
- Center for Disease Control and Prevention: Guideline for Prevention of Surgical Side Infections, 1999, <https://www.cdc.gov/hicpac/SSI/table1-SSI.html> (Tag des Zugriffs: 14.12.2016)
- Chien-Hung, L., Yu-Tung, W., Yu-Yin, L., Shang-Yu, W., Shih-Ching, K., Chun-Nan, Y., Ta-Sen, Y.: Systemic review of the feasibility of minimally invasive pancreaticoduodenectomy. World Journal of Surgery 5, 1218-1225 (2016)
- Cho, A., Yamamoto, H., Nagata, M., Takiguchi, N., Shimada, H., Kainuma, O., Souda, H., Gunji, H., Miyazaki, A., Ikeda, A., Tohma, T., Matsumoto, I.: Comparison of laparoscopy-assisted and open pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for periampullary disease. The American Journal of Surgery 198(3), 445-449 (2009)
- Comprehensive Cancer Center Ulm: TNM-Klassifikation und UICC-Stadien, 2010. <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/zentren/cccu/home/fuer-patienten-und-angehoerige/krebsbehandlung/krebs-spezifisch/pankreaskarzinom.html#c23145> (Tag des Zugriffs: 05.03.2017)
- Corcione, F., Pirozzi, F., Cuccurullo, D., Piccolboni, d., caracino, v., galante, F., Cusano, D., Sciuto, A.: Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: experience of 22 cases. Surgical Endoscopy 27(6), 2131-2136 (2013)
- Correa-Gallego, C., Dinkelspiel, H., Sulimanoff, I., Fisher, S., Vinuela, E., Kingham, T., Fong, Y., DeMatteo, R., D'Angelica, M., Jarnagin, W., Allen, P.: Minimally-Invasive vs open

- pancreaticoduodenectomy: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Surgeons* 218(1), 129-139 (2014)
- Croome, K., Farnell, M., Que, F., Reid-Lombardo, K., Truty, M., Nagorney, D., Kendrick, M.: Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches? *Annals of Surgery* 260(4), 633-638 (2014)
- Daley, B., Cecil, W., Clarke, P., Cofer, J., Guillamondegui, O.: How slow is too slow? Correlation of operative time to complications: an analysis from the Tennessee Surgical Quality Collaborative. *Journal of the American College of Surgeons* 220(4), 550-558 (2015)
- De Jong, M., Li, F., Cameron, J., Wolfgang, C., Edil, B., Herman, J., Choti, M., Eckhauser, F., Hirose, K., Schulick, R., Pawlik, T.: Re-evaluating the impact of tumor size on survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 103(7), 656-662 (2011)
- De Rooij, T., Klompmaker, S., Abu Hilal, M., Kendrick, M., Busch, O., Besselink, M.: Laparoscopic pancreatic surgery for benign and malignant disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 13(4), 227-238 (2016)
- Dedieu, A., Rault, A., Collet, D., Masson, B., Sa Cunha, A.: Laparoscopic enucleation of pancreatic neoplasm. *Surgical Endoscopy*, 25 (2), 572-576 (2011)
- Deutsch, L., Fink, J., Izbicki, J.: Pankreaschirurgie. Indikationen. In: Bauch, J., Bruch, H.-P., Heberer, J., Jähne, J. (Hrsg.): *Behandlungsfehler und Haftpflicht in der Viszeralchirurgie*. 1.Aufl., 178-184, Springer, Heidelberg (2011)
- Diener, M., Knaebel, H., Heukauf, C., Antes, G., Büchler, M., Seiler, C.: A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Annals of Surgery* 245(2), 187-200 (2007)
- Dindo, D., Demartines, N., Clavien, P.: Classification of Surgical Complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery* 240(2), 205-213 (2004)
- Distler, M., Kersting, S., Niedergethmann, M., Aust, D., Franz, M., Rückert, F., Eehalt, F., Pilarsky, C., Post, S., Saeger, H., Grützmann, R.: Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Annals of Surgery* 258(2), 324-330 (2013)
- Doula, C., Kostakis, I., Damaskos, C., Machairas, N., Vardakostas, D., Feretis, T., Felekouras, E.: Comparison between minimally invasive and open pancreaticoduodenectomy: a systematic review. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 26(1), 6-16 (2016)
- Dulucq, J., Wintringer, P., Mahajna, A.: Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for benign and malignant diseases. *Surgical Endoscopy* 20 (7), 1045-1050 (2006)
- Eeson, G., Chang, N., McGahan, C., Khurshed, F., Buczkowski, A., Scundamore, C., Warnock, G., Chung, S.: Determination of factors predictive of outcome for patients undergoing a pancreaticoduodenectomy of pancreatic head ductal adenocarcinomas. *Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 14(5), 310-316 (2012)
- Esposito, I., Kleeff, J., Bergmann, F., Reiser, C., Herpel, E., Friess, H., Schirmacher, P., Büchler, M.: Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Annals of Surgical Oncology* 15(6), 1651-1660 (2008)
- Gagner, M., Pomp, A.: Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surgical Endoscopy* 8, 408-410 (1994)

- Gottschalk, A., Aken, H., Zenz, M., Standl, T.: Ist Anästhesie gefährlich? Deutsches Ärzteblatt 108(27), 469-474 (2011)
- Greenblatt, D., Kelly, K., Rajamanickam, V., Wan, Y., Hanson, T., Rettammel, R., Winslow, E., Cho, C., Weber, S.: Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgical Oncology* 18, 2126–2135 (2011)
- Halm, U., Witzigmann, H.: Pankreasneoplasien. In: Caspary, W., Mössner, J., Stein, J. (Hrsg.): Therapie gastroenterologischer Krankheiten. 1.Aufl., 415-422, Springer, Heidelberg (2005)
- Hammer, H.: Pankreatischer Diabetes: Interaktionen zwischen endokrinem und exokrinem Pankreas und ihre klinische Praxis. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 8(2), 30-33 (2010)
- Hartwig, W., Hackert, T., Hinz, U., Gluth, A., Bergmann, F., Strobel, O., Büchler, M., Werner, J.: Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Annals of Surgery* 254(2), 311-9 (2011)
- Holdenrieder, S., Stieber, P.: Carcinoembryonales Antigen. In: Gressner, A., Arndt, T. (Hrsg.): Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2.Aufl., 304-305, Springer, Heidelberg (2013)
- Javed, A., Aziz, K., Bagante, F., Wolfgang, C.: Pancreatic fistula and delayed gastric emptying after pancreatectomy: Where do we stand? *Indian Journal of Surgery* 77(5), 409-425 (2015)
- Kalff, J., Rudolph, J.: Pankreastumoren. In: Hirner, A., Weise, K. (Hrsg.): Chirurgie. 2.Aufl., 570-573, Thieme, Heidelberg (2004)
- Kang, C., Lee, S., Chung, M., Hwang, H., Lee, W.: Laparoscopic pancreatic reconstruction technique following laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 22(3), 202-210 (2015)
- Kawai, M., Tani, M., Hirono, S., Miyazawa, M., Shimizu, A., Uchiyama, K., Yamaue, H.: Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Annals of Surgery* 253(3), 495-501 (2011)
- Keck, T., Wellner, U., Küsters, S., Makowiec, F., Sick, O., Hopt, U., Karcz, K.: Laparoskopische Pankreaskopfresektion. Machbarkeit und perioperative Ergebnisse. *Chirurg* 82, 691-697 (2011a)
- Keck, T., Kuesters, S., Wellner, U., Hopt, U., Karcz, W.: Laparoscopic pylorus-preserving pancreatic head resection and hybrid open reconstruction via pancreatogastrostomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 15(2), 373-377 (2011b)
- Kendrick, M., Cusati, D.: Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience. *Langenbeck's Archives of Surgery* 145(1), 19-23 (2010)
- Khan, S., Sclabas, G., Reid-Lombardo, K., Sarr, M., Nagorney, D., Kendrick, M., Que, F., Donohue, J., Huebner, M., Lohse, C., Farnell, M.: Does body mass index/morbid obesity influence outcome in patients who undergo pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? *Journal of Gastrointestinal Surgery* 14(11), 1820–1825 (2010)
- Kiehne, K., Fölsch, U.: Krankheiten der Bauchspeicheldrüse (exokrines Pankreas). In: Gerok, W., Huber, C., Meinertz, T., Zeidler, H.: Die Innere Medizin. Referenzwerk für den Facharzt. 11. Auflage, 580-591, Schattauer, Stuttgart (2007)
- Kim, J., Lee, K., Lee, J., Paik, S., Rhee, J., Choi, K.: Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19(2), 182-186 (2004)

- Kirchberg J., Weitz, J.: Roboterchirurgie des Pankreas. Zentralblatt für Chirurgie 141(2), 160-164 (2016)
- Köhler, J., Prognose zystischer Pankreastumore. In: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie: Kongressband 2002. Digitale Revolution in der Chirurgie. 1.Aufl., 128-132, Springer, Heidelberg (2002)
- Kuroki, T., Adachi, T., Okamoto, T., Kanematsu, T.: A non-randomized comparative study of laparoscopy-assisted pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy. Hepatogastroenterology 59(114), 570-573 (2012)
- Kuroki, T., Kitasato, A., Adachi, T., Tanaka, T., Hirabaru, M., Matsushima, H., Soyama, A., Hidaka, M., Takatsuki, M., Eguchi, S. : Learning curve for laparoscopic pancreaticoduodenectomy: A single surgeon's experience with consecutive patients. Hepatogastroenterology 61(131), 838-841 (2014)
- Langan, R., Graham, J., Chin, A., Rubinstein, A., Oza, K., Nusbaum, J., Smirniotopoulos, J., Kayser, R., Jha, R., Haddad, N., Al-Kawas, F., Carroll, J., Hanna, J., Parker, A., Al-Refaie, W., Johnson, L.: Laparoscopic-assisted versus open pancreaticoduodenectomy: early favorable physical quality-of-life measures. Surgery 156(2), 379-384 (2014)
- Larach, S., Patankar, S., Ferrara, A., Williamson, P., Lord, A.: Complications of laparoscopic colorectal surgery: Analysis and comparison of early vs. latter experience. Diseases of the Colon & Rectum 40(5), 592-596 (1997)
- Lei, P., Wei, B., Guo, W., Wie, H.: Minimally Invasive surgical approach compared with open pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis on the feasibility and safety. Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques 24(4), 296-305 (2014)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Tag des Zugriffs: 24.02.2017) (2013)
- Liang, D., Shirkey, B., Rosenberg, W., Martinez, S.: Clinical outcomes of pancreaticoduodenectomy in octogenarians: a surgeon's experience from 2007 to 2015. Journal of Gastrointestinal Oncology 7(4), 540-546 (2016)
- Melis, M., Marcon, F., Masi, A., Pinna, A., Sarpel, U., Miller, G., Moore, H., Cohen, S., Berman, R., Pachter, H., Newman, E.: The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits. Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association 14(9), 583-588 (2012)
- Merchant, N., Parikh, A., Kooby, D.: Should all distal pancreatectomies be performed laparoscopically? Advances in Surgery 43, 283-300 (2009)
- Mesleh, M., Stauffer, J., Bowers, S., Asbun, H.: Cost analysis of open and laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a single institution comparison. Surgical Endoscopy 27(12), 4518-4523 (2013)
- Michalski, C., Kleeff, J., Wente, M., Diener, M., Friess, H.: Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. British Journal of Surgery 94(3), 265-273 (2007)
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Surgical Site Infection. Prevention and Treatment of Surgical Site Infection, National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. RCOG, London 2008

- Newhook, T., LaPar, D., Lindberg, J., Bauer, T., Adams, R., Zaydfudim, V.: Morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy for benign and premalignant pancreatic neoplasm, *Journal of Gastrointestinal Surgery* 19(6), p.1072-1077 (2015)
- Niedergethmann, M., Shang, E., Farag Soliman, M., Saar, J., Berisha, S., Willeke, F., Post, S.: Early and enduring nutritional and functional results of pylorus preservation vs classic Whipple procedure for pancreatic cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery* 391(3), 195-202 (2006)
- Niedergethmann, M., Post, S.: Pankreatikoduodenektomie, pyloruserhaltend, partiell (OP nach Traverso). <http://www.webop.de/pankreatikoduodenektomie-pyloruserhaltend-partiell-op-nach-traverso-35/> (Tag des Zugriffs: 27.02.2017) (2017)
- Nigri, G., Petrucciani, N., La Torre, M., Magistri, P., Valabrega, S., Aurello, P., Ramacciato, G.: Duodenopancreatectomy: open or minimally invasive approach? *The Surgeon* 12 (4), 227-234 (2014)
- Palanivelu, C., Jani, K., Senthilnathan, P., Parthasarathi, R., Rajapandian, S., Madhankumar, M.: Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: technique and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons* 205 (2), 222-230 (2007)
- Prinz, C.: Pankreas. In: *Basiswissen Innere Medizin*. 1.Aufl., 232-246, Springer, Heidelberg (2012)
- Qin, H., Qiu, J., Zhao, Y., Pan, G., Zeng, Y.: Does minimally-invasive pancreaticoduodenectomy have advantages over its open method? A meta-analysis of retrospective studies. *PLoS ONE* 13;9(8), (2014)
- Riediger, H., Krueger, C., Makowiec, F., Adam, U.: Einfluss des Lebensalters und der Begleiterkrankungen auf die perioperative Mortalität nach 250 Pankreaskopfresektionen. *Zentralblatt für Chirurgie* 141(03), 270-276 (2016)
- Rindi, G., Arnold, R., Bosman, F.: Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman, T., Carneiro, F., Hruban, R., Theise, N. (Hrsg.): *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, 4.Aufl., International Agency for Research on cancer (IARC), Lyon (2010)
- Robert Koch Institut, Bauchspeicheldrüsenkrebs
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html (Tag des Zugriffs: 25.02.2017)
- Rösch, W.: Gastroenterologie. In: Bob, A., Bob, K. (Hrsg.): *Innere Medizin*. Duale Reihe. Sonderausgabe. 1.Aufl., 1186-1197, Thieme, Stuttgart (2001)
- Scheithauer, W., Hahn, S.: Pankreaskarzinom. In: Hiddemann, W., Bartram C., Huber, H. (Hrsg.): *Die Onkologie*. Teil 2: Spezieller Teil-Solide Tumoren-Lymphome-Leukämien. 1.Aufl., 983-1008, Springer, Heidelberg (2004)
- Schneider, L., Hartwig, W., Werner, J.: Risiko und Ergebnisse der operativen Tumorentfernung des Pankreaskarzinoms. In: Berger, H., Büchler, M., Dralle, H., Lerch, M., Malfertheiner, P., Mössner, J., Riemann, J. (Hrsg.): *Erkrankungen des Pankreas*. 1.Aufl., 368-371, Springer, Heidelberg (2013)
- Schnelldorfer, T., Adams, D., Warshaw, A., Lillemoe, K., Sarr, M.: Forgotten pioneers of pancreatic surgery beyond the favorite few. *Annals of Surgery* 247 (1), 191-202 (2008)
- Senthilnathan, P., Srivatsan Gurumurthy, S., Gul, S., Sabnis, S., Natesan, A., Palanisamy, N., Praveen Raj, P., Subbiah, R., Ramakrishnan, P., Palanivelu, C.: Long-term results of laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic and periampullary cancer- experience of 130 cases from a tertiary-care center in South India. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 25(4), 295-300 (2015)

- Siech, M., Bartsch, D., Beger H., Benz, S., Bergmann, U., Busch, P., Fernandez-Cruz, L., Hopt, U., Keck, T., Musholt, T., Roblick, U., Steinmüller, L., Strauss, P., Strik, M., Werner, J., Huschitt, S.: Indications for laparoscopic pancreas operations: results of a consensus conference and the previous laparoscopic pancreas register. *Der Chirurg* 83(3), 247-253 (2012)
- Siech, M., Strauß, P., Huschitt, S., Bartsch, D., Wittel, U., Keck, T., on behalf of the Study Group Laparoscopic Pancreas Surgery: The indications for laparoscopic pancreatectomy—results on 550 patients in the German Laparoscopic Pancreas Registry in comparison to other registries. *Deutsches Ärzteblatt International* 114, 263–268 (2017)
- Specht, G., Stinshoff, K.: Walther Kausch (1867-1928) und seine Bedeutung für die Pankreaschirurgie. *Zentralblatt für Chirurgie* 126 (6), 479-481 (2001)
- Speicher P., Nussbaum, D., White, R., Zani, S., Mosca, P., Blazer, D., Clary, B., Pappas, T., Tyler, D., Perez, A.: Defining the learning curve for team-based laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgical Oncology* 21(12), 4014-4019 (2014)
- Stauffer, J., Coppola, A., Villacreses, D., Mody, K., Johnson, E., Li, Z., Asbun, H.: Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: long-term results at a single-institution. *Surgical Endoscopy* , 1-9 (2016)
- Strijker, M., Van Santvoort, H., Besselink, M., van Hillegersberg, R., Borel Rinkes, I., Vriens, M., Molenaar, I.: Robot-assisted pancreatic surgery: a systematic review of the literature. *Journal of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association* 15(1), 1-10 (2013)
- Strobel, O., Werner, J.: Langzeitverlauf nach operativer Tumorentfernung und Chemotherapie des duktales Pankreaskarzinoms. In: Beger, H., Büchler, M., Dralle, H., Lerch, M., Malfertheiner, P., Mössner, J., Riemann, J. (Hrsg.): *Erkrankungen des Pankreas. Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf*. 1.Aufl., 415-420, Springer, Heidelberg (2013)
- Subar, D., Gobardhan, P., Gayet, B.: Laparoscopic pancreatic surgery. An overview of the literature and experiences of a single center. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 28, 123-132 (2014)
- Sülberg, D., Chromik, A., Köster, O., Uhl, W.: Prävention und Management von postoperativen Komplikationen in der Pankreaschirurgie. *Zentralblatt für Chirurgie* 135, 129-138 (2010)
- Theilmeyer, G., Coldewey, S.: Perioperatives Risiko. In: Kochs, E., Adams, H., Spies, C. (Hrsg.): *Anästhesiologie*. 2.Aufl., 570-579, Thieme, Stuttgart (2008)
- Tittel, A., Schumpelick, V.: Prinzipien der Laparoskopie. In: Siewert, J., Rothmund, M., Schumpelick, V. (Hrsg.): *Praxis der Viszeralchirurgie. Gastroenterologische Chirurgie*. 2.Aufl., 124-129, Springer, Heidelberg, (2006)
- Tittelbach-Helmrich, D., Abegg, L., Wellner, U., Makowiec, F., Hopt, U., Keck, T.: Kostenträgerrechnung in der Pankreaschirurgie. Spricht die ökonomische Betrachtung für eine Trennungsbildung? *Der Chirurg* 2 82, 154-159 (2011)
- Treiber, M., Eble, J., Krempien, R.: Pankreaskarzinom. In: Wannemacher, M., Wenz, F., Debus, J. (Hrsg.): *Strahlentherapie*. 2.Aufl., 629-638, Springer, Heidelberg (2013)
- Wang, M., Cai, H., Meng, L., Cai, Y., Wang, X., Li, Y., Peng, B.: Minimally invasive pancreaticoduodenectomy: A comprehensive review. *International Journal of Surgery* 35, 139-146 (2016)
- Waters, J., Canal, D., Wiebke, E., Dumas, r., beane, J., Aguilar-Saavedra, J., Ball, C., House, M., Zyromski, N., Nakeeb, A., Pitt, H., Lillemoe, K., Schmidt, C.: Robotic distal pancreatectomy: cost effective? *Surgery* 148(4), 814-823 (2010)

- Wellner, U., Keck, T.: Quality indicators in pancreatic surgery: Lessons learned from the German DGAV StuDoQ/Pancreas Registry. *Visceral Medicine* 33(2), 126-130 (2017)
- Wellner, U., Kayser, G., Lapshyn, H., Sick, O., Makowiec, F., Höppner, J., Hopt, U., Keck, T.: A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *Journal of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association* 12(10), 696–702 (2010)
- Wellner, U., Makowiec, F., Fischer, E., Hopt, U., Keck, T.: Reduced postoperative pancreatic fistula rate after pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 13(4), 745-751 (2009)
- Wente, M., Veit, J., Bassi, C., Dervenis, C., Fingerhut, A., Gouma, D., Izbicki, J., Neoptolemos, J., Padbury, R., Sarr, M., Yeo, C., Büchler, M.: Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 142(1), 20–25 (2007)
- Wente, M., Bassi, C., Dervenis, C., Fingerhut, A., Gouma, D., Izbicki, J., Neoptolemos, J., Padbury, R., Sarr, M., Traverso, L., Yeo, C., Büchler, M.: Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142(5), 761-768 (2007a)
- Werner, J., Büchler, M.W.: Pankreaskarzinom und periampulläre Karzinome. In: Siewert, J.R., Rothmund, M., Schumpelick, V. (Hrsg.): *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie*. 3.Aufl., 564-585, Springer, Heidelberg, (2010)
- Whipple, A. O.: The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Annals of Surgery* 114 (4), 612-615 (1941)
- Winter, J., Cameron, J., Lillemoe, K., Campbell, K., Chang, D., Riall, T., Coleman, J., Sauter, P., Canto, M., Hruban, R., Schulick, R., Choti, M., Yeo, C.: Periampullary and pancreatic incidentaloma: a single institution's experience with an increasingly common diagnosis. *Annals of Surgery* 243(5), 673-680 (2006)
- Wittekind, C., Meyer, H. (Hrsg.): *TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Pankreas*. 7.Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim (2010)
- Zureikat, A., Breaux, J., Steel, J., Hughes, S.: Can laparoscopic pancreaticoduodenectomy be safely implemented? *Journal of Gastrointestinal Surgery* 15(7), 1151-1157 (2011)
- Zureikat, A., Moser, A., Boone, B., Bartlett, D., Zenati, M., Zeh, H.: 250 robotic pancreatic resections: safety and feasibility. *Annals of Surgery* 258(4), 554-559 (2013)

8 ANHANG

8.1 Tabellenverzeichnis

- Tab 1 TNM-Klassifikation 2010, aus AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition (2010), <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> (Letzter Zugriff: 16.06.2017)
- Tab 2 Stadien nach UICC, aus AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition (2010), <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> (Letzter Zugriff: 16.06.2017)
- Tab 3 Alters- und verdachtsleveladaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen aus dem Leitlinienprogramm Onkologie, 2013
- Tab 4 Parameter für das Grading der POPF aus Bassi et al., 2005
- Tab 5 PPH: Klinische Verfassung, Diagnostik und therapeutische Konsequenzen aus Wente et al., 2007
- Tab 6 Parameter für das Grading der DGE aus Wente et al., 2007a
- Tab 7 Clavien-Dindo Klassifikation aus Dindo et al., 2004
- Tab 8 ASA Klassifikation aus Gottschalk et al., 2011
- Tab 9 Tabelle zu den Baseline Parametern. Matching zeigt keine signifikanten Unterschiede.
- Tab 10 Tabelle zur Histopathologie, Tumorgröße und Pankreaskonsistenz. Matching zeigt keine signifikanten Unterschiede.
- Tab 11 Tabelle zur Operationszeit.
- Tab 12 Tabelle zur Gabe von intraoperativen Bluttransfusionen.
- Tab 13 Tabelle zur Konversionsrate.
- Tab 14 Tabelle zu den Komplikationen DGE, POPF und PPH.
- Tab 15 Tabelle zur Reoperation.
- Tab 16 Tabelle zur SSI-Rate.
- Tab 17 Tabelle zur Krankenhausaufenthaltsdauer.
- Tab 18 Tabelle zur Gesamt-Morbidität, chirurgischen Morbidität und Mortalität.
- Tab 19 Tabelle zur Untergruppe lapPPPD-NC.

Tab 20	Tabelle zur Lernkurvenanalyse.
Tab 21	Tabelle zur Risikoeinschätzung anhand der Pankreaskonsistenz.
Tab 22	Tabelle zum onkologischen Ergebnis.

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Relative Überlebensrate bis 10 Jahren nach Diagnose eines Pankreaskarzinoms in Deutschland 2011-2012 aus Robert Koch Institut.
Abb. 2	Histopathologie der Tumore lapPPPD und oPPPD.
Abb. 3	Operationszeiten.
Abb. 4	Intraoperative Transfusionsrate.
Abb. 5	Postoperative Komplikationsrate hinsichtlich POPF, PPH und DGE.

8.3 Veröffentlichungen

Die Doktorarbeit wurde in Auszügen innerhalb eines Artikels in einer Fachzeitschrift veröffentlicht:

Wellner, U., Küsters, S., Sick, O., Busch, C., Bausch, D., Bronsert, P., Hopt, U., Karcz, K., Keck, T.: Hybrid laparoscopic versus open pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: retrospective matched case comparison in 80 Patients. Langenbecks Archives of Surgery 399(7), 849-856 (2014)

**Hybrid Laparoscopic Versus Open Pylorus-Preserving
Pancreatoduodenectomy:
Retrospective Matched Case Comparison in 80 Patients**

**Ulrich Friedrich Wellner (UFW) ¹, Simon Küsters (SK) ², Olivia Sick (OS) ²,
Caroline Busch (CB) ¹, Dirk Bausch (DB) ¹, Peter Bronsert ^{3,4}, Ulrich Theodor
Hopt (UTH) ², Konrad Wojciech Karcz (KWK) ¹
and Tobias Keck (TK) ²**

Affiliations

¹ Clinic for Surgery, University Hospital Schleswig Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany

² Clinic for General and Visceral Surgery, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

³ Institute of Pathology, University of Freiburg Medical Center, Freiburg, Germany

⁴ Comprehensive Cancer Center, University of Freiburg Medical Center, Freiburg, Germany

Corresponding author

Tobias Keck, MD, MBA, FACS

Professor and Chairman

Clinic for Surgery, University Hospital Schleswig Holstein Campus Lübeck, 23538 Lübeck, Germany

Tel. +49-451-500-2001 Fax. +49-451-500-2069

email: tobias.keck@uksh.de

Keywords

laparoscopic surgery, minimal invasive surgery, pancreatic surgery, pancreatoduodenectomy

Abstract

Purpose. We compared the outcome of hybrid laparoscopic pylorus preserving pancreatoduodenectomy (lapPPPD) and open PPPD (oPPPD) in a retrospective case matched study.

Methods. Patients operated from 2010 to 2013 by lapPPPD were matched 1:1 for age, sex, histopathology, American Society of Anaesthesiologists category (ASA) and BMI to oPPPD patients operated from 1996 to 2013.

Results. Our study demonstrates that patients elective for lapPPPD constitute a high risk group that can be managed with low mortality, reduced transfusion requirement, shorter OP time and reduced rate of surgical site infections by lapPPPD as compared to open PPPD.

Conclusion. Minimal invasive pancreatoduodenectomy by hybrid laparoscopic technique can be performed safely and may offer beneficial effects in selected patients.

Authors' Contributions

Study conception and design	TK, UFW, SK
Operations	TK, KWK, SK, DB, UFW
Histopathological assessment	PB
Acquisition of data	OS, CB, PB
Analysis and interpretation of data	UFW, CB, SK
Drafting of manuscript	UFW, CB, SK
Critical revision of manuscript	TK, UTH, DB, KWK

Introduction

While laparoscopic surgery is firmly established in many areas of abdominal surgery, its role in pancreatic surgery, especially pancreatic head resection is a matter of debate. Recent metaanalysis comparing open and laparoscopic distal pancreatectomy have demonstrated beneficial effects of laparoscopic technique with regard to blood loss, length of stay, surgical site infections and overall complications (Venkat et al. 2012). However there are few studies comparing laparoscopic or laparoscopic assisted pancreatoduodenectomy to the standard

open technique (Correa-Gallego et al. 2014; Nigri et al. 2014). The aim of this study was to compare outcome of our previously described technique of hybrid laparoscopic pylorus preserving pancreatoduodenectomy (Keck et al. 2010) to the standard open technique.

Materials and Methods

Patients

Retrospective data was extracted from prospectively maintained databases at the authors' institutions. 40 hybrid laparoscopic pancreatoduodenectomies were consecutively performed in select patients at the University Medical Centers Freiburg (n=30) and Lübeck (n=10). All operations were performed by the same team (TK and KWK). All patients receiving an elective hybrid laparoscopic pancreatoduodenectomy (lapPPPD) from 2010 to 2013 were included in the laparoscopic group. These patients were matched 1:1 for age, sex, histopathology, American Society of Anaesthesiologists category (ASA) and BMI to control patients receiving open pylorus preserving pancreatoduodenectomy (oPPPD) from 1996 to 2013.

Operations and Standard Care

Patients were seen by the operating surgeon in the outpatient setting and the decision for a laparoscopic approach was made based on preoperative contrast-enhanced computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), comorbidities and informed consent.

Operations were performed as previously described (Keck et al. 2010). Peritoneal drainages (Easyflow® drains at the pancreatic and the hepatoenteric anastomoses) and a nasogastric double lumen tube (DLT, gastric evacuation and jejunal feeding lumina) were placed intraoperatively. After the operation, patients were transferred to the intermediate care unit at least overnight. Amylase activity was measured daily in the drain fluid for at least 3 days and before removal. Drains were removed on postoperative day (POD) 3 when fluid output was clinically unsuspecting and amylase activity <1000U/l, otherwise left in place. Sandostatin (100µg SC TID) was started when amylase activity was >1000U/l on POD 3. Solid oral intake (SOI) was started and the DLT removed by POD 3 when

clinically appropriate. All patients received gastric ulcer and thrombosis prophylaxis (proton pump inhibitor and low molecular weight heparin SC).

Definitions and Statistics

Histopathological diagnoses were reported according to the current WHO classification of tumors of the digestive system (Bosman et al. 2010). Pancreatic texture was assessed intraoperatively by the experienced pancreatic surgeon as hard or soft. Grading systems for complications in pancreatic surgery developed by the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) were used for postoperative pancreatic fistula (POPF) (Bassi et al. 2005), postpancreatectomy hemorrhage (PPH) (Wente et al. 2007b) and delayed gastric emptying (DGE) (Wente et al. 2007a). In brief, grade A events do not cause significant deviations of the clinical course, grade B events require specific usually non-invasive treatment and prolong hospital stay, while grade C complications need invasive or operative intervention. Therefore, clinically relevant complications were defined as grade B or C (B/C) for this study. Other endpoints comprised operation time from skin cut to skin suture (OPtime), need of intraoperative red blood cell transfusion (TRAFU), reoperation (ReOP), surgical site infection requiring invasive treatment (SSI). Overall morbidity was defined as any problem occurring during postoperative course, and surgical morbidity as any problem related to the surgical intervention. (Clavien Dindo möglich oder zu auswändig?)

All statistical calculations were performed with IBM SPSS® software version 22. Case matching of lapPPPD with oPPPD patients was performed using the duplicate finding and sorting algorithm of SPSS and manual selection of best match for each individual case. Scale variables were expressed as median and range, ordinal and nominal parameters as absolute numbers and percent. Two-sided Mann-Whitney and Chi Squared test were used for statistical testing at a significance level of $p=0.05$.

Results

Baseline Parameters (Table 1)

From 2010 to 2013, there were $n=40$ lapPPPD which were matched 1:1 for age, sex, histopathology, ASA and BMI to $n=40$ control patients with oPPPD operated

from 1996 to 2013. Overall median age was 65 years (range 20-82), most patients were female (63 %), ASA 2 (73 %) and had a median BMI of 24 (range 15-39). The most common histopathology were cystic neoplasms of the pancreas (CNP, n=24 / 30 %), followed by pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC, n=14 / 18 %) and other periampullary adenocarcinomas (PAMPAC, n=14 / 18 %), while neuroendocrine tumors (NET), chronic pancreatitis (CP) and other entities made up the remaining 35 %. Median tumor size among the PDAC and PAMPAC was 25mm (range 1-42). According to the indication for surgery there was a very high percentage of patients with a soft pancreas (n=55 / 69 %). According to successful matching, there was no significant difference between the lapPPPD and oPPPD groups regarding age, sex, histopathology, ASA, BMI, tumor size and pancreatic texture.

Operations (Table 1)

All patients received a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (Traverso-Longmire procedure). Median operation time (skin incision to skin suture) was 383min (range 170-645) and did not differ significantly between lapPPPD and oPPPD although there was a trend towards shorter times with lapPPPD (343min vs 410min, p=0.082). There was a significantly reduced frequency of intraoperative transfusion with lapPPPD (5 % versus 30 % for oPPPD, p=0.003). In 16 cases (40 %), there was a conversion from planned hybrid laparoscopic to open PPPD. Causes for conversion are listed in Table 2. The most common cause was tumor adhesion of the superior mesenteric or portal vein (n=7, 41 %). Other causes were atypical arterial anatomy (n=2), bleeding (n=2), peritoneal adhesions (n=1) and other (n=4).

Perioperative Outcome (Table 1)

Regarding complications defined by the ISGPS, overall rates of clinically relevant (Grade B or C) POPF, PPH and DGE were 23 %, 10 % and 20 % (n=18, 8 and 16). There was no statistically significant difference between lapPPPD and oPPPD but a trend towards less DGE with lapPPPD (13 % vs 28 %, p=0.094).

Overall reoperation rate was 21 % and did not differ significantly between groups (lapPPPD vs oPPPD, 25 % vs 18 %, p=0.470). Indications for reoperations are shown in Table 3 and comprised early PPH at the pancreatic anastomosis site

(n=5), postoperative pancreatitis (n=4) resulting in completion pancreatectomy in 3 cases, intraabdominal abscess (n=3), postoperative adhesion ileus (n=2), hepatoenterostomy leakage (n=1), colon ischemia (n=1) and burst abdomen (n=1).

SSI rate was non-significantly lower with lapPPPD than oPPPD (13 % vs 25 %, $p=0.152$). Incidences of postoperative pneumonia (8 %) and thromboembolism (3 %) were relatively low and did not differ between groups. There was a trend towards reduced OHS with lapPPPD (14 vs 16 days, $p=0.063$). In summary, overall and surgical morbidity were 63 % and 48 % and did not differ between lapPPPD and oPPPD. Mortality was zero in oPPPD and 3 % (n=1) in the lapPPPD group. One perioperative death resulted from septic multiorgan failure due to severe necrotizing colitis two weeks after the operation.

Subgroup analysis of non-converted lapPPPD (Table 1)

Because this study also represents our learning curve and conversion to the open operation likely reduces eventual advantages of the minimal-invasive approach, we performed a subgroup analysis and compared the patients without conversion (lapPPPD-NC, n=24) to the oPPPD group. With lapPPPD-NC, operation time was significantly shorter (321 vs 410min, $p=0.041$), intraoperative transfusion rate lower (8 % vs 30 %, $p=0.042$) and SSI incidence reduced (4 % vs 25 %, $p=0.032$) compared to oPPPD.

Analysis of Learning Effects (Table 4)

To analyze possible learning effects, we compared the first 20 lapPPPD with the next 20. As shown in Table 4, operation time decreased significantly with experience (313 vs 433min, $p=0.002$) and there was also a trend towards reduced OHS (13 vs 15 days, $p=0.052$). Mortality decreased from 5 % (n=1) to zero.

Furthermore the figures illustrate increasing patient selection: an increasing percentage of CNP and NET (from 25 to 55 %), decreasing percentage of PDAC and PAMPAC (from 55 to 15 %), decreasing tumor size (from 25 to 12mm) and decreasing BMI (from 25 to 24), which were however not statistically significant. Nevertheless, this selection resulted in a significantly increasing rate of patients with soft pancreata (from 55 to 90 %, $p=0.013$).

Risk Factor Soft Pancreas (Table 5)

To validate the soft pancreas as one of the strongest risk factors for complications in pancreatic surgery, we compared patients with soft and hard pancreatic texture for morbidity, complications and OHS. As shown in Table 5, all morbidity figures and complications except DGE were markedly increased and reoperations twice as frequent in patients with soft pancreatic texture. These differences reached the significance level for overall morbidity and POPF.

Results of radical resection (Table 6)

To assess the oncological outcome parameters in radical lapPPPD, we compared total lymph node yield and resection margin status in lapPPPD versus oPPPD in patients with PDAC or PAMPAC (n=28). In both groups, there were 14 % (n=2) margin positive resections and total lymph node yield was not statistically different (lapPPPD vs oPPPD, 15 vs 19 lymph nodes, p=0.946).

Discussion

We performed a retrospective comparative study of hybrid laparoscopic pancreatoduodenectomy versus standard open pancreatoduodenectomy. As the patient group receiving lapPPPD is highly selected, we matched these cases 1:1 to control patients on the basis of age, sex and factors known to influence perioperative outcome: histopathology, ASA and BMI. The matching procedure was successful based on a large prospectively maintained database, as demonstrated by identical or only minimally differing values for the matching parameters.

We found a significant difference in favor of lapPPPD with respect to intraoperative transfusion requirement and non-significant trends towards shorter operation time, less DGE and SSI as well as reduced OHS. As intraoperative conversion to open surgery is likely to prevent eventual advantages of minimal invasive surgery, we performed a subgroup analysis comparing patients with lapPPPD without conversion to open PPPD. Herein the same trends could be demonstrated, with a statistically significant reduction in SSI.

Regarding resections of malignant tumors (PDAC and PAMPAC), we found that lapPPPD was equal to oPPPD in terms of radical of resection, resulting in equal numbers of lymph nodes resected and margin negative resections.

Our results show a relatively high conversion rate of 40 % in comparison to an average of 10 % in recent metaanalysis of minimal-invasive pancreatoduodenectomy (Correa-Gallego et al. 2014). As most conversions occurred due to mesentericoportal tumor adhesion, this may be interpreted as a result of patient selection in our series: median tumor size of adenocarcinoma in our series is more than twice as high (25mm) than reported in recent metaanalysis of minimal invasive pancreatoduodenectomy (10mm) (Nigri et al. 2014) and 28 % of patients were operated for pancreatic cancer or chronic pancreatitis, conditions frequently associated with mesentericoportal vein involvement.

While mortality was low (3 %) in lapPPPD, there was a substantial rate of reoperations (25 %). However, this reoperation rate was not statistically different from matched open PPPD (18 %). Most frequent causes of reoperation in the whole patient cohort were bleeding from the pancreatic anastomosis (29 % of reoperations) and postoperative pancreatitis (24 % of reoperations). As laparoscopic technique did not have a significant influence on reoperation rate, this must be attributed to a selection of high risk patients. First, the overall percentage of soft pancreata of 69 % is unusually high in the present series, as the overall percentage that we and others observe is usually around 50 % (Murakami et al. 2008; Wellner et al. 2012; Wellner et al. 2010). Furthermore due a learning process leading to selection of patients with small periampullary carcinomas, CNP and NET, this rate increased to 90 % in the most recent patients. Of note, this subgroup of patients is most likely to experience cure from surgical resection, which is not the case in the more usual candidates undergoing pancreatoduodenectomy for PDAC and large tumors (Bramhall et al. 1995; Carpelan-Holmstrom et al. 2005; Chen et al. 2013; Distler et al. 2013; Morin et al. 2013).

Soft pancreatic tissue has been identified by numerous authors and our previous studies as the strongest risk factor for complications in pancreatic surgery (Belyaev et al. 2008; Murakami et al. 2008; Wellner et al. 2010). This observation

could be validated again in the present study: all types of perioperative complications except DGE proved to be increased in patients with a soft pancreas, with statistically significant association with POPF and overall morbidity. Despite an increasing selection of high-risk patients for lapPPPD, reoperation rates stayed constant and mortality decreased to 0 %, in parallel with a significantly shortened operation time and a trend towards reduced OHS.

There are few published studies comparing open and minimal invasive pancreatoduodenectomy, most of which compare robotic assisted with open surgery. Recent metaanalysis demonstrated favorable results of minimal-invasive pancreatoduodenectomy with regard to blood loss and transfusion requirement, complications, hospital stay, lymph node yield and margin status, while operation time was longer especially when robotic techniques are employed (Correa-Gallego et al. 2014; Nigri et al. 2014). There is only one comparative report from Japan involving a hybrid laparoscopic technique similar to ours in 15 patients (Cho et al. 2009). The authors found no significant differences regarding operation time, blood loss, complications, hospital stay, lymph node yield and resection margin status. However, possibly due to inclusion of a higher case number we were able to corroborate results from larger comparative studies and meta-analysis suggesting a beneficial effect of minimal-invasive technique. In summary, our retrospective matched case study demonstrates that patients elective for lapPPPD constitute a high risk group that can be managed with low mortality, reduced transfusion requirement, shorter OP time and reduced SSI rate by lapPPPD as compared to open PPPD. Nevertheless, surgical morbidity remains substantial in these patients and require further efforts of minimization, especially as these patients are the most likely to experience a long-term benefit from minimal invasive surgical resection.

References

- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. (2005) Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138:8–13.
- Belyaev O, Herden H, Meier JJ, et al. (2008) Assessment of Pancreatic Hardness-Surgeon versus Durometer. *J Surg Res*

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (2010) WHO classification of tumors of the digestive system, 4th ed. International Agency for Research in Cancer, Lyon

Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, et al. (1995) Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 82:111–5.

Carpelan-Holmstrom M, Nordling S, Pukkala E, et al. (2005) Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. *Gut* 54:385–7.

Chen S-C, Shyr Y-M, Wang S-E (2013) Longterm survival after pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinomas. *HPB*. doi: 10.1111/hpb.12071

Cho A, Yamamoto H, Nagata M, et al. (2009) Comparison of laparoscopy-assisted and open pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for periampullary disease. *Am J Surg* 198:445–9.

Correa-Gallego C, Dinkelspiel HE, Sulimanoff I, et al. (2014) Minimally-invasive vs open pancreaticoduodenectomy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg* 218:129–139. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.005

Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, et al. (2013) Pathohistological Subtype Predicts Survival in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas. *Ann Surg*. doi: 10.1097/SLA.0b013e318287ab73

Keck T, Kuesters S, Wellner U, et al. (2010) Laparoscopic pylorus-preserving pancreatic head resection and hybrid open reconstruction via pancreatogastrostomy. *J Gastrointest Surg* in press:

Morin E, Cheng S, Mete O, et al. (2013) Hormone profiling, WHO 2010 grading, and AJCC/UICC staging in pancreatic neuroendocrine tumor behavior. *Cancer Med* 2:701–711. doi: 10.1002/cam4.96

Murakami Y, Uemura K, Hayasidani Y, et al. (2008) A soft pancreatic remnant is associated with increased drain fluid pancreatic amylase and serum CRP levels following pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 12:51–6.

Nigri G, Petrucciani N, La Torre M, et al. (2014) Duodenopancreatectomy: Open or minimally invasive approach? *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. doi: 10.1016/j.surge.2014.01.006

Venkat R, Edil BH, Schulick RD, et al. (2012) Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 255:1048–1059. doi: 10.1097/SLA.0b013e318251ee09

Wellner UF, Kayser G, Lapshyn H, et al. (2010) A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HPB* 12:696–702. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00239.x

Wellner UF, Sick O, Olschewski M, et al. (2012) Randomized controlled single-center trial comparing pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after partial pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 16:1686–1695. doi: 10.1007/s11605-012-1940-4

Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. (2007a) Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142:761–8.

Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. (2007b) Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 142:20–25. doi: 10.1016/j.surg.2007.02.001

9 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zunächst Herrn PD Dr. Ulrich Wellner, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, für die große Hilfe bei der Auswertung der Daten und für die allzeit prompten Antworten auf meine vielen Fragen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Tobias Keck für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas und der Daten sowie für seine konstruktive Kritik. Für die professionelle Einführung in das Thema der Pankreaschirurgie und stets hilfreichen Erklärungen danke ich Herrn Dr. Steffen Deichmann.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Mutter Gudrun Nelson-Busch, die nicht nur mit ihrer kompetenten Unterstützung wesentlich zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen, sondern auch zu jeder Zeit meine Bemühungen gefördert und mich immer wieder ermuntert hat. Meine Eltern und meine Großmutter haben mir dieses Studium und damit die Entstehung dieser Doktorarbeit ermöglicht. Ich danke Christoph Matzat für jedwede Unterstützung und den großen Beistand, den er jederzeit zu geben bereit ist.

10 LEBENSLAUF



PERSÖNLICHE DATEN

Caroline Viktoria Charlotte Busch

E-Mail: caroline.busch@uksh.de

Geburtsdatum: 07.05.1989

Geburtsort: Berlin- Zehlendorf

Familie: Mutter: Gudrun Nelson-Busch
Diplom-Bibliothekarin

Vater: Wolfgang Busch
Diplom-Ingenieur, Nachrichtentechnik

SCHULISCHE UND BERUFLICHE AUSBILDUNG

03/2017 -	Assistenzärztin in der Klinik für Chirurgie UKSH Campus Lübeck
10/2010 – 11/2016	Studium der Humanmedizin an der Universität Lübeck
07/2012	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2015	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2016	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
01/2009 - 10/2010	Ausbildung zur Rettungsassistentin, Berlin
10/2008 - 01/2009	Ausbildung zur Rettungssanitäterin, Berlin
08/2001 - 06/2008	Allg. Hochschulreife: Schadow-Gymnasium, Berlin Steglitz-Zehlendorf
08/1999 - 08/2001	Nord-Grundschule, Berlin-Zehlendorf
08/1995 - 08/1999	Schweizerhof-Grundschule, Berlin Zehlendorf