

Aus der Klinik Allgemeine Chirurgie,
Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Matthias Glanemann

**Pankreatoduodenektomie
bei duktalem Pankreaskopfkarzinom -
Auswirkungen des Patientenalters auf das
onkologische und chirurgische Outcome**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2020**

vorgelegt von: Jana Freude

geboren am: 30.07.1987 in Berlin

Inhaltsverzeichnis

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	4
1. ZUSAMMENFASSUNG/ SUMMARY.....	7
2. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	11
2.1 Epidemiologie	11
2.2 Alter(n) und Krankheit.....	12
2.3 Ätiologie.....	14
2.4 Diagnostik	15
2.5 Pathologie	19
2.6 TNM-Klassifikation für das exokrine Pankreaskarzinom	21
2.7 Therapie	22
2.7.1. Operabilität und Resektabilität.....	23
2.7.2. Operationsverfahren und ihr Ausmaß - state of the art	24
2.7.3. Multimodales Therapiekonzept.....	27
2.8 Komplikationen nach Pankreaskopfresektion	28
2.8.1. Magenentleerungsstörung / Delayed Gastric Emptying (DGE).....	28
2.8.2. Postoperative Blutungen.....	29
2.8.3. Postoperative Pankreasfistel (POPF).....	30
2.8.4. Postoperative Gallefistel	31
2.9 Ziel und Fragestellung	32
2.9.1. Alter(n) und die Wahl des Therapieregimes	32
3. PATIENTEN UND METHODIK	33
3.1 Patienten.....	33
3.2 Datenerfassung.....	33
3.3 Statistik	36
4. ERGEBNISSE.....	37
4.1 Patientendaten Gruppe < 75-Jährige und ≥ 75-Jährige	37
4.1.1. Zur Gruppenübereinstimmung.....	37
4.1.2. Präoperative Charakteristika	39
4.1.3. Vormedikation.....	41
4.1.4. Operative Charakteristika	42
4.1.5. Postoperative Komplikationen	44
4.1.6. Postoperative Verweildauer, Mortalität.....	46
4.1.7. Chemotherapie	48
4.2 Patientendaten Gruppe ≤ 59-Jährige bis Gruppe ≥ 80-Jährige.....	52
4.2.1. Zur Gruppenübereinstimmung.....	52

4.2.2.	Präoperative Charakteristika	53
4.2.3.	Vormedikation	54
4.2.4.	Operative Charakteristika	55
4.2.5.	Postoperative Komplikationen	58
4.2.6.	Postoperative Verweildauer, Mortalität	60
4.2.7.	Langzeitüberleben	61
5.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	65
5.1	Gruppenübereinstimmung	65
5.1.1.	Demographischer Wandel und Zunahme der Inzidenz	65
5.1.2.	Alter, Geschlechterverteilung	66
5.1.3.	ASA	67
5.1.4.	Größe, Gewicht, Gewichtsverlust	67
5.2	Präoperative Charakteristika	68
5.3	Risikofaktoren/Komorbiditäten	69
5.3.1.	Risikofaktoren	69
5.3.2.	Komorbiditäten	72
5.4	Vormedikation	77
5.5	Operative Charakteristika	78
5.5.1.	Operation	78
5.5.2.	Pankreasanastomose	78
5.5.3.	OP-Dauer	79
5.5.4.	Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate	79
5.5.5.	T-, N-, R-Stadium	80
5.6	Postoperative Komplikationen	80
5.6.1.	Internistische Komplikationen	81
5.6.2.	Chirurgische Komplikationen/Reoperation	83
5.6.3.	Krankenhausverweildauer/ Entlassungsstatus	89
5.6.4.	Intrahospitale Mortalität	90
5.7	Medianes Überleben	91
5.7.1.	Chemotherapie und Überlebenszeit in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie	92
6.	DISKUSSION DER METHODIK	95
	LITERATURVERZEICHNIS	97
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	112
	TABELLENVERZEICHNIS	113
	LEBENS LAUF	114
	ANHANG	116
	DANKSAGUNG	121

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
Angio	Angiografie
ANV	Akutes Nierenversagen
ASA	American Society of Anesthesiologists
BRCA1/2	Breast Cancer 1/2
BRD	Bundesrepublik Deutschland
Bspw.	Beispielsweise
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonale Antigen
Com.	Communis
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomografie
3D-MRA	3D- Magnetresonanztomografie
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DGE	Delayed gastric emptying (Magenentleerungsstörung/Gastroparese)
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
D.m.	Diabetes mellitus
Echo	Echokardiografie
Engl.	Englisch
ERC	Endoskopisch(e) retrograde Cholangiopankreatikografie
Etc.	Et cetera
EUS	Endosonografische Ultraschalluntersuchung
EUS-FNA	Endosonografische Feinnadelaspiration
EUS-FNP	Endosonografische Feinnadelpunktion
Evtl.	Eventuell
¹⁸ FDG	18-Fluordesoxyglukose
5-FU	5-Fluoruracil
FPC	Familiäre Pankreaskarzinom
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom
HRST	Herzrhythmusstörung
IARC	International Agency for Research in Cancer
IPMN	Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
ISGPS	International Study Group of Pancreatic Surgery

J.	Jahr/e
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom
Lat.	Lateinisch
LWK	Lendenwirbelkörper
MCN	Muzinöse zystische Neoplasie
MD-CT	Multidetektor-CT
Min.	Minuten
Mon.	Monate
MSCT	Multislice-CT, anglo-amerik. MD-CT
MDP	Magen-Darm-Passage
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomografie
NET	Neuroendokrine Tumore
O.g.	Oben genannte/r
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OP	Operation
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PC	Pankreaskarzinom
PD	Pankreatoduodenektomie
PDA	Periduralanästhesie
PDAC	Duktales Adenokarzinom des Pankreas
PG	Pankreatogastrostomie
PJ	Pankreatikojejunostomie
PDK	Periduralkatheter
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie in Kombination mit Computertomografie
POPF	Postoperative Pankreasfistel
PPPD	Pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie
Rd.	Rund
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Engl. standard deviation, dt. Standardabweichung
SIR	Standardisiertes Inzidenzrisiko
Sup.	Superior
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen

Tr.	Truncus
U.a.	Unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
VHF	Vorhofflimmern
Vs.	Versus
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

1. Zusammenfassung/ Summary

Aufgrund demographischer Veränderungen wird Hochaltrigkeit zu einem Massenphänomen in unserer Bevölkerung werden und damit die Inzidenz altersbedingter chronischer und onkologischer Erkrankungen steigen. Das duktales Adenokarzinom des Pankreas, ebenfalls eine Erkrankung des hohen Alters, hat unter allen Krebserkrankungen mit die schlechteste Prognose. Die Operation mit dem Ziel der R0-Resektion stellt die einzige kurative Therapie mit der Option auf Langzeitüberleben dar.

Anliegen dieser Arbeit war die Analyse des chirurgischen und onkologischen Outcomes nach einer Pankreaskopfresektion aufgrund eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas in Abhängigkeit des Patientenalters.

Eingang in die Analyse fanden alle Patienten, bei denen im Zeitraum 09/2001 bis 04/2015 eine Pankreatoduodenektomie bei duktalem Pankreaskopfkarzinom an der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt wurde. Das Patientengut umfasste insgesamt 308 Patienten, 140 Männer und 168 Frauen. Diese wurden in Abhängigkeit ihres Alters zunächst in 2 Gruppen (< 75 Jahre und ≥ 75 Jahre) eingeteilt. Statistisch auffällige Merkmale zwischen diesen beiden Altersgruppen wurden anschließend weiter analysiert nach Einteilung der Patienten in vier verschiedene Altersgruppen. Wir verglichen vorbestehende Begleiterkrankungen, Vormedikation, operative Charakteristika, histopathologische Merkmale, postoperative Komplikationen, die Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus sowie Überlebensergebnisse.

Ältere Patienten wiesen signifikant häufiger assoziierte Begleiterkrankungen auf (Koronare Herzerkrankung $p=0,058$, arterieller Hypertonus $p<0,001$, Arrhythmie $p=0,006$, Diabetes mellitus $p=0,032$, Niereninsuffizienz $p=0,007$, chronische Pankreatitis $p=0,009$). Zudem konnten in der Gruppe der jüngeren Patienten Risikofaktoren für die Entstehung maligner Pathologien wie das duktales Adenokarzinom des Pankreas häufiger nachgewiesen werden (Nikotin $p=0,010$, Alkohol $p=0,037$). Im Vergleich zu den < 75 -jährigen Patienten erhielten ältere öfter blutverdünnende Präparate (Thrombozytenaggregationshemmer $p=0,016$, Antikoagulantien $p=0,049$).

Operative Charakteristika wie das Ausmaß der Resektion (mit oder ohne Erhalt des Pylorus), Art der Pankreasanastomose, intraoperativer Blutverlust und intraoperative Transfusionsrate waren vergleichbar. Auch die Ergebnisse der histopathologischen Aufarbeitung der Resektate waren hinsichtlich Primärtumorgröße, Lymphknotenstatus zwischen den Vergleichsgruppen vergleichbar. Demgegenüber wiesen ältere Patienten postoperativ signifikant häufiger internistische, insbesondere kardiopulmonale Komplikationen auf (kardial $p=0,018$, pulmonal $p=0,014$, Pleuraerguss $p=0,005$, Sepsis $p=0,003$). Im Gegensatz dazu war das Auftreten chirurgischer Komplikationen postoperativ zwischen den Altersgruppen vergleichbar.

Bei älteren Patienten zeigte sich ein signifikant verlängerter medianer Krankenhausaufenthalt

($p=0,003$). Die intrahospitale Mortalität betrug in der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen mehr als das Zweifache der Krankenhaussterblichkeit jüngerer Patienten (16% versus 7%, $p=0,018$), jedoch unterschied sich das Langzeitüberleben zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,188$). Eine Chemotherapie erhielt prozentual nur etwa die Hälfte der ≥ 75 -Jährigen (< 75 Jahre 68,50% versus ≥ 75 Jahre 35,71%, $p<0,001$). Von einer onkologischen Nachbehandlung profitierten hinsichtlich des Langzeitüberlebens vor allem ganz junge Patienten (≤ 59 Jahre, $p=0,021$), während ≥ 80 -Jährige statistisch nicht von einer postoperativen Chemotherapie zu profitieren schienen.

Wir konnten somit zeigen, dass das chronologische Alter nicht per se mit einer höheren, chirurgischen Komplikationsrate nach Pankreatoduodenektomie bei duktalem Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse einhergeht. Vielmehr zeigte sich, dass die chirurgischen Ergebnisse nach Eingriffen am Pankreas bei Älteren prinzipiell vergleichbar sind mit denen jüngerer Patienten. Im Gegensatz dazu scheint vor allem das internistische Komorbiditätsprofil das peri- und postoperative Outcome zu bestimmen. Damit sind weniger chirurgische, sondern vor allem internistische Komplikationen prognostisch relevant.

Als Konsequenz unserer Analysen empfehlen wir, den Entschluss für oder wider eine Operation beim älteren und alten Patienten nicht allein auf das chronologische Alter zu gründen. Vielmehr bedarf es im Rahmen der Therapieplanung einer gründlichen Risikostratifizierung unter Berücksichtigung von Art und Schwere von Vorerkrankungen oder Funktionseinschränkungen und anderweitiger Operationsrisiken. Dies setzt präoperativ eine fachübergreifende Betrachtung und Beurteilung eines jeden Patienten voraus, standardisiert durch die Einführung interdisziplinärer Tumorkonferenzen als elementarer Bestandteil zertifizierter Behandlungszentren.

Summary

As a consequence of the demographic change, old age people will become a mass phenomenon in our population. Therefore, it can be assumed that the incidence of chronic and oncological diseases that are related to age will further rise. Pancreatic ductal adenocarcinoma, which represents a characteristic disease in the elderly, has one of the worst prognoses among all types of cancers. Surgery, especially the R0 resection, is the only curative treatment which could increase the probability of a long-term survival.

The aim of this study was to analyze the surgical and oncological outcome of pancreatic ductal adenocarcinoma post pancreatoduodenectomy depending on patients' age.

The analysis included all patients who underwent pancreatoduodenectomy because of pancreatic ductal adenocarcinoma at the Department of General Surgery, Visceral-, Vascular- and Pediatric Surgery at Saarland University Medical Centre from 09/2001 to 04/2015. The study had a sample of 308 patients, 140 were men and 168 women. Depending on patients' age at the time of surgery, they were divided into 2 groups (< 75 years and ≥ 75 years). Parameters that showed statistically significant differences

between these two groups were further analyzed after dividing the whole collective into 4 subgroups: ≤ 59 years of age, 60-69 years, 70-79 years and ≥ 80 years. Medical histories, medication, surgical and histopathological parameters, postoperative complications, the length of stay on intensive care unit and in the hospital, as well as the long-term survival, were compared between the groups.

The results of the sample show that older patients had significantly more concomitant diseases (coronary heart disease $p=0.058$, arterial hypertension $p<0.001$, arrhythmias $p=0.006$, diabetes mellitus $p=0.032$, renal failure $p=0.007$, chronic pancreatitis $p=0.009$). In contrast, risk factors for malignancies such as the ductal pancreatic adenocarcinoma could be detected more frequently in younger patients (nicotine abuse $p=0.010$, alcohol abuse $p=0.037$). In comparison to the patients < 75 years, the elderly received more frequently platelets adhesion inhibitors ($p=0.016$) and anticoagulants ($p=0.049$).

No statistically significant differences between the 2 groups could be found with regard to surgical parameters such as the type of surgery (whipple procedure or pylorus preserving whipple procedure), the type of pancreatic anastomosis, the intraoperative blood loss and intraoperative transfusion rate. Furthermore, the histopathological results showed no statistically significant differences regarding tumor size (pT-stage) and lymph node status (pN-stage).

During the postoperative path, the older patients showed significantly more internistic complications, especially cardiopulmonary and septic ones (cardiac complications $p=0.018$, pulmonary complications $p=0.014$, pleural effusion $p=0.005$, sepsis $p=0.003$). In contrast, the incidence of surgical complications was comparable between the groups.

The older patients had a significantly longer median hospital stay compared to the younger group ($p=0.003$). The intrahospital mortality rate in the group of patients ≥ 75 years was more than twice as high as the one of the younger patients (16% versus 7%, $p=0.018$), but patients' long-term survival did not differ significantly between the groups ($p=0.188$). Only about one half of the patients ≥ 75 years received a postoperative chemotherapy (< 75 years 68.50% versus ≥ 75 years 35.71%, $p<0.001$). With regard to long-term survival, especially the young patients (≤ 59 years) might benefit most from the postoperative chemotherapy ($p=0.021$), while the patients ≥ 80 years seemed not to benefit from the additive treatment.

The results of the present analysis suggest that chronological age per se is not associated with a higher rate of surgical complications following pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. In fact, the older patients' postoperative surgical outcome and long-term survival were similar to those of the younger ones. In contrast, patients' postoperative course was more likely determined by their medical histories and the internal complications than postoperative surgical ones.

As consequence of the present analysis we recommend not to decide in favour or against surgery in older patients taken only into account their chronological age. Instead, this decision should be taken after thorough risk stratification considering the type and severity of preexisting and concomitant diseases or functional limitations and other risk factors for surgery. This requires preoperatively an interdisciplinary

evaluation and discussion of each patient, what has been standardized by the implementation of interdisciplinary tumor boards as an elementary component of certified treatment centers for oncological diseases.

2. Einleitung und Fragestellung

2.1 Epidemiologie

In Deutschland ist das Pankreaskarzinom (PC) nach dem Kolon- und Magenkarzinom der dritthäufigste Tumor des Gastrointestinaltraktes (1), an welchem im Jahre 2014 rund 17.100 Menschen erkrankten. Die Geschlechter waren hierbei bezüglich der Inzidenz in etwa gleich häufig betroffen (Neuerkrankungen: 8550 Männer 8580 Frauen). Dabei betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das mittlere Erkrankungsalter der männlichen Patienten 72 Jahre, das der weiblichen Patienten 75 Jahre. Dieses lag damit 2 Jahre (Männer) bzw. 6 Jahre (Frauen) über dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt (2; 3). Extrem selten finden sich dagegen diese Tumoren vor dem 40. Lebensjahr (4).

Aufgrund der ungünstigen Prognose - ursächlich dafür sind u. a. die durch fehlende oder unspezifische Symptomatik bedingte späte Diagnosestellung, die frühe sowie aggressive Metastasierung und die daraus folgend geringe kurative Resektionsrate - verstarben auch fast ebenso viele Personen an diesem Tumor wie neu erkrankten (Sterbefälle: 8231 Männer und 8384 Frauen). Damit liegt die Inzidenz des PC sehr nahe der jährlichen Mortalitätsrate.

Gravierend zeigt sich auch die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland: Sie liegt bei 9-10%. Damit weist das PC die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen auf. Ein Langzeitüberleben ist somit die Ausnahme (2).

In der Literatur wird das mediane Sterbealter der männlichen Patienten mit 73 Jahren und der weiblichen mit 77 Jahren angegeben. Bei den Frauen sind hinsichtlich der Sterberate derzeit nur geringe Unterschiede zwischen den Bundesländern dokumentiert. Bei den Männern hingegen ist sie in den neuen Bundesländern etwas höher als in Westdeutschland (2; 3) .

Weltweit tritt Bauchspeicheldrüsenkrebs häufiger in den wirtschaftlich weiter entwickelten Regionen auf - sowohl die Inzidenz als auch die Sterblichkeit liegen in Europa und Nordamerika deutlich höher als in Asien oder Afrika (2).

In absoluten Zahlen erkrankten heute in Deutschland etwa zwei- bis dreimal so viele Menschen an einem PC wie noch vor 40 Jahren. Damit ist sowohl die Neuerkrankungs-, als auch die Sterberate durch Bauchspeicheldrüsenkrebs in Deutschland seit 1970 kontinuierlich angestiegen. Seit Ende der 90er Jahre sind in den westlichen Industrienationen die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten vor allem bei den Frauen leicht gestiegen: Eine der verantwortlichen Ursachen dürfte der seit Beginn dieses Jahrhunderts in Deutschland gestiegene Nikotinabusus sein (2).

Eine weitere Ursache für die in den vergangenen Jahren zunehmende Inzidenz ist die Veränderung der Demographie: Bis 2020 ist mit einer Alterszunahme der Bevölkerung sowie einem weiteren Anstieg der Erkrankungs- und Sterbefälle zu rechnen (3). Während 1950 noch jeder 100. Einwohner ≥ 80 Jahre

war, sind heute bereits 6% der Bevölkerung hochaltrig. Dieser Anteil soll sich bis 2060 sogar verdoppeln, sodass Hochaltrigkeit zu einem Massenphänomen in unserer Bevölkerung werden wird (5).

Entwicklung der Bevölkerungszahl und des Anteils älterer und hochaltriger Menschen, 1953 bis 2050

	Kalenderjahr (jeweils 1. Januar)					Zu-/Abnahme	
Alter (in Jahren)	1953	1971	2000	2020	2050	1953-2000	2000-2050 ¹
Bevölkerungszahl:							
Insgesamt	70.163.972	78.069.471	82.163.475	80.339.100	70.381.400	+ 17,1 %	- 14,3 %
60 und älter	10.618.429	15.567.540	18.881.148	22.886.300	25.199.500	+ 77,8 %	+ 33,5 %
80 und älter	783.540	1.536.469	2.934.837	5.068.300	7.922.200	+ 274,6 %	+ 169,9 %
90 und älter	30.679	105.347	497.343	771.200	1.482.600	+ 1521,1 %	+ 198,1 %
Bevölkerungsanteil:							
60 und älter	15,1 %	19,9 %	23,0 %	28,5 %	35,8 %	+ 7,8 %-Pkte.	+ 12,8 %-Pkte.
80 und älter	1,1 %	2,0 %	3,6 %	6,3 %	11,3 %	+ 2,5 %-Pkte.	+ 7,7 %-Pkte.
90 und älter	0,1 %	0,1 %	0,6 %	1,0 %	2,1 %	+ 0,5 %-Pkte.	+ 1,5 %-Pkte.
Altenquotient ²	27,8	39,8	41,3	52,8	74,7		

¹ Die Angaben für die Jahre 2020 und 2050 sind Schätzwerte auf der Grundlage der 9. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 2)

² Altersquotient: Bevölkerung im Alter von 60 und mehr Jahren je 100 20- bis 59-Jährige.

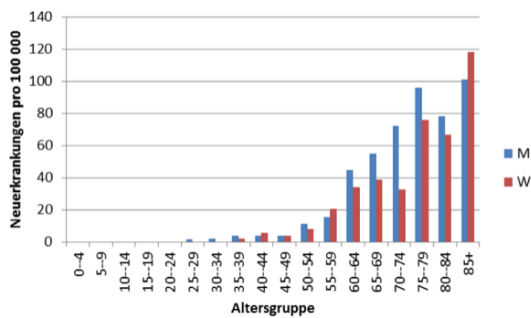
Quelle: GeroStat - Deutsches Zentrum für Altersfragen, Berlin; Statistisches Bundesamt 2000a; eigene Berechnungen

Abb. 1 Entwicklung der Bevölkerungszahl und des Anteils älterer und hochaltriger Menschen (1953-2050), modifiziert nach GeroStat

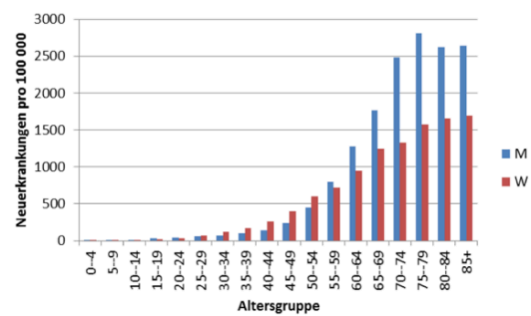
2.2 Alter(n) und Krankheit

Es wird unterschieden zwischen ‚Alter‘ und ‚altern‘: Während ‚altern‘ individuelle Veränderungsprozesse über die Lebensspanne bezeichnet, versteht man unter ‚Alter‘ jenen Lebensabschnitt, der das Resultat des Altwerdens ist und einen Abschnitt im Lebenslauf darstellt. Unterschieden wird zwischen biologisch-physiologischen, psychologischen und soziologischen Dimensionen des Alters bzw. des Alterns (6).

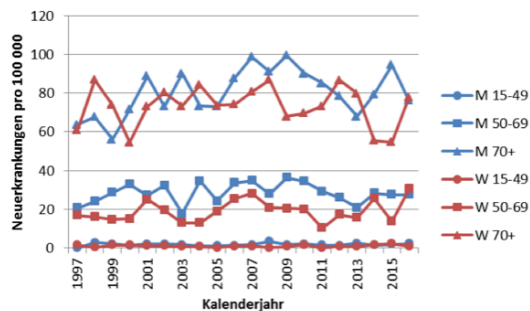
Biologisch gesehen, beginnt das Altern mit der Geburt und ist ein lebenslanger Prozess, der durch zunehmende Einschränkung und Verlust gekennzeichnet ist. Durch irreversible zellbiologisch und genetisch bedingte Veränderungen im menschlichen Körper nimmt die Anpassungsfähigkeit des Organismus an innere wie auch äußere Bedingungen und Anforderungen ab. Im Alter zeigt sich dies bspw. durch eine Abnahme der Muskelmasse, eine Erhöhung der Vulnerabilität (Anfälligkeit, Verletzlichkeit), aber auch durch eine erhebliche Inzidenz onkologischer Erkrankungen (6; 7). Dies soll anhand der Diagramm-Übersichten zur altersspezifischen Inzidenzrate von Krebserkrankungen im Allgemeinen und zum PC im Speziellen im Saarland verdeutlicht werde (Abb. 2).



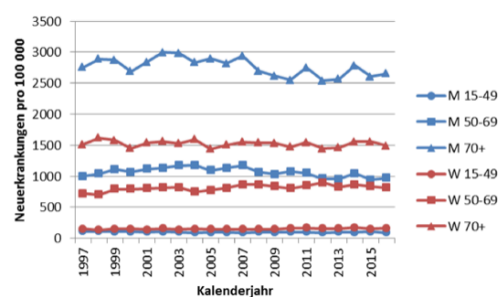
Altersspezifische Inzidenzraten für das Pankreaskarzinom 2015/2016



Altersspezifische Inzidenzraten für Krebs gesamt 2015/2016



Altersspezifische Inzidenzraten für das Pankreaskarzinom 1997-2016



Altersspezifische Inzidenzraten für Krebs gesamt 1997-2016

Abb. 2: Inzidenz onkologischer Erkrankungen gesamt und des PC in Abhängigkeit vom Lebensalter im Saarland (8)

Staatliche Vorschriften mit konkretem Altersbezug bestimmen durch Mündigkeits- und Ruhestandsregelungen den Lebenslauf und teilen diesen grob in drei Lebensabschnitte - Kindheit und Jugend, Erwachsenenalter (Erwerbstätigkeit) und Alter (Ruhephase). Der Beginn dieser Ruhephase ist in der Bundesrepublik Deutschland durch das Renteneintrittsalter (65 bzw. ab 2029: 67 Jahre) festgelegt.

Gemäß der chronologischen Altersdefinition der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) wird der Lebensabschnitt Alter wie folgt eingeteilt:

- ältere Menschen: 65-74 Jahre
- alte Menschen: 75-89 Jahre, sowie
- höchstaltre Menschen: >90 Jahre.

Gesundheit im Alter ist individuell und gesellschaftlich von großer Bedeutung. Die WHO betonte in der Ottawa-Deklaration (1986) die Wichtigkeit von Selbstständigkeit, Selbstverantwortlichkeit, persönlicher Sinnerfüllung und aktiver Lebensgestaltung für ein gesundes Älterwerden (6).

Obwohl man heute weiß, dass die Wahrscheinlichkeit für Multimorbidität im Alter steigt (9), besteht weiterhin das Problem in der Unterscheidung zwischen altersbezogenen Veränderungen und pathologischen Prozessen. Hier stellt sich die Frage, ob der Gesundheitszustand im Alter durch

Krankheitsprozesse entsteht oder die sich mit dem Älterwerden verschlechternde Gesundheit eine Folge von Altersprozessen darstellt. Die Beantwortung dieser Frage berührt auch die Legitimation von Interventionen.

Die Schwierigkeit in der Unterscheidung zwischen Alter und Krankheit ist gegeben durch einen altersabhängigen Anstieg von Erkrankungen. Dieser wiederum entsteht auf der einen Seite durch altersphysiologische Veränderungen von Organen und Organsystemen, zum anderen durch eine lange Latenzzeit, insbesondere onkologischer Erkrankungen, die dazu führt, dass diese Krankheiten erst im mittleren und höheren Alter diagnostiziert werden. Hierzu kann auch das PC gezählt werden.

Ein weiterer Gesichtspunkt für den altersabhängigen Anstieg von Erkrankungen ist die häufig jahre- oder jahrzehntelange Exposition gegenüber verschiedenen Umwelt- und Risikofaktoren (s. 2.3 Ätiologie), die zu einer progredienten Schädigung von Organen, wie in unserem Fall der Bauchspeicheldrüse, führen können. Mögliche Folgen sind eine chronische Erkrankung mit dauerhafter Funktionseinschränkung bis hin zum -verlust im Rahmen einer chronischen Pankreatitis, die wiederum Vorläuferformen eines PCs sein kann.

Ermittelt wurde, dass in der medizinischen Versorgung Erkrankungen und Risikofaktoren bei Älteren häufiger übersehen werden. Es zeigt sich zum Einen, dass Erkrankungen, die im mittleren Lebensalter typische Beschwerden hervorrufen, im Alter oft atypisch verlaufen. Zum Anderen werden sowohl körperliche als auch psychische Beschwerden als selbstverständliche Begleiterscheinungen des Alterns angesehen (10).

Dies birgt zweierlei Gefahren: zum einen könnten behandlungsbedürftige Erkrankungen nicht oder erst spät erkannt werden und zum anderen könnte eine (medikamentöse) Dauerversorgung mit Symptomfokussierung gegenüber therapeutisch-intervenierenden Maßnahmen bevorzugt werden (11).

2.3 Ätiologie

Obwohl es zahlreiche Studien gibt, bleibt die Ursache für die Erkrankung an Bauchspeicheldrüsenkrebs oftmals unbekannt. Das Risiko an einem PC zu erkranken, wird jedoch durch genetische Prädisposition und familiäre Belastung erhöht. Hierzu zählen Familien mit mindestens zwei Verwandten 1. Grades, die an einem PC (Familiäres Pankreaskarzinom, FPC), an einem FAMMM- (Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Syndrom) sowie an einem FAMMMPC-Syndrom (Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom) mit Keimbahnmutationen im CDKN2A-Gen (Synonyme: p16ink4a, MTS1) erkrankt sind.

Ebenso mit einem erhöhten Risiko verbunden, sind das Peutz-Jeghers-Syndrom mit Keimbahnmutationen im STK11-Gen, die hereditäre Pankreatitis mit Keimbahnmutationen im PRSS1- oder SPINK1-Gen sowie auch das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom mit Keimbahnmutationen im BRCA1-, BRCA2- oder PALB2-Gen.

Ähnliches gilt auch bei Tumordispositionssyndromen wie der familiären adenomatösen Polyposis

(FAP), dem hereditären nicht-polypösen Kolonkarzinom (HNPCC) mit Keimbahnmutationen im APC-Gen bzw. in Mismatchrepair-Genen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2), oder der Ataxia Teleangiektasia mit Keimbahnmutationen im ATM-Gen ein erhöhtes PC-Risiko als gesichert. Dieses wird jedoch deutlich niedriger eingestuft als bei den vorangestellten Syndromen (12; 13).

Neben der genetischen Prädisposition und der familiären Belastung gelten der demografische Wandel und die damit verbundene gestiegene Lebenserwartung, aber auch ein ungesunder Lebensstil als gesicherte Risikofaktoren: Zu letzterem Gesichtspunkt werden übermäßiger Verzehr von geräucherten und gegrillten Speisen, Adipositas und langjähriger Diabetes mellitus im Rahmen des Metabolischen Syndroms gezählt. Ebenfalls als gesichert gelten die Erkrankung an einer chronischen Pankreatitis, der Nikotinabusus sowie ein erhöhter Alkoholkonsum (14).

Untersuchungen zufolge können etwa 20% aller auftretenden dukalen Adenokarzinome des Pankreas (PDAC) auf den Konsum von Tabakprodukten zurückgeführt werden. Damit kann Tabakkonsum das Erkrankungsrisiko nicht nur um 75% erhöhen, es konnte sogar eine direkte Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt werden: Pro je Tag gerauchter Zigarette gilt ein Risikoanstieg von 2%, ein Packungsjahr bedeutet eine Risikozunahme von 1% (15).

Auch eine berufliche Exposition gegenüber Pestiziden, Herbiziden, Fungiziden, chlorierten Kohlenwasserstoffen, Chrom und Chromverbindungen sowie Kraftstoffdämpfen könnte möglicherweise das PC-Risiko erhöhen (14). Eine leitlinienbeachtenswerte Evidenz hierzu gibt es jedoch noch nicht.

2.4 Diagnostik

Es besteht allgemeiner Konsens, dass die chirurgische Resektion von insbesondere malignen Pankreastumoren als einzig potenziell kuratives Therapiekonzept gilt (16). Da es sich hierbei jedoch um einen Eingriff mit erhöhtem Risiko handelt, müssen als Hauptziele der Diagnostik die Beurteilung des Malignitätsrisikos sowie die Resektabilität definiert werden. Nur mittels einer umfassenden Diagnostik kann das präoperative Staging umfassende und verlässliche Informationen über das Ausmaß der Erkrankung liefern.

Elementarer Bestandteil der Diagnostik sind die Anamneseerhebung sowie eine ausführliche körperliche Untersuchung zur Erfassung tumorbedingter Symptome, aber insbesondere auch von Vorerkrankungen, die das individuelle Operationsrisiko erheblich beeinflussen können.

Patienten mit neu aufgetretenen Oberbauchschmerzen, die lokalisiert oder gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen und nachts wahrnehmbar sind, sollten der PC-Diagnostik zugeführt werden. Dies gilt ebenso für einen neu aufgetretenen Ikterus oder eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie (Patienten >50 Jahre mit erstmaliger, idiopathischer Pankreatitis) (14).

Ebenso sollte bei einem neu diagnostizierten Diabetes mellitus (D.m.) Bauchspeicheldrüsenkrebs als Ursache in Betracht gezogen werden, da zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose 80% der Patienten eine

gestörte Glukosetoleranz im Sinne eines Prädiabetes oder bereits einen manifesten D.m. zeigen (17; 18; 19). Außerdem ist das Risiko, ein PC zu erleiden, bis zu 3 Jahre nach Erstdiagnose des D.m. bis zu 8-fach erhöht (20). Somit definiert ein neu aufgetretener Diabetes eine Hochrisikogruppe für Pankreaskarzinome.

Ein zu diesem Punkt entworfenes Risikovorhersagemodell, in welches Alter, BMI sowie dessen Veränderungen, Rauchen, Verwendung von Protonenpumpenhemmern und/oder Antidiabetika sowie die Spiegel von HbA1c, Cholesterin, Hämoglobin, Kreatinin und alkalischer Phosphatase einfließen, konnte zeigen, dass nur 6,19% der gesamten Population mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus einer weiterführenden Diagnostik unterzogen werden müssten, um die Hälfte aller Fälle von Diabetes mellitus, die auf ein Pankreaskarzinom zurückzuführen sind, detektieren zu können (21; 18). In dessen Anlehnung sprechen Pannala et al. (22) die Empfehlung an die niedergelassenen Kollegen aus, bei einer stetigen Zunahme des Nüchternblutzuckers sowie gleichzeitig stetiger Abnahme des BMI an die Möglichkeit eines PC zu denken.

Dem gegenüber sieht die AWMF-Leitlinie (14) bei einem neu aufgetretenen oder bestehenden D.m. Typ II bei fehlenden weiteren Symptomen im Sinne eines PC kein Zusatznutzen für diagnostische Untersuchungen hinsichtlich dieser malignen Erkrankung.

Ferner wird ein umfassendes Laborprofil mit Werten der Lipase, Amylase, alkalischen Phosphatase, Gamma-GT (Gamma-Glutamyltranspeptidase), Bilirubin und der Transaminasen erstellt. Infolge einer Begleitpankreatitis können sich auch erhöhte Lipase- und Amylase- Werte im Serum zeigen.

Mittel der ersten Wahl apparativer Diagnostik ist die Oberbauchsonografie. Da hier die Sensitivität jedoch in einem Bereich von 50-94% schwankt (23), wird ergänzend bei oben beschriebener Schmerzsymptomatik und zusätzlichen Beschwerden (wie Inappetenz, Gewichtsverlust oder Schwäche) weiterführend eine Multidetektor-CT (MD-CT oder MSCT) empfohlen (14). Diese wird in der Regel aufgrund von Zeitersparnis, Kostenreduktion und einem erhöhten Patientencomfort einer MRT vorgezogen. Das Abdomen-CT weist eine Sensitivität von 86-97% im Nachweis von Pankreastumoren auf. Gangi et al. (24) konnten im Rahmen von CT-Analysen zeigen, dass bereits bis zu 18 Monate vor einer histologischen Sicherung des Tumors verdächtige Auffälligkeiten erkennbar sind (fokal verminderte Kontrastmittelaufnahme, Abbruch und/oder Dilatation des Pankreasgangs sowie Atrophie des Pankreasparenchyms distal des Gangverschlusses) (24). Des Weiteren ermöglicht die Angiografie-Computertomografie im Rahmen des Stagings durch die intravenöse Gabe von Kontrastmittel die Untersuchung des Kontrastmittel-Verhalten des Tumors sowie auch seine Lagebeziehung zu den umgebenden großen Gefäßen (Aorta, A. und V. mesenterica sup. Tr. coeliacus, A. hepatica communis, V. portae).

Die größte Trefferquote erzielt die MRT mit MRCP und MR-Angiografie: Hiermit lassen sich sehr detailliert der Tumor im Pankreas, Gangveränderungen (Pankreasgangabbruch, prästenotische Gangdilatation, Choledochusstenose) und Gefäßabbrüche nachweisen (25). Sie gilt aktuell als das beste

bildgebende Verfahren in der Differenzierung unklarer Pankreasläsionen (26). Die Kernspintomografie ist jedoch zeitaufwendiger und bei Klaustrophobie, Metallimplantaten und Herzschrittmachern eingeschränkt anwendbar, allerdings wegen der fehlenden Strahlenbelastung besonders in der Verlaufskontrolle und Nachsorge bevorzugt (27).

In Ergänzung zur Schnittbildgebung kann die Endosonografie (endoskopischer Ultraschall, EUS) mit oder ohne Kontrastmittel erfolgen. Diese kann in Verbindung mit einer Feinnadelpunktion oder -aspiration durchgeführt werden. Mit diesem Verfahren können Tumoren mit einem Durchmesser von < 1 cm nachgewiesen, sowie Gewebe oder Zystenflüssigkeit für die zytologische und laborchemische Untersuchung gewonnen werden. Komplikationen können durch eine Tumoraussaat entlang des Stichkanals, das Auslösen einer Pankreatitis oder Blutungen bedingt sein, wobei die Komplikationsrate bei der EUS-FNP mit 0,5–3%, die der EUS-FNA mit 0,2% angegeben wird (26; 28; 29; 30; 31; 32; 33). Zwar handelt es sich bei der Endosonografie um eine risikoarme Methode im Rahmen der Diagnostik und eine der sichersten Methoden zur Materialgewinnung (34), jedoch spielen die EUS-FNA/FNP bei niedriger diagnostischer Genauigkeit eine untergeordnete Rolle.

Eine weitere Ergänzung zur Schnittbildgebung stellt die endoskopisch(e) retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) dar. Hierbei handelt es sich um eine aufwendigere Methode zur röntgenologischen Darstellung der Gallenwege, Gallenblase sowie des Ausführungsganges des Pankreas mittels Endoskop. Durch das über das Endoskop eingebrachte Kontrastmittel kann ein Verschluss oder eine hochgradige Einengung durch ein PC unter Röntgendurchleuchtung nachgewiesen werden. Vorteile dieses invasiven Eingriffs sind die gleichzeitige Intervention im Sinne einer Galleableitung (interne Gallenwegsdrainage durch Einlage einer Endoprothese) oder Steinentfernung sowie die Möglichkeit der Gewebeprobeentnahme (Biopsie) (35).

Als wegweisender Befund und nahezu beweisend für ein Pankreaskopfkarzinom gilt das „Double-Duct-Sign“ in der Sonographie, ERCP oder MRCP: Tumoren des Caput können bei zunehmender Größe sowohl den Ductus pancreaticus als auch den Ductus choledochus verschließen. Infolge des gestörten Sekretabflusses kommt es zu einer Dilatation der beiden Gänge („Double-Duct-Sign“ (von engl. duct = "Rohr", „Gang“) (36).

Bei Bedarf können auch zusätzliche Untersuchungen wie die PET oder die PET-CT (Positronen-Emissions-Tomografie mit ¹⁸FDG) durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere bei fraglichen Untersuchungsergebnissen in der CT, MRT oder der EUS (Endoskopische Ultraschalluntersuchung), aber auch für den Nachweis von Fernmetastasen und Rezidivtumoren (23; 37).

Abschließend sollte betont werden, dass bei primär resektablem, malignitätssuspektem Tumor im Pankreas keine Indikation zur präoperativen diagnostischen Punktion des Tumors besteht, da diese möglicherweise mit einer unnötigen Tumorzell dissemination einhergehen oder einen Aufschub der Operation durch die weitere diagnostische Maßnahme, ggf. auch eine Komplikation dieser, zur Folge haben könnte. Zum anderen rechtfertigt auch ein negatives Biopsieergebnis (endosonografisch,

perkutan Ultraschall-kontrolliert oder CT-gesteuert) beim begründeten Verdacht auf Malignität nicht von einer Operation abzusehen, Resektabilität vorausgesetzt.

Im Gegensatz dazu sollte jedoch bei nicht resektablen Befunden bzw. nicht operablen Patienten vor geplanter palliativer Chemotherapie eine histologische oder zytologische Sicherung des Tumors angestrebt werden, um dem Patienten eine evidenzbasierte Therapie anbieten zu können.

Im Rahmen der Verlaufskontrolle zur postoperativen Rezidivfreiheit werden die Tumormarker Carbohydrat-Antigen 19–9 (CA 19-9) und Carcinoembryonale Antigen (CEA) regelmäßig bestimmt (38). Es ist jedoch anzumerken, dass lediglich CA19-9 der bislang einzig klinisch etablierte Parameter für die Beurteilung von Prognose und Ansprechen auf die Chemotherapie ist und als Rezidivindikator nach Tumorresektion fungiert (14). Hingegen ist der Tumormarker CEA wesentlich unspezifischer und weist, im Vergleich zu CA19-9, eine signifikant schlechtere diagnostische Wertigkeit bei Pankreasraumforderungen auf (Sensitivität 45%, Spezifität 75%). Zudem erlaubt Höhe des CA19–9-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch eine Abschätzung der Gesamtprognose der Erkrankung. Ein CA 19–9-Spiegel > 100 U/ml spricht für ein fortgeschrittenes Tumorstadium (39).

Hinsichtlich genetischer Syndrome sollte bei Patienten und ihren Angehörigen eine molekulargenetische Beratung entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer erfolgen (14).

2.5 Pathologie

Benigne wie maligne Tumoren können sowohl vom exokrinen als auch vom endokrinen Anteil der Bauchspeicheldrüse ausgehen.

Zu den häufigsten benignen Tumoren werden das Pankreaszystadenom und das Pankreasadenom gezählt, wobei beide Formen sehr selten auftreten.

Bei den malignen Tumoren handelt sich in der Mehrzahl um vom Gangepithel ausgehende verschiedenartig differenzierte Adenokarzinome (1), die am häufigsten im Pankreaskopf lokalisiert sind (70% der Fälle), seltener im Korpus- oder im Schwanzbereich (10-15%) (38; 40). Ausgangspunkt ist in über 90% der Fälle das Epithel der kleinen Pankreasgänge (duktales Adenokarzinom des Pankreas, PDAC) (25), in 10% das Azinusepithel (azinäres Karzinom). Die malignen epithelialen Tumoren des exokrinen Pankreas werden nach der WHO-Klassifikation von 2019 definiert (5. Auflage, Abb. 3) (41; 42).

Selten dagegen kommen das Plattenepithel-, das Zystadeno-, sowie die Azinuszellkarzinome (1-2% aller Pankreasneoplasien) vor. Ebenso selten treten Karzinome auf, die sich von intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) oder muzinös-zystischen Neoplasien (MCN) des Pankreas ableiten sowie neuroendokrine Tumoren (1-2%: Insulinom, Gastrinom, VIPom, Glukagenom). Des Weiteren können Mischformen der zuvor genannten Typen auftreten.

Als wichtigste Differentialdiagnose der neuroendokrinen Tumore (NET) gilt die solid-pseudopapilläre Neoplasie (SPN) (43): eine ebenfalls seltene, niedrig-maligne Neoplasie des Pankreas, die überwiegend bei jungen Frauen vorzufinden, jedoch nicht als Vorläufer des PDAC zu sehen ist (40).

Papillen-(Ampullen)Karzinome werden als eigenständige Tumorgruppe mit insgesamt besserer Prognose abgegrenzt.

Histologischer Subtyp
Duktales Adenokarzinom
- Invasiver Mikropapillärer Subtyp
- Adenosquamöses Karzinom
- Kolloides Karzinom
- Hepatoides Karzinom
- Medulläres Karzinom
- Siegelringzelliges Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
IPMN
- IPMN Gastraler Subtyp
- IPMN Intestinaler Subtyp
- IPMN Pankreatobiliärer Subtyp
IOPN
ITPN
MCN
PanNEN
- PanNET
- PanNEC
MiNEN
Azinus-zystische Transformation
- Neuroendokrine Neoplasien
Gemischtes azinäres-duktales Karzinom
Gemischtes azinäres-neuroendokrines-duktales Karzinom
Pankreatoblastom
Seröses Zystadenokarzinom
Solide-pseudopapilläre Neoplasie

Abb. 3: Maligne epitheliale Tumoren des Pankreas nach histologischer WHO- Klassifikation 2019, modifiziert nach Bosman FT et al., Brcic I et al. (41; 42)

Insbesondere das duktales Adenokarzinom ist gekennzeichnet durch seine frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung, wobei die hämatogene Metastasierung vorwiegend Leber, Peritoneum und im Verlauf Lunge, das Skelettsystem, sowie auch die Nebennieren betrifft (41; 44; 38).

Durch fortschreitende Akkumulation genetischer sowie auch epigenetischer Alterationen entsteht ein Entartungsprozess über verschiedene Tumorvorläufer-Läsionen. Die häufigsten Vorläuferläsionen stellen hierbei PanIN und IPMN dar, wobei die Mehrheit der duktales Adenokarzinome aus PanIN-Läsionen entsteht (40; 45). Auf molekulargenetischer Ebene ließ sich feststellen, dass sich in der Mehrzahl der Fälle eine Initiator-Mutation, G12D oder G12V im Exon 2, nachweisen ließ. Ebenso

zeigte sich in bis zu 90% der Fälle eine onkogene KRAS-Mutation sowie in hoher Frequenz Mutationen und Deletionen in den Tumorsuppressor-Genen TP53, CDKN2a und SMAD4. Hierbei sind TP53 und CDKN2a in > 80% der Karzinome verändert, SMAD4 hingegen in 40-50% der Fälle inaktiviert. Daneben gibt es weitere Gen-Alterationen, die in weniger als 5% der Fälle verändert sind. Es wurden bereits 12 Signalwege mit veränderten Genen definiert, die zu den sogenannten hallmarks (engl., Markenzeichen) von einem entwickelten PDAC beitragen (46; 47).

Letzendlich weisen die Tumoren des Pankreas eine genetische Heterogenität im Sinne von zahlreichen Mutationen, Amplifikationen, Genverlusten und Rearrangements auf, sodass dies die Ursache für die ausgeprägte Therapieresistenz dieser Tumorentität sein könnte (40).

2.6 TNM-Klassifikation für das exokrine Pankreaskarzinom

Die Stadieneinteilung des exokrinen PCs erfolgt anhand der TNM-Klassifikation (48). Es handelt sich um eine deskriptive Einteilung sowohl der mikroskopischen als auch makroskopischen Ausdehnung des Primärtumors. Hierbei steht T für Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors), N für Nodus (lat., Nodus lymphaticus, Befall regionärer Lymphknoten) und M für Metastasen (Vorkommen oder Fehlen von Fern-Metastasen). Des Weiteren kann die Infiltration von Lymphgefäßen (L), venösen Gefäßen (V) und eine evtl. vorliegende Perineuralscheideninvasion (Pn) im Umfeld des betroffenen Organs aufgeführt und klassifiziert werden.

Die Stadieneinteilung erfolgt numerisch, wobei eine höhere Zahl einem fortgeschrittenen Verlauf entspricht. Anhand dieser und weiterführender Befunde lassen sich Therapieoptionen und eine evtl. Prognose ableiten. Des Weiteren wird sie zur Tumorüberwachung und -kontrolle genutzt.

Die TNM-Klassifikation wird seit über 50 Jahren von Experten der UICC (Union for International Cancer Control) erarbeitet, weiterentwickelt und veröffentlicht, und gilt seit jeher als international anerkannter Standard des Tumor-Stagings. Sie dient unterstützend bei der Planung und der Durchführung der Therapie, der Bewertung von Behandlungsergebnissen und dem Informationsaustausch zwischen den betreuenden Behandlungszentren. Damit wird eine internationale Versorgungsqualität sichergestellt (49). Gleichmaßen wird sie für wissenschaftliche Zwecke genutzt, um Ergebnisse vergleichen und kritisch beurteilen zu können.

Während des untersuchten Zeitraums von 09/2001-05/2015 besaßen nachfolgend 3 TNM-Klassifikationen für das Pankreaskarzinom Gültigkeit (5., 6. und 7. Auflage), die sich hinsichtlich des T- und N- Stadiums aber nur geringfügig voneinander unterschieden.

Allen Klassifikationen gemeinsam ist die Unterscheidung zwischen T1 und T2 Tumoren bei einem Tumordurchmesser < bzw. > 2 cm. Ebenso einheitlich wurde der T4-Tumor als organüberschreitender Tumor mit Infiltration der großen Arterien definiert.

Der T3-Tumor klassifizierte sich in Auflage 5 und 6 über ein organüberschreitendes Wachstum mit Infiltration umgebender Strukturen, ausgenommen der Arterien, in der 7. Auflage lediglich über einem

Tumordurchmesser > 4 cm unabhängig vom Organbezug.

Im Hinblick auf den Lymphknotenbefall wurde in der 7. Auflage die Einteilung von Befall eines Lymphknotens (pN1a) vs. mehrerer (pT1b) geändert hin zu Befall von 1-3 Lymphknoten (pN1) und mehr als 3 Lymphknoten (pN2).

TNM-Klassifikation 2017 für das duktales Adenokarzinom des Pankreas		
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ	
T1	T1a	Tumor ≤ 0,5 cm in größter Ausdehnung
	T1b	Tumor > 0,5 cm und ≤ 1 cm in größter Ausdehnung
	T1c	Tumor > 1 cm und ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung	
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung	
T4	Tumorfunktion von Turnus coeliacus, A. mesenterica superior u./o. A. hepatica	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen (n = 1-3)	
N2	Regionäre Lymphknotenmetastasen (n ≥ 4)	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

Abb. 4: TNM-Klassifikation für das PC, 7. Auflage modifiziert nach Wittekind C (2017) (48)

2.7 Therapie

Die chirurgische Therapie war lange Zeit umstritten, wies sie doch eine enorme perioperative Mortalität von bis zu 20% auf. Heutzutage liegt sie in High-Volume-Zentren dagegen bereits bei <5% (50; 51; 52).

Nichtsdestotrotz ist, trotz Verbesserungen der Diagnostik und Therapie im Laufe der vergangenen Jahrzehnte die Prognose nach onkologischer Tumoresektion limitiert: Während in den 70er und 80er Jahren nach Tumoresektion eine 5-Jahres-Überlebensrate von 3,6% (53) veröffentlicht wurde, liegt diese in jüngeren Studien bei 5-10%. (54; 2; 55), bei weiterhin bestehendem medianen Gesamtüberleben von unter einem Jahr (56; 57). Letzteres beträgt auch heute noch unter Studienbedingungen nach vollständiger makroskopischer Resektion und adjuvanter Chemotherapie 28,0 Monate (58; 56), in der palliativen Situation ohne onkologische Resektion 8,5 (59; 56) bis 11,1 Monate bei selektierten Patienten mit gutem Performance-Status (60; 56).

Dies unterstreicht, dass die Resektion des Tumors im Gesunden (R0) der wichtigste prognostische

Faktor und die einzige Option auf Kuration ist, die Resektabilität des Primärtumors und die allgemeine Operabilität des Patienten vorausgesetzt (61; 62). Leider befinden sich bei Diagnosestellung aber nur ca. 20% der Patienten in einem Stadium, das die operative Exploration in kurativer Intention erlaubt (s. 2.7.2 Operationsverfahren und ihr Ausmaß - state of the art) (56).

2.7.1. Operabilität und Resektabilität

Die Operabilität wird definiert als „die empirisch fundierte Wahrscheinlichkeit, dass der Kranke den operativen Eingriff übersteht und aus diesem den gewünschten Nutzen zieht“ (63). Hierbei wird zwischen der allgemeinen und der lokalen Operabilität (Resektabilität) unterschieden.

Die allgemeine Operabilität wird anhand kardialer, pulmonaler und operativer Risiken (Risiko der chirurgischen Maßnahme) ermittelt. Daher sind auch vornehmlich kardiopulmonale Komorbiditäten entscheidend für die Ablehnung dieser (14).

Die lokale Resektabilität wird mittels oben beschriebener Diagnostik präoperativ ermittelt (bspw. MD-CT). Beurteilt wird hierbei die Lage des Tumors sowie die Lagebeziehung zu den peripankreatischen Gefäßen (A. mesenterica superior, Truncus coeliacus, A. hepatica, V. porta, sowie V. mesenterica superior). Dabei wird unterschieden, ob das Karzinom diese tangiert, wie weit es das Gefäß umscheidet, seine Wand infiltriert oder aber sogar in dieses einbricht. Je nach Art des Gefäßes (Arterie vs. Vene) und Ausmaß des Tumorkontaktes zu diesem, erfolgt die Klassifizierung des Tumors: resektabel, borderline-resektabel und lokal fortgeschritten, primär nicht resektabel (64).

Grenzwertig (borderline-) respektable Tumore werden durch die NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) als solche definiert, wenn sie folgende Kriterien erfüllen:

- kein Nachweis von Fernmetastasen
- Infiltration der V. mesenterica superior bzw. der Pfortader, entsprechend einem direkten Kontakt des Tumors mit oder ohne Stenosierung des Gefäßlumens in der Bildgebung
- Encasement der V. mesenterica superior bzw. der Pfortader ohne gleichzeitigem Encasement der nahegelegenen Arterien
- Kurzstreckiger venöser Gefäßverschluss durch einen Tumorthrombus oder ein Encasement des Tumors, aber mit geeigneten Gefäßen proximal und distal des Gefäßverschlusses, die eine sichere Resektion und Rekonstruktion erlauben
- Encasement der A. gastroduodenalis bis zur A. hepatica mit entweder kurzstreckigem Encasement oder direktem Kontakt zur A. hepatica, aber ohne Ausdehnung bis zum Truncus coeliacus
- Ummauerung der A. mesenterica superior bis max. 180° der Gefäßzirkumferenz (65).

Bei diesen „borderline“-Tumoren kann zudem ein neoadjuvantes Therapiekonzept mit anschließender Resektion (s. 2.7.3 ‚Multimodales Therapiekonzept, Neoadjuvantes Therapieregime‘) im Rahmen von Studien erwogen werden (14).

Ein lokal fortgeschrittenes, primär nicht resektables Tumorleiden, wie bei diffuser Infiltration der A. mesenterica superior, der A. hepatica, des Truncus coeliacus sowie der Aorta, wird mit einem palliativen Therapiekonzept beantwortet (52; 14). Zudem gilt eine systemische Tumorerkrankung, definiert durch das Vorliegen von Fernmetastasen oder einer Peritonealkarzinose, als Kontraindikation für die chirurgische Resektion.

Sollte erst intraoperativ eine Lebermetastasierung bzw. eine Peritonealkarzinose histologisch gesichert werden, so wird bei bereits Vorliegen einer symptomatischen, tumorbedingten Gallengangsstenose und/oder Magenausgangsstenose ein palliatives, chirurgisches Therapiekonzept angewendet: In gleichem Eingriff wird bei Vorliegen einer Galleabflussstörung eine biliodigestive Anastomose zum Ductus hepaticus communis, bzw. bei einer Magenausgangsstenose eine Gastroenterostomie, angelegt, mit dem Ziel der Galledrainage bzw. Ermöglichung der enteralen Ernährung (52).

2.7.2. Operationsverfahren und ihr Ausmaß - state of the art

Leider befindet sich bei Diagnosestellung nur eine Minderheit von ca. 20% der Patienten mit Erstdiagnose eines PC in einem nicht metastasierten Stadium, welches eine Operation in kurativer Intention erlaubt (56).

Ziel des operativen Eingriffes muss das Erreichen einer R0-Resektion sein, denn nur die komplette (mikroskopische) Tumorfreiheit ermöglicht das Langzeitüberleben. Je nach Tumorlokalisation und lokalem Progress (venöse Infiltration oder Invasion in benachbarte Organe wie Magen, Kolon, Nebenniere) sind erweiterte Resektionen zur en-bloc-Resektion des Tumors erforderlich. Bei Erreichen einer R1-Resektion profitiert der Patient von der Resektion hinsichtlich des Langzeitüberlebens nicht (52).

a) Operationsverfahren nach Kausch-Whipple

Dieses klassische Operationsverfahren wurde erstmals durch W. Kausch (1867-1928) im Jahre 1909 durchgeführt: Zuerst erfolgte die Anlage einer biliodigestiven Anastomose. Erst in einer Folge-Operation nahm er die eigentliche Resektion vor. Der 49-jährige Patient überlebte 9 Monate. In den 30er Jahren griff A. O. Whipple (1885-1963) diese Operationsmethode erneut auf und entwickelte sie zu einem einzeitigen Verfahren weiter (66): die Pankreaskopfresektion in Verbindung mit einer distalen Magenresektion.

Auch heute noch gilt dieser Eingriff bei dem der Pankreaskopf, das Duodenum, der Ductus choledochus, die Gallenblase sowie der distale Magen entfernt werden, als technisch anspruchsvoll und komplikationsträchtig mit Morbiditätsraten von 30-50%. Die Mortalitätsraten liegen dabei mittlerweile unter 5% (67; 68; 69; 70; 71).

Die Whipple-Operation galt lange Zeit als onkologischer Standard beim Pankreaskopfkarzinom. Heute weiß man, dass die zusätzliche Magenresektion bei der Mehrheit der Patienten keinen onkologischen Vorteil bietet. Stattdessen konnte gezeigt werden, dass sie sich im den postoperativen Langzeitverlauf

nachteilig hinsichtlich einer Malnutrition und Maldigestion auswirkt.

Daher wird dieses „klassische“ Operationsverfahren heutzutage nur noch angewandt, wenn der Tumor das postpylorische Duodenum bzw. direkt den Magen infiltriert.

b) Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie (PPPD nach Traverso-Longmire)

Die pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie gilt als Methode der Wahl bei vorliegendem Pankreaskopfkarzinom ohne Infiltration des Magens oder des Pylorus.

Die PPPD wurde 1978 erstmals durch Traverso und Longmire bei einem Patienten mit chronischer Pankreatitis durchgeführt.

Im Rahmen dieses Operationsverfahrens wird eine en-bloc-Resektion des Pankreaskopfes, der Gallenblase, des Ductus choledochus und des Duodenums durchgeführt, wobei, durch die Absetzung des Duodenums ca. 2 cm distal des Pylorus, der Magen in seiner Gesamtheit erhalten bleibt. Das Operationsverfahren ermöglicht eine Anastomose einzusparen, wodurch die Operationszeit verkürzt wird (72; 73).

Onkologisch bedeutet der Erhalt des Pylorus keinen Abstrich in der Radikalität, die, wie oben bereits beschrieben, die oberste Priorität hat (74; 75).

Die onkologische Pankreasresektion gliedert sich im Allgemeinen in folgende Abschnitte: Explorations-, Resektions- und Rekonstruktionsphase: Nach Eröffnen des Abdominalraumes über eine transverse oder mediane Laparotomie beginnt die Explorationsphase zur Klärung der Tumorsektabilität. Hierbei müssen eine Peritonealkarzinose sowie eine Lebermetastasierung ausgeschlossen werden. Nach Durchführung des Kocher'schen Manövers zur Mobilisation des Duodenums und des Pankreaskopfes aus der retroperitonealen Lage, erfolgt die Darstellung der großen Gefäße zur Klärung einer möglichen Infiltration sowie des Ductus choledochus, des Ductus cysticus und der A. cystica im Lig. hepatoduodenale. Im Anschluss erfolgen die Cholezystektomie und die Lymphadenektomie. Bei gegebener Tumorsektabilität erfolgt die Durchtrennung der A. gastrica dextra, der A. gastroepiploica dextra, der A. gastroduodenalis, des postpylorischen Duodenums sowie das Absetzen des Ductus hepaticus communis und des Jejunums distal des Treitz'schen Bandes. Infolge wird das Pankreas auf der portalvenösen Achse unterfahren, durchtrennt und reseziert. Im standardisierten Schnellschnitt wird die Tumorfreiheit des Absetzungsrandes des Gallengangs sowie des Pankreas und gegebenenfalls des Duodenums untersucht und das Ergebnis dem Operateur mitgeteilt. Im Anschluss erfolgt die Rekonstruktionsphase. Hierbei stellt die Pankreas-Dünndarm-Anastomose die weltweit häufigste Rekonstruktionstechnik des Restpankreas dar und erfolgt in der Regel als End-zu-Seit-Anastomose. Hierbei kann das Jejunum orthotop, antekolisch oder transmesokolisch bzw. retrokolisch zum Pankreas und Gallengang geführt werden. Die nachfolgende Anastomose zwischen Pankreas und Dünndarm kann sowohl als Invaginations-Pankreatojejunostomie als auch Duct-to-Mukosa-Pankreatikojejunostomie durchgeführt werden. Während bei der

Invaginations-Pankreatojejunostomie das Pankreas End-zu-End oder End-zu-Seit mit der Mukosa des Jejunums verbunden wird, wird bei der End-zu-Seit-Duct-to-Mukosa-Pankreatikojejunostomie die Mukosa des Jejunums direkt mit dem Pankreasgang anastomosiert (76; 77; 78).

Eine weitere Form der Anastomose stellt jene zwischen dem Restpankreas und der dorsalen Wand des Magens, die sogenannte Pankreatogastrostomie, dar. Sie entspricht einer End-zu-Seit-Anastomose und wird über eine anteriore Gastrotomie angelegt (79). Die Naht erfolgt entweder als Tabaksbeutelnaht oder als Matratzennaht. Vorteile der Pankreatogastrostomie sind sowohl die enge anatomische Beziehung zwischen Magen und Restpankreas als auch die gute Magendurchblutung und die Möglichkeit der endoskopischen Nachkontrolle der Anastomose (80).

c) Lymphadenektomie und Gefäßresektion

Ebenfalls als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für das Langzeitüberleben gilt das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Bis zu 70% aller Pankreaskopf-resezierten Patienten weisen im histologischen Präparat Lymphknotenmetastasen auf, sodass dies als Hauptargument für eine systematische Lymphadenektomie gilt (81).

Hierbei wird unterschieden zwischen einer Standard- und einer erweiterten Lymphadenektomie.

Die Standardlymphadenektomie umfasst die Entnahme der Lymphknotengruppen Nr. 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a und 14b (nur rechts der A. mesenterica superior) sowie 17a und 17b. Bezüglich der Lymphknoten-Entnahme hinter der A. hepatica communis (Nr. 8p) besteht Uneinigkeit, allerdings werden diese Lymphknoten in der Mehrzahl ohnehin en bloc mit entfernt. Damit wird ein exaktes Staging der lokalen Tumorausbreitung erlaubt, ohne zu einer wesentlich erhöhten postoperativen Morbidität zu führen (52). Zudem geht diese Entnahme vermutlich mit einem zusätzlichen Prognosegewinn einher.

Dem gegenüber steht die erweiterte Lymphadenektomie. Sie beinhaltet die Entfernung der Lymphknoten interaortokaval, an der A. lienalis und links der A. mesenterica superior (Gruppen Nr. 7, 9, 11 und 14 links). Es konnte gezeigt werden, dass die erweiterte Lymphadenektomie keinen Überlebensvorteil aufweist, sondern mit zusätzlicher Morbidität inform von Durchfällen oder ausgeprägtem Gewichtsverlust verbunden ist. Daher wird routinemäßig die Durchführung einer Standard-Lymphadenektomie empfohlen (82; 14; 83; 84).

Eine Infiltration der großen abdominalen Arterien, A. hepatica com., A. mesenterica sup., Tr. coeliacus oder der Aorta schließt eine kurative Resektion aus (52; 85).

Im Falle einer venösen Tumoinfiltration, in die V. mesenterica superior oder Pfortader, kann durch venöse Resektion (en-bloc-Venenresektion) und Rekonstruktion, gegebenenfalls mit Interponat, die Chance auf Heilung durch eine R0-Resektion gewahrt werden. Hierbei zeigte sich, dass die Langzeitergebnisse nach venöser Gefäßresektion mit denen ohne Gefäßresektion vergleichbar sind (52; 86; 87). Gegen eine Gefäßresektion spricht ein Durchbruch des Tumors in das Gefäßlumen oder aber eine ausgedehnte tumorbedingte Thrombose. Per definitionem hat das Pankreaskopfkarzinom zu

diesem Zeitpunkt bereits Zugang zum systemischen Kreislauf gefunden, was einem metastasierten Stadium entspricht (52).

2.7.3. Multimodales Therapiekonzept

a) Adjuvantes Therapieregime

Neben der Operation stellt die Chemotherapie die zweite große Säule im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes eines PC dar: Es gibt Daten, denen zu Folge eine postoperative Chemotherapie das 5-Jahres-Überleben nach kurativer Resektion (R0) verbessern kann (20% vs. 8% ohne Chemotherapie) (88).

Leitliniengerecht erfolgt dann die Anwendung der Chemotherapie-Protokolle Gemcitabin oder FU/Folinsäure im Rahmen des Mayo-Protokolls (innerhalb von 6 Wochen postoperativ). Diese postoperativen Therapiekonzepte werden bei einer R0-Resektion für 6 Monate, bei einer R1-Resektion über 6 Monate hinaus durchgeführt, wobei es für beide keine generelle Altersbeschränkung gibt (89; 90).

Sowohl bei R0- (Entfernung im Gesunden) als auch R1-Resektion (verbleibende mikroskopische Erkrankung) ist das Ziel der postoperativen Therapie, das Überleben zu verbessern. Allerdings muss die Toxizität der verwendeten Therapeutika stets im Blick behalten werden, da ein verbessertes Überleben nicht auf Kosten der Lebensqualität erreicht werden sollte (91).

Gerade bei älteren Patienten ist dies ein entscheidender, individuell zu wertender Faktor.

Kriterien, die gegen eine adjuvante Chemotherapie beim PDAC sprechen, lauten:

- Allgemeinzustand schlechter als ECOG 2 (Eastern Cooperative Oncology Group),
- unkontrollierte Infektion,
- Leberzirrhose Child B und C,
- schwere koronare Herzkrankheit; Herzinsuffizienz (NYHA III und IV),
- präterminale und terminale Niereninsuffizienz,
- eingeschränkte Knochenmarksfunktion,
- Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen.
- Nur bei Gemcitabintherapie: bekannte klinisch relevante Einschränkung der Diffusionskapazität (14).

b) Neoadjuvantes Therapieregime

Ein neoadjuvantes Therapiekonzept wird noch vor der indizierten Operation durchgeführt und beinhaltet eine Chemotherapie und/oder eine Bestrahlung.

Ziel ist ein sogenanntes „down-staging“ des Tumors, das heißt eine Regredienz des Tumors

herbeizuführen, um im Anschluss eine Resektion zu vereinfachen oder den Tumor in ein resektables Stadium zu überführen. Zudem wird die Reduktion des Risikos eines Lokalrezidivs diskutiert.

Dieses Verfahren wird bei anderen soliden Tumoren seit Jahren erfolgreich angewandt. Jedoch findet es beim PDAC noch nicht im klinischen Alltag Anwendung, sondern allenfalls in Studien, da bis dato ein genereller Benefit nicht nachgewiesen werden konnte. Allerdings gibt es diesen Studien zu Folge Hinweise auf eine höhere R0-Resektionsrate (bis zu 61%) sowie das Erreichen eines signifikant höheren medianen Überlebens bei „borderline“ resektablen und lokal fortgeschrittenen (primär nicht resektablen) Tumoren (92; 64; 93; 67).

c) Palliatives Therapieregime

Jene Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein fortgeschrittenes, primär irresektables und/oder systemisches Tumorleiden vorliegt (61), können primär nicht in kurativem Therapieansatz behandelt werden. In diesen Fällen ist das Ziel einer palliativen Chemotherapie den Erkrankungsprogress zu verzögern.

2.8 Komplikationen nach Pankreaskopfresektion

Die onkologische Pankreaskopfresektion stellt einen komplexen viszeralchirurgischen Eingriff dar, der trotz Verbesserungen des peri- und postoperativen Managements noch immer mit einer hohen postoperativen Komplikationsrate von, je nach Studie, 40 oder mehr Prozent vergesellschaftet ist (94). Das Auftreten von Magenentleerungsstörungen (DGE), Blutungen oder aber Insuffizienzen der Pankreas-, aber auch der Gallengangsanastomosen stellen die wichtigsten und potenziell lebensbedrohlichen, eingriffsspezifischen Komplikationen dar.

2.8.1. Magenentleerungsstörung / Delayed Gastric Emptying (DGE)

Die Magenentleerungsstörung ist nach wie vor eine der häufigsten Komplikationen nach einer Pankreaskopfresektion (15-30%). Die Genese ist nicht eindeutig geklärt, am ehesten werden eine partielle Lähmung des Magens (Gastroparese) nach einer Operation im oberen Gastrointestinaltrakt oder ein postoperativer Spasmus des Pylorus mit funktioneller Stenose angenommen (95). Die Magenentleerungsstörung führt dazu, dass, aufgrund einer frühen Sättigung, eines Völlegefühls, Übelkeit und Erbrechen postoperativ, der Patient unfähig ist, bis zum Ende der ersten postoperativen Woche zu einer Standarddiät zurückzukehren (96; 97).

Das DGE wird nach der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) in drei Schweregrade (A, B, C) eingeteilt. Grad A greift, wenn die Magensonde innerhalb von 7 Tagen entfernt werden kann, eine Nahrungsaufnahme möglich ist und eine selbstlimitierende Erholung ohne Medikamente oder chirurgische Eingriffe erreicht werden kann. Grad B oder C sind bedingt durch eine erforderliche Medikation oder Diätkontrolle (97), wie aus der angefügten Abb. 5 entnommen werden kann.

DGE Grad	Grad A	Grad B	Grad C
1. Magensonde postoperativ entfernt (Tage)	4-7	8-14	≥ 15
2. Magensonde postoperativ erneut eingesetzt (Tage)	> 3	> 7	> 14
3. Nicht in der Lage postoperativ feste orale Ernährung zu tolerieren:	7-13	14-20	≥ 21
3.1 Erbrechen/ Magenblähung	+/-	+	+
3.2 Gebrauch von Prokinetika	+/-	+	+

Abb. 5: Management und Prävention des DGE nach einer Pankreatikoduodenektomie, modifiziert nach Kim YH et al., Wente MN et al. (97; 98)

Zur Verifizierung des klinischen Verdachtes auf eine Magenentleerungsstörung kann eine Durchleuchtungsuntersuchung nach oraler Kontrastmittelgabe angefertigt und die Passage des Kontrastmittels durch den Magen und über den Pylorus bestimmt werden. In der eigenen Klinik erfolgt diese Untersuchung zum Ausschluss eines DGE routinemäßig am 5. postoperativen Tag, vor Entfernung der Magensonde und vor Beginn des Kostaufbaus, um dem Patienten unnötiges Erbrechen mit ggf. Gefahr der Aspiration zu ersparen.

Therapeutisch kann sowohl diätetisch als auch medikamentös unterstützend behandelt werden: Prokinetika wie Metoclopramid, Domperidon, Neostigmin oder Erythromycin werden eingesetzt. Zur Linderung bei Übelkeit und Erbrechen kommen Serotoninrezeptor-Antagonisten (bspw. Ondansetron), Antihistaminika (bspw. Dimenhydrinat) sowie Benzodiazepine zur Anwendung. Bei anhaltendem Rückstau wird die gelegte Magensonde in situ belassen, bei Erbrechen, nach akzidenteller Entfernung der Magensonde, jene neu eingelegt (97). Bei persistierendem Pylorospasmus kann eine ÖGD mit Bougierung des Pylorus zielführend sein.

2.8.2. Postoperative Blutungen

Postoperative Blutungen werden zu den schwerwiegendsten Komplikationen nach pankreaschirurgischen Eingriffen gezählt und treten in 2-18% der Fälle auf.

Es wird unterschieden zwischen einer frühen und einer späten Form, wobei frühe Blutungen am häufigsten und innerhalb von 24 Stunden postoperativ auftreten. In 30-60% der Fälle finden sich chirurgisch-technische Ursachen (wie unzureichende Blutstillung im Bereich des Resektionsbettes/ der Anastomosen oder insuffiziente Gefäßligaturen). Eine weitere Ursache sind Blutgerinnungsstörungen. Je nach Stärke (evaluiert über Menge des Blutverlustes, Veränderung der Vitalparameter und postoperative Hb-Kontrollen) und Dynamik bedarf es einer prokoagulatorischen Medikation in Kombination mit einer Transfusion oder aber einer umgehenden chirurgischen Therapie.

Im Gegensatz dazu können Anastomoseninsuffizienzen, Fisteln oder Abszesse über Gefäßarrosionen oder Entwicklung von Pseudoaneurysmata, meist mit vorausgehender, selbstlimitierender Sentinel-

Blutung, zu späten Blutungen führen. Diese treten in 1,5-5% der Fälle und damit selten auf (per definitionem ab der 2. Woche postoperativ). Sie gelten neben der Anastomoseninsuffizienz zu den besonders gefürchteten Komplikationen postoperativ, da sie mit einer sehr hohen Mortalität (> 60%) einhergehen. In bis zu 90% der Fälle konnte eine Koinzidenz von Pankreasfisteln nachgewiesen werden.

Die späte Form der postoperativen Blutung kann meist endoskopisch oder radiologisch-interventionell behandelt werden. Ausgenommen hiervon sind kreislaufinstabile oder septische Patienten (94; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105). In diesen Fällen erfolgt die chirurgisch operative Blutungskontrolle als ultima ratio.

2.8.3. Postoperative Pankreasfistel (POPF)

Die POPF stellt eine der Hauptursachen postoperativer Morbidität da. Die Inzidenz beträgt zwischen 20 und 30% (106).

Hierbei handelt es sich um eine Undichtigkeit an der Pankreasschnittfläche, über die Pankreassekret in die Cavitas abdominalis austreten und damit die Genesung des Patienten, und im schlimmsten Falle sogar sein Leben, gefährden kann. Eine POPF liegt per definitionem vor, wenn die Amylasekonzentration in der intraoperativ eingelegten Drainage am 3. postoperativen Tag größer dem dreifachen Wert der Serumkonzentration ist (107).

2005 erfolgte durch die ISGPS eine Konsensusdefinition mit der Klassifikation der Pankreasfistel in drei Schweregrade (A, B, C), welche 2016 ein Update (s. Abb. 6) erfuhr:

Eine POPF Grad A, bis dahin als eine transiente Form der POPF ohne klinische Relevanz definiert, wird seit 2016 als biochemisches Leck klassifiziert. Von klinischer Bedeutung zeigen sich dagegen die Schweregrade B und C: Sie erfordern eine Anpassung des postoperativen Verlaufs mit Verlängerung des stationären Aufenthaltes oder Wiederaufnahme.

Die Notwendigkeit einer Intervention in Form einer CT-geführten Drainage oder Endoskopie klassifiziert heute den Schweregrad B (ehemals C). Klinisch präsentieren sich die Patienten häufig mit Fieber sowie erhöhten Infektparametern. Eine antibiotische Therapie ist, zumindest initial, meist von Nöten.

Gekennzeichnet durch Organversagen im Zusammenhang mit einer POPF ist Grad C. Die Patienten präsentieren sich häufig mit dem Bild einer Sepsis und müssen intensivmedizinisch betreut werden. Es müssen alle konservativen oder interventionellen Maßnahmen ausgeschöpft werden, um eine Reoperation zu vermeiden. Eine Revisionsoperation aufgrund einer POPF Grad C hat gegebenenfalls eine Restpankreatektomie zur Folge, welche eine erhebliche Morbidität und Mortalität nach sich ziehen kann (107; 94; 108).

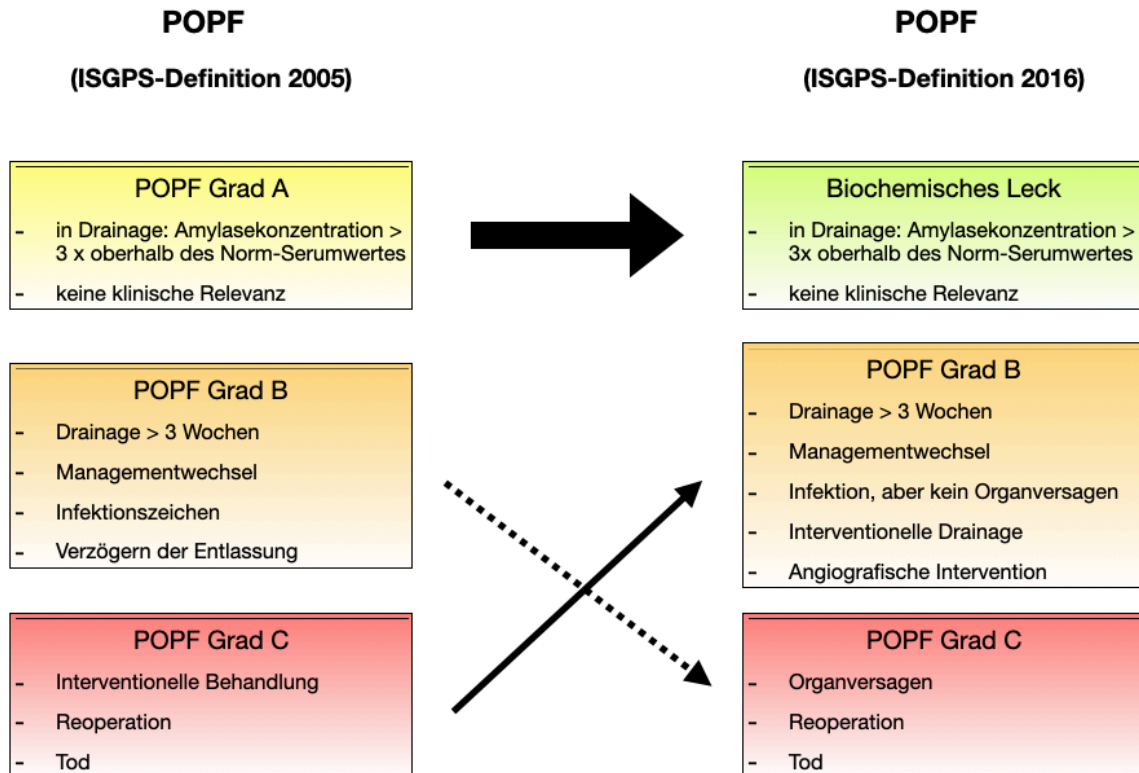


Abb. 6: Modifiziert nach Strobel O, Böhler MW. Postoperative Pankreasfistel, Update der Definition und Klassifikation. Chirurg 2017; 88: 257 (108)

2.8.4. Postoperative Gallefistel

Eine postoperative Gallefistel nach Pankreaskopfresektion wird, in Analogie zur POPF, definiert als:

- Bilirubin-Konzentration in einer Drainage dreifach oberhalb der Konzentration im Serum, oder aber
- Die Notwendigkeit einer radiologischen bzw. chirurgischen Intervention aufgrund einer Gallenflüssigkeitsansammlung bzw. einer biliären Peritonitis (109).

Sie tritt bei 3-8% der Patienten nach einer Pankreatikoduodenektomie auf.

2.9 Ziel und Fragestellung

2.9.1. Alter(n) und die Wahl des Therapieregimes

Wie einleitend beschrieben, stellt das Pankreaskarzinom eine hochmaligne Erkrankung dar, deren einzige Chance auf Heilung eine sehr anspruchsvolle, risikobehaftete Operation erfordert. Neben der Operation an sich stellt der Patient höheren oder hohen Alters die Behandelnden interdisziplinär aufgrund der in der Regel häufigeren, aber auch schwereren Vor- und Begleiterkrankungen vor besondere Herausforderungen. Dem entsprechend ist weniger das chronologische Alter im Allgemeinen (14; 110; 55), sondern der individuelle Allgemeinzustand des Patienten ausschlaggebend für die Wahl der Therapie bzw. Festlegung der Operabilität des Patienten (Kapitel 2.71. „Operabilität und Resektabilität“). Bisherige, vor allem retrospektive Analysen befürworten derzeit auch jenseits des 75. Lebensjahres bei selektionierten Patienten ein radikales chirurgisches Vorgehen

Angesichts der genannten therapeutischen Herausforderungen hat die vorliegende Arbeit das Ziel, Auswirkungen des Patientenalters auf das chirurgische, aber auch onkologische Outcome nach einer Pankreatoduodenektomie bei duktalem Pankreaskopfkarzinom im eigenen Patientengut zu untersuchen.

Hierzu sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Bestehen altersabhängige Unterschiede hinsichtlich präoperativer Charakteristika:
 - Vorerkrankungen/Risikofaktoren?
 - stattgehabte Tumorerkrankungen?
 - Vormedikation, insb. blutverdünnende Medikamente?
2. Unterscheiden sich die Patienten verschiedenen Alters hinsichtlich intra- und perioperativer Parameter:
 - Operationsmethode/-dauer?
 - Intraoperativer Blutverlust?
 - Transfusionsrate?
3. Finden sich altersabhängige Unterschiede hinsichtlich postoperativer Charakteristika:
 - Komplikationsraten?
 - Krankenhausverweildauer/Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation?
4. Unterscheiden sich die Patienten verschiedenen Alters bezüglich der perioperativen Mortalität und des Langzeitüberlebens? Bestehen zwischen den Patienten unterschiedlicher Altersklassen Unterschiede hinsichtlich postoperativ verabreichter Chemotherapie?

3. Patienten und Methodik

3.1 Patienten

In vorliegende Untersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum 09/2001 bis 04/2015 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes aufgrund eines duktales Adenokarzinoms des Pankreaskopfes eine onkologische Pankreaskopfresektion erfuhren. Die Datenerhebung wurde retrospektiv durchgeführt. Die Datenverwaltung erfolgte in einer eigens angelegten Access-Tabelle, der „Pankreasdatenbank“.

3.2 Datenerfassung

Im Rahmen der Datenerhebung am Universitätsklinikum des Saarlandes wurden in einem ersten Arbeitsschritt alle Patienten ermittelt, bei denen im Zeitraum 09/2001 bis 04/2015 eine Operation an der Bauchspeicheldrüse durchgeführt wurde. Dies erfolgte anhand des klinikinternen Patientendokumentationssystem (SAP).

Im Anschluss wurden zu jedem Patienten die in der Tabelle 1 dokumentierten Parameter erfasst und in die Pankreasdatenbank übertragen. Dazu zählten: persönliche Angaben, bereits bestehende Erkrankungen und durchgeführte Voroperationen. Ferner wurden Daten hinsichtlich der präoperativen Diagnostik sowie perioperative Parameter zusammengetragen. Neben den Daten zur Histologie wurde der postoperative Verlauf dokumentiert. Zuletzt wurde der aktuelle Patientenstatus ermittelt.

Als Quellen dienten: Anamnesebögen, Arztbriefe, OP-Berichte, radiologische und pathologische Befunde, Berichte der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin sowie Laborbefunde.

Fehlende oder unvollständige Informationen wurden mit den jeweiligen Patientenakten des ärztlichen Zentralarchivs des Universitätsklinikums des Saarlandes abgeglichen bzw. ergänzt. Mithilfe eines standardisierten Fragebogens (s. Anhang) wurden die betreuenden Hausärzte und beteiligten Onkologen angeschrieben oder aber - im letzten Schritt - die Patienten bzw. ihre Angehörigen persönlich angerufen, um Informationen zum poststationären Verlauf bzw. dem Follow-up zu evaluieren. So entstand eine sehr umfassende Datenbank, mit dem Ziel, Untersuchungsergebnisse und Befunde von Patienten mit Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse standardisiert und retrospektiv zu erfassen.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über alle, in die Pankreasdatenbank aufgenommenen Parameter. Screenshots der 7 Access-Masken, in die die erhobenen Patientendaten eingetragen wurden, sind dem Anhang der Dissertation zu entnehmen.

Access-Maske	Kategorie	Einzelne Informationen
1-Stammdaten/ Diagnostik	Kontaktdaten und geographische Daten	Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse, Patientennummer, Hausarzt
1-Stammdaten/ Diagnostik	präoperative Patienteninformationen	OP-Indikation, Erstsymptomatik, Dauer der Erstsymptomatik, Gewichtsverlust, Größe, Gewicht, ASA-Score
1-Stammdaten/ Diagnostik	Präoperative Diagnostik	CEA, CA 19-9, CRP, Bilirubin gesamt, Leukozytenzahl, Lipase Sonographie, ÖGD, ERCP, MRT, CT, Endosonographie, MRCP, Biopsie, Echo, Lungenfunktionsuntersuchung, andere Diagnostik Tumorlokalisation, maximaler Tumordurchmesser, TNM-Klassifikation (präoperativ), Histologie (präoperativ), (V.a.) Infiltration Pfortader oder viszeraler Arterien Präoperative Galleableitung: Beginn (Datum), Anzahl Stentwechsel
2-Anamnese/ Risikofaktoren	Präoperative Patienteninformationen	Risikofaktoren: KHK, Arrhythmie, Hypertonus, Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse), Apoplex, pulmonale Risikofaktoren, Nikotin, Alkohol, Hepatitis, Leberzirrhose (Child-Stadium), Chronische Pankreatitis, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Dialysepflicht, Immunsuppression oder Cortison als Dauermedikation, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer präoperativ pausiert, andere Risikofaktoren Andere Tumorerkrankungen in der Vorgeschichte: Welche?, Datum der Erstdiagnose der Erkrankung, stattgehabte Radiatio und/oder Chemotherapie, Abdominelle Voroperationen, Neoadjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms: Radiatio präoperativ (Dosis, Zeitraum), Chemo präoperativ (Schema, Zeitraum)
3-OP	Operation und perioperatives Management	Durchgeführte Operation, Zugang zum Abdomen, Ausmaß der Lymphadenektomie, Grund für Beendigung der Operation als Exploration, Art der Pankreasanastomose Rekonstruktion (orthotop, transmesokolisch, antekolisch, in Serie, Y-Roux, Braunsche Fußpunktanastomose) Beschaffenheit Pankreas, Gangdurchmesser

Access-Maske	Kategorie	Einzelne Informationen
		Intraoperativ eingebrachte Drainagen (T-, Endlos-, Röder-Drainage) Antibiose, PDK/PDA OP-Dauer, Blutverlust nach Operateur, Blutverlust nach Anästhesieprotokoll Anzahl intraoperativ transfundierter EKs, FFPs und TKs Lokalisation Tachosil oder andere Hämostyptika Metastasierung (Leber, Peritoneum) OP-Erweiterungen (Pyloroplastik, Splenektomie, Kolonteilresektion, Lebereingriff, Magenteilresektion, multiviszerales Resektion, Eingriffe an Pfortader, V. mesenterica, Arterien, Art der Gefäßrekonstruktion (Naht, Patch, Prothese) Intraoperative Komplikationen
4-Histologie	Pathologische Befundung	Histologischer Befund, Tumorart, TNM-Klassifikation, Grading
5-post-OP 1	Postoperativer stationärer Verlauf	Postoperative Liegedauer, Intensivliegedauer, Dauer wiederholter Intensivaufenthalt Beatmungszeit, Datum Re-Intubation, Dialysetage postoperative Durchleuchtungsuntersuchung: Datum, Befund Datum Kostaufbau Magensonde: Datum der Entfernung, erneute Magensonde, Liegezeit Sandostatin: Indikation, Dosierung, Dauer Drainage: Datum der Entfernung, Darstellung T-, Endlos-Drainage und Befund Entlassstatus, Todesursache wenn während Aufenthaltes verstorben
6-post OP 2	Postoperative Komplikationen	Anastomoseninsuffizienz, Art: Pankreat(ik)ojejunostomie, Pankreatogastrostomie, Hepatikojejunostomie, Gastrojejunostomie, Duodenojejunostomie, Therapie: konservativ, OP Fistel, Art (Pankreas, Galle), Datum, Grad POPF (A, B, C), Therapie, Therapiedauer Blutung postoperativ: Datum, Lokalisation Delayed gastric emptying Pfortaderthrombose: Datum Fasziendehiszenz, Wundheilungsstörung, Vacuseal-Therapie Pulmonale Komplikationen, punktionswürdiger Pleuraerguss: einseitig, zweiseitig, kardiale Komplikationen, Sepsis mit Fokus, andere Komplikationen
7- Nachbeobachtung	Poststationärer Verlauf	Nachuntersuchungen: Zeitraum nach OP, Größe, Gewicht, BMI, Karnofskyindex, CEA, CA19-9, Sono, ÖGD, Endosono, ERCP, CT, MRT, PET, andere Diagnostik mit jeweiligem Datum Befund: Metastasen, Lokalrezidiv, anderer Tumor, weitere Therapiemaßnahmen, disease free interval

Access-Maske	Kategorie	Einzelne Informationen
		Postoperative Chemotherapie: Substanz/Protokoll, Anzahl Zyklen, Zeitraum, Ursache von vorzeitigem Abbruch postoperative Radiotherapie: Gesamtdosis, Anzahl Bestrahlungen, Zeitraum der Bestrahlung Follow-up/ aktuelle Situation: verstorben, lebend, Lokalrezidiv, Metastase, Rezidivfreiheit, unbekannter Status Follow-up-Datum, Sterbedatum, Todesursache

Tab. 1: Parameter der Pankreasdatenbank

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung der gewonnenen und in der Access-Datenbank archivierten Patientendaten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics für Mac OS X (Version 25.0.0.1) der IBM Corporation, Armonk, NY, USA.

Kategoriale Merkmale wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Unterschiede der einzelnen Merkmale zwischen den Gruppen wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests und des exakten Tests nach Fisher ermittelt.

Quantitative Merkmale wurden in Abhängigkeit des Datenniveaus als Medianwerte (Minimum- und Maximum-Bereich) oder Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Der t-Test wurde für den Vergleich quantitativer, normal verteilter Merkmale zwischen den Gruppen verwendet, der Mann-Whitney-U-Test nach Ausschluss einer Normal-Verteilung.

Mit der Methode nach Kaplan-Meier wurde die Überlebenszeitanalyse berechnet.

Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen erfolgte anhand des Log-rank Tests. Faktoren mit signifikantem prognostischen Einfluss wurden anschließend der Cox-Regressionsanalyse zugeführt.

Das Signifikanzniveau (p) wurde bei allen Analysen $\leq 0,05$ festgesetzt.

4. Ergebnisse

Wie eingangs bereits beschrieben, gilt das Pankreaskarzinom als eine maligne Erkrankung, typischerweise des höheren Alters, und zugleich als diagnostische und therapeutische Herausforderung mit einer technisch anspruchsvollen Resektion als bis dato einzigen Chance auf Heilung.

In der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes wurden im Zeitraum 09/2001 bis 04/2015 insgesamt 1.148 Patienten einer Operation an der Bauchspeicheldrüse unterzogen, welche alle in der eigens konzipierten Datenbank erfasst wurden.

Unter diesen Eingriffen waren 308 Pankreatoduodenektomien aufgrund eines duktalem Adenokarzinoms des Pankreaskopfes, welche in die vorliegende Analyse eingeschlossen wurden. Dieses Patientengut umfasste 140 Männer und 168 Frauen. Das mediane Erkrankungsalter der Patienten betrug 65 Jahre. Es erfolgte anhand der Alters-Klassifikation nach der WHO, ältere (< 75 Jahre) gegenüber alte und hochaltrige Menschen (≥ 75 Jahre), zunächst eine Einteilung des Kollektivs in 2 Gruppen (< 75 -Jährige und ≥ 75 -Jährige), die im Folgenden vergleichend in Bezug auf präoperativ bestehende Charakteristika wie u.a. Tumoranamnese, Komorbiditäten, Risikofaktoren und medikamentöse Therapie gegenübergestellt wurden. Weiterhin erfolgte eine gruppengetrennte Auswertung und die Gegenüberstellung der peri-, als auch postoperativen Charakteristika und Komplikationen. Ergaben sich in den Auswertungen signifikante Auffälligkeiten zwischen den genannten Altersgruppen, wurden diese Parameter in einer Subgruppenanalyse (≤ 59 -jährige, 60-69-jährige, 70-79-jährige, ≥ 80 -jährige Patienten) genauer geprüft.

4.1 Patientendaten Gruppe < 75 -Jährige und ≥ 75 -Jährige

4.1.1. Zur Gruppenübereinstimmung

Wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, umfasste das Patientenkollektiv der Gruppe der < 75 -Jährigen insgesamt 241 Patienten, das der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen 67 Patienten.

Die Gruppe der < 75 -Jährigen bestand aus 105 Frauen (43,57%) und 136 Männer (56,43%). In der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen überwog der Anteil weiblicher Patienten leicht (52,23% zu 47,76%). Die genannten Unterschiede in der Geschlechterverteilung erreichten keine statistische Signifikanz ($p=0,207$).

Der allgemeine körperliche Status der Patienten wurde präoperativ, unter Berücksichtigung ihrer Vor- und Begleiterkrankungen, anhand der ASA- (American Society of Anesthesiologists) Klassifikation eingeteilt (111). Unabhängig vom Alter wurden die Patienten überwiegend in die Schweregrade ASA 2 (leichte Systemerkrankung ohne funktionelle Einschränkung) und ASA 3 (wesentliche funktionale Einschränkungen, eine oder mehrere mittelschwere bis schwere Allgemeinerkrankungen) eingruppiert,

wobei die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen dem ASA 2-Schweregrad zugeordnet werden konnte (Gruppe < 75: 58,09%, Gruppe ≥ 75: 52,24%). Signifikante Unterschiede zeigten sich dem zu Folge zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des präoperativ dokumentierten ASA-Status der Patienten nicht (p=0,561).

Die < 75-jährigen Patienten waren im Mittel 1,70 m (±0,09 m) und die ≥ 75-Jährigen 1,67 m (±0,07 m) groß (p=0,003).

Zum Zeitpunkt der Operation wogen die Patienten der Gruppe der < 75-Jährigen im Durchschnitt 74,35 kg (±17,03kg), jene der Vergleichsgruppe 72,87 kg (±11,85 kg), p=0,906.

Einen Überblick über die Ergebnisse bietet die Tabelle 2.

	Gruppe < 75 n= 241	Gruppe ≥ 75 n= 67	p
Geschlecht:			
- Weiblich (n/%)	105 (43,57%)	35 (52,24%)	0,207
- Männlich (n/%)	136 (56,43%)	32 (47,76%)	
ASA –Stadium			
- ASA 1 (n/%)	3 (1,25%)	0 (0,00%)	0,561
- ASA 2 (n/%)	140 (58,09%)	35 (52,24%)	
- ASA 3 (n/%)	94 (39,00%)	30 (44,78%)	
- ASA 4 (n/%)	4 (1,66%)	2 (2,98%)	
Größe [± SD] (m)	1,70 [±0,09]	1,67 [±0,07]	0,003
Gewicht [± SD] (kg)	74,35 [±17,03]	72,87 [±11,85]	0,906

Tab. 2: Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich Geschlecht, ASA-Stadium, Größe und Gewicht (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige)

4.1.2. Präoperative Charakteristika

Zum Zeitpunkt der Operation hatten die meisten Patienten eine oder mehrere Begleiterkrankungen.

Am häufigsten traten kardiovaskuläre Erkrankungen wie die KHK, die arterielle Hypertonie, aber auch Arrhythmien auf.

Unter einer KHK präoperativ litt rund ein Viertel der ≥ 75 -jährigen Patienten (25,37%), bei den jüngeren Patienten waren es weniger als jeder Sechste, ($p=0,058$).

Ähnliche Werte wurden im Hinblick auf die Herzrhythmusstörung dokumentiert. Diese Begleiterkrankung war bei den ≥ 75 -jährigen Patienten mit 26,15% statistisch doppelt so häufig wie bei den jüngeren Patienten ($p=0,006$).

Die häufigste Vorerkrankung war die arterielle Hypertonie in beiden Gruppen, mit statistisch signifikantem Unterschied in der Prävalenz (Gruppe < 75 : 60,62%; Gruppe ≥ 75 : 84,84%).

Ebenfalls erfasst wurden pulmonale Begleiterkrankungen. Auch sie zeigten sich tendenziell häufiger bei den älteren Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,187$).

Eine Nierenfunktionseinschränkung konnte ebenso vornehmlich bei Patienten der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen (15,63%) verzeichnet werden. In der Gruppe der < 75 -jährigen Patienten litt nur ungefähr jeder zwanzigste Patient an einer Niereninsuffizienz (5,41%), was einen statistisch hoch signifikanten Unterschied ergab ($p=0,007$).

An einer chronischen Pankreatitis waren zum Zeitpunkt der Operation signifikant häufiger Patienten der Gruppe der < 75 -Jährigen erkrankt: 12,61% vs. 1,54%, $p=0,009$.

Apoplex und Diabetes mellitus verteilten sich dagegen gleichmäßig über beide Gruppen ($p=0,959$ bzw. $p=0,358$).

Anamnestisch gaben zwei Fünftel der Patienten der Gruppe der < 75 -Jährigen an, regelmäßig zu rauchen oder geraucht zu haben (37,50%). Dies waren doppelt so viele wie in der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen (18,75%). Hinsichtlich des Nikotinkonsums unterschieden sich die Gruppen somit signifikant ($p=0,010$).

Ebenfalls signifikante Unterschiede zeigten sich im regelmäßigen Alkoholkonsum. Ein Viertel des Krankenguts der < 75 -Jährigen berichtete von gegenwärtig regelmäßigem oder regelmäßigem Alkoholkonsum in der Vergangenheit. Diese Quote war doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe der > 75 -jährigen Patienten ($p=0,037$).

	Gruppe < 75	Gruppe ≥ 75	p
Pulmonal (n/%)	35/219 (15,98%)	15/65 (23,08%)	0,187
KHK (n/%)	34/222 (15,32%)	17/67 (25,37%)	0,058
Art. Hypertonus (n/%)	137/226 (60,62%)	56/66 (84,84%)	<0,001
Arrhythmie (n/%)	27/221 (12,22%)	17/65 (26,15%)	0,006
Chronische Pankreatitis (n/%)	28/222 (12,61 %)	1/65 (1,54%)	0,009
Diabetes mellitus (n/%)	101/228 (44,30%)	29/66 (43,94%)	0,959
Apoplex (n/%)	16/221 (7,24%)	7/65 (10,77%)	0,358
Niereninsuffizienz (n/%)	12/222 (5,41%)	10/64 (15,63%)	0,007
Nikotinabusus (n/%)	84/224 (37,50%)	12/64 (18,75%)	0,010
Alkohol ja (n/%)	57/223 (25,56%)	7/65 (10,77%)	0,037

Tab. 3: Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich bestehender Komorbiditäten und bekannter Risikofaktoren (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige)

Jeder Zweite der insgesamt 308 untersuchten Patienten hatte in seiner Anamnese eine oder mehrere Voroperationen am Abdomen. Die beiden Gruppen unterschieden sich dahingehend nicht signifikant ($p=0,585$): 124 Patienten (51,45%) der Gruppe < 75-Jährigen und 37 (55,22%) der Gruppe ≥ 75-Jährigen berichteten über mindestens eine Bauchoperation in der Vorgeschichte.

Im Rahmen der Datenerhebung zeigte sich, dass bei 47 von 292 Patienten (16,10%) zuvor bereits eine weitere onkologische Erkrankung diagnostiziert worden war: Die Koinzidenz einer weiteren malignen Erkrankung war in der Gruppe der Patienten ≥ 75-Jahre tendenziell höher: 20,31% vs. 14,91%, $p=0,299$. Dabei stellten in beiden Altersgruppen das Kolorektale und das Mammakarzinom die häufigsten Tumorarten dar. Eine Übersicht über die onkologischen Vorerkrankungen liefert die Tabelle 4.

	Gruppe < 75	Gruppe ≥ 75	p
Voroperationen Abdomen (n/%)	124/241 (51,45%)	37/67 (55,22%)	0,585
Andere Tumore präoperativ (n/%):	34/228 (14,91%)	13/64 (20,31%)	0,299
Andere Tumore präoperativ (n/%): - Colorektal (n/%) - Magen (n/%) - Mamma (n/%) - Nierenzell (n/%) - Melanom (n/%) - andere (n/%)	5/34 (14,71%) 1/34 (2,94%) 7/34 (20,59%) 1/34 (2,94%) 1/34 (2,94%) 19/34 (55,88%)	4/13 (30,77%) 0/13 (0,00%) 4/13 (30,77%) 0/13 (0,00%) 1/13 (7,69%) 4/13 (30,77%)	0,527

Tab. 4: Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich abdomineller Voroperationen und bestehender Komorbiditäten (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige)

Der Median der präoperativ bestimmten Tumormarker, CEA und CA19-9, unterschied sich zwischen den Patienten der beiden Altersgruppen nicht signifikant ($p=0,940$ bzw. $p=0,332$). Entsprechende Ergebnisse sind der Tabelle 5 zu entnehmen:

	Gruppe < 75 n= 241	Gruppe ≥ 75 n= 67	p
CEA [$\mu\text{g/l}$] (Median, Min.-Max.)	3,50 (0,20-64,90)	3,75 (0,70-150,80)	0,940
CA19-9 [kU/l] (Median, Min.-Max.)	168,05 (0,60-11000,00)	138,70 (0,80-3284,00)	0,332

Tab. 5: Überblick über präoperativ erhobene Laborparameter (Tumormarker CEA bzw. CA19-9) (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).

4.1.3. Vormedikation

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, litt zum Zeitpunkt der Operation ein relevanter Teil der Patienten an kardiovaskulären Begleiterkrankungen oder einer Arrhythmie, insbesondere die älteren Patienten. Folglich war der Anteil an Patienten, die auf gerinnungshemmende Medikamente angewiesen war, entsprechend hoch.

Im Gruppenvergleich (s. Tab. 6) waren Thrombozytenaggregationshemmer, wie auch Antikoagulantien, bei den älteren Patienten im Durchschnitt doppelt so häufig Bestandteil der Vormedikation als bei den jüngeren Patienten (30,30% vs. 16,89%, $p=0,016$ bzw. 20,00 vs. 10,71%, $p=0,049$).

	Gruppe < 75	Gruppe ≥ 75	p
Thrombozyten- aggregationshemmer (n/%)	38/225 (16,89%)	20/66 (30,30%)	0,016
Antikoagulantien (n/%)	24/224 (10,71%)	13/65 (20,00%)	0,049

Tab. 6: Überblick Voroperationen und Tumoranamnese (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige)

4.1.4. Operative Charakteristika

Hinsichtlich der operativen Charakteristika wurden das Operationsverfahren, die Art der Pankreasanastomose, die Operationsdauer, der intraoperative Blutverlust, die intraoperative Transfusionsrate sowie der Einsatz einer Periduralanästhesie bzw. eines Periduralkatheters ausgewertet. Das am häufigsten durchgeführte Operationsverfahren war in beiden Gruppen die pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD), ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,348$). Die klassische Whipple-OP wurde dagegen nur bei rund einem Viertel der Patienten angewandt (im Durchschnitt 25,59%).

Auch bei der Pankreasanastomose wurde ein Verfahren favorisiert: die Pankreas-Dünndarm-Anastomose. Diese wurde bei 87,14% der Patienten in der Gruppe der < 75-Jährigen und bei 79,10% der Patienten in der Gruppe der ≥ 75-Jährigen angewandt ($p=0,162$).

Annähernd ein Fünftel in der Gruppe der ≥ 75-Jährigen bekam eine Pankreas-Magen-Anastomose (17,91%), bei den Patienten < 75 Jahren wurde diese Anastomose nur bei jedem 10. Patienten durchgeführt. Bei 8 Patienten (< 75 Jahren) beziehungsweise 2 Patienten (≥ 75 Jahre) erfolgte eine totale Pankreatoduodenektomie.

Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich in der medianen Operationsdauer: Bei Patienten der Gruppe der < 75-Jährigen betrug sie 264 min, in der Vergleichsgruppe dagegen 231 min ($p=0,006$).

Sowohl der mediane intraoperative Blutverlust als auch die intraoperative Transfusionsrate unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Der mediane intraoperative Blutverlust betrug 400 ml in beiden Gruppen ($p=0,214$), die intraoperative Transfusionsrate war mit 20,31% zu 13,84% tendenziell höher bei den älteren Patienten ($p=0,168$).

	Gruppe < 75 n= 241	Gruppe ≥ 75 n= 67	p
Operation			
- pyloruserhaltende part. Duodenopankreatektomie (n/%)	186 (77,18%)	48 (71,64%)	0,348
- klassische Whipple OP (n/%)	55 (22,82%)	19 (28,36%)	
Pankreasanastomose			
- Pankreatikojejunostomie (n/%)	210 (87,14%)	53 (79,10%)	0,162
- Pankreatogastrostomie (n/%)	23 (9,54%)	12 (17,91%)	
- Totale Pankreatoduodenektomie (n/%)	8 (3,32%)	2 (2,99%)	
Operationsdauer [min] (Median, Min.-Max.)	264 (105-518)	231 (117-411)	0,006
Intraoperativer Blutverlust Operateur [ml] (Median, Min.-Max.)	400 (20-4000)	400 (40-6000)	0,214
Intraoperative Transfusionsrate (n/%)	31 (13,84%)	13 (20,31%)	0,204
PDA/PDK (n/%)	156/220 (70,91%)	45/64 (70,31%)	0,926

Tab. 7: Operationsverfahren, Pankreasanastomose, Operationsdauer und intraoperativer Blutverlust (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).

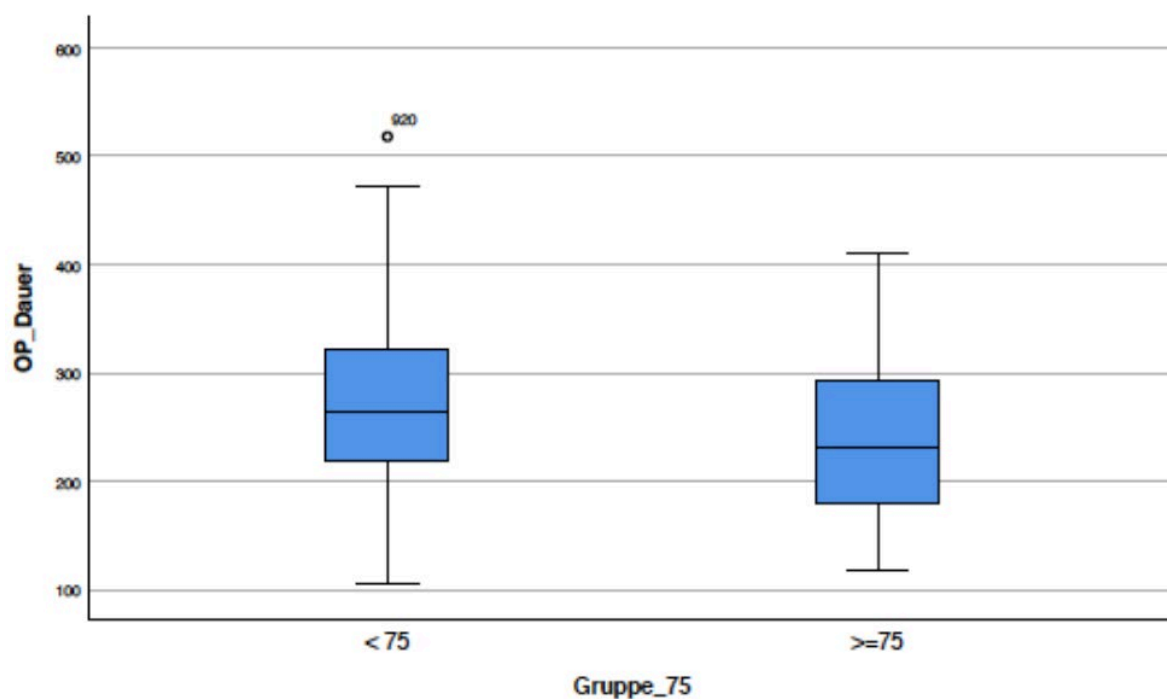


Abb. 7: OP-Dauer (Min, Box-Whisker-Plot, Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).

Ungefähr 70% der Patienten in beiden Gruppen erhielten zur OP einen PDK, sodass sich dahingehend kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab ($p=0,926$).

Die histopathologische Befundung der Resektate erfolgte anhand der TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms, 5., 6. und 7. Auflage, welche sich, wie einleitend beschrieben, nur gering unterschieden.

Die Datenauswertung ergab, dass in über 80% der Fälle ein lokal fortgeschrittenes, meist lymphatisch metastasiertes Tumorleiden vorlag: In etwa 85% der Resektate wurde der Primärtumor als pT3-Stadium klassifiziert; der Tumor überschritt dem zu Folge die Grenzen des Pankreas, ohne aber den Truncus coeliacus oder die A. mesenterica superior zu infiltrieren.

Wie Tab. 8 weiterhin zu entnehmen, konnten regionäre Lymphknotenmetastasen (N1-Stadium) bei etwa zwei Drittel der Patienten gefunden werden, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Die Resektion erfolgte bei durchschnittlich zwei Drittel der Patienten im Gesunden (R0-Resektionsrate 63,07% vs. 67,16%, $p=0,537$).

	Gruppe < 75 n= 241	Gruppe ≥ 75 n= 67	p
T- Stadium			
- T1 (n/%)	11 (4,56%)	2 (2,99%)	0,817
- T2 (n/%)	22 (9,13%)	5 (7,46%)	
- T3 (n/%)	197 (81,75%)	58 (86,56%)	
- T4 (n/%)	11 (4,56%)	2 (2,99%)	
N- Stadium			
- N0 (n/%)	74 (30,71%)	22 (32,84%)	0,739
- N1 (n/%)	167 (69,29%)	45 (67,16%)	
R- Stadium			
- R0 (n/%)	155 (64,31%)	46 (68,66%)	0,532
- R1 (n/%)	70 (29,05%)	16 (23,88%)	
- R2 (n/%)	8 (3,32%)	1 (1,49%)	
- Rx (n/%)	8 (3,32%)	4 (5,97%)	

Tab. 8: Operative Charakteristika, histopathologische Befundung (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).

4.1.5. Postoperative Komplikationen

Wie bereits einleitend erläutert, zählt die Pankreasresektion, trotz bedeutender Fortschritte der chirurgischen Technik und im perioperativen Management, weiterhin zu den komplikationsträchtigsten Eingriffen.

Der Tab. 9 ist zu entnehmen, dass sich postoperativ im Gesamtkollektiv eine Komplikationsrate von rund 65% ergab. Tendenziell traten bei den Patienten < 75 Jahre insgesamt etwas weniger Komplikationen auf, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,228$).

Zudem kann der Tabelle entnommen werden, dass die Inzidenz der unmittelbar chirurgischen Komplikationen, einerseits die eingriffsspezifischen, wie Pankreas-, Gallefisteln, aber auch der allgemeinen, chirurgischen Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen, Faszien dehiscenzen, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten der beiden Altersgruppen aufwies.

In der Gruppe der < 75-Jährigen war die postoperative Magenentleerungsstörung die häufigste Komplikation (32,78%), gefolgt von der Pankreasfistel (22,82%). Laut Tabelle 9 lag eine klinisch relevante POPF Typ B oder C vor, mit Dominanz des Typs B (15,35% vs. 4,15%).

Als dritthäufigste postoperative Komplikation erwies sich in der Gruppe der Patienten < 75 Jahre die epifasziale Wundheilungsstörung. Diese traten in 45 von 241 Fällen (18,67%) auf. Gefolgt von internistischen Komplikationen postoperativ: In 34 von 241 Fällen (14,11%) zeigten sich pulmonale Schwierigkeiten. 27 der insgesamt 241 Patienten erfuhren im Anschluss an die Operation eine kardiale Komplikation (11,20%).

In der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen sah die Häufigkeit der Verteilung postoperativer Komplikationen anders aus: Die häufigste postoperative Komplikation nach Pankreasresektion war die Magenentleerungsstörung bei 20 der 67 Patienten (29,85%). Am zweithäufigsten fanden sich pulmonale Komplikationen (18 von 67 Patienten, 26,87%). An dritter Stelle standen die kardialen Komplikationen bzw. die POPF, die jeweils bei 15 Patienten (22,39%) auftraten. Ähnlich der Patienten < 75 Jahre war auch in der Gruppe der Patienten ≥ 75 Jahre die Pankreasfistel Typ B der häufigste Typ (13,43%), an einer klinisch relevanten Pankreasfistel Typ B und C litten insgesamt 11 Patienten (16,42%) ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven.

Darüberhinaus zeigten die Daten, dass septische Komplikationen im Kollektiv der ≥ 75 -jährigen Patienten dreimal häufiger auftraten als bei den jüngeren Patienten (16,42% vs. 5,39%, $p=0,003$).

Im postoperativen Verlauf wurden mussten 52 der 308 Patienten (16,88%) reoperiert werden. Wenngleich die Reoperationsrate in der Gruppe der < 75-Jährigen tendenziell ein wenig höher lag (18,26% vs. 11,94%), wies der Unterschied keine statistische Signifikanz auf ($p=0,198$).

	Gruppe < 75 n= 241	Gruppe ≥ 75 n= 67	p
Komplikationen allgemein postoperativ (n/%)	146 (60,58%)	46 (68,66%)	0,228
Blutung postoperativ (n/%)	23 (9,54%)	9 (13,43%)	0,356
Transfusionsrate postoperativ (n/%)	55/165 (33,33%)	24/55 (43,64%)	0,168
Sepsis (n/%)	13 (5,39%)	11 (16,42%)	0,003
Pulmonal (n/%)	34 (14,11%)	18 (26,87%)	0,014
Kardial (n/%)	27 (11,20%)	15 (22,39%)	0,018
Pleuraerguss (n/%)	Einseitig 16 (6,64%) beidseitig 9 (3,73%)	Einseitig 7 (10,45%) beidseitig 9 (13,43%)	0,005
Fasziendehiszenz (n/%)	18 (7,47%)	3 (4,48%)	0,390
Wundheilungsstörung (n/%)	45 (18,67%)	9 (13,43%)	0,318
Gallefistel (n/%)	3 (1,24%)	1 (1,49%)	0,874
Pankreasfistel (n/%)	55 (22,82%)	15 (22,39%)	0,940
Klin. relevante POPF (Typ B, C) (n/%)	47 (19,50%)	11 (16,42%)	0,568
POPF-Grad: - keine (n/%) - A (n/%) - B (n/%) - C (n/%)	186 (77,18%) 8 (3,32%) 37 (15,35%) 10 (4,15%)	52 (77,61%) 4 (5,97%) 9 (13,43%) 2 (2,99%)	0,739
Delayed gastric emptying (n/%)	79 (32,78%)	20 (29,85%)	0,650
Folgeoperationen (n/%)	44/241 (18,26%)	8/67 (11,94%)	0,198

Tab. 9: Anzahl und Art der postoperativen Komplikationen (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).

4.1.6. Postoperative Verweildauer, Mortalität

Postoperativ lagen die Patienten im Median 2 (Gruppe < 75) bzw. 3 Tage (Gruppe ≥ 75) auf der Intensivstation, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p=0,688).

Der gesamte Krankenhausaufenthalt betrug im Median etwas mehr als zwei Wochen. Auch hierin unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (p=0,524), wenngleich die maximale Verweildauer in der Gruppe der Patienten < 75 Jahre mit 126 Tagen 40 Tage über der der älteren Patienten lag.

	Gruppe < 75 n= 241	Gruppe ≥ 75 n= 67	p
Intensivliegedauer [Tage] (Median, Min.-Max.)	2 (1-109)	3 (1-86)	0,688
Gesamtliegezeit [Tage] (Median, Min.-Max.)	15 (1-126)	15 (1-86)	0,524

Tab. 10: Intensivliegedauer, Gesamtliegezeit (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).

Während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes verstarben in der Gruppe der < 75-Jährigen rund 7% der Patienten. Dagegen betrug in der Gruppe der ≥ 75-Jährigen die intrahospitale Mortalität mit 16% mehr als das Zweifache der Krankenhaussterblichkeit der jüngeren Patienten, was hoch signifikant war ($p=0,018$).

Das Kriterium Entlassung wurde im Folgenden differenzierter betrachtet: Während in der Gruppe der < 75-Jährigen knapp 88% nach Hause oder in eine rehabilitative Einrichtung entlassen wurden, waren es in der Gruppe der ≥ 75-Jährigen aufgrund der höheren intrahospitalen Mortalität nur 79%. Dagegen wurden prozentual ähnlich viele Patienten aus beiden Gruppen (5,39% bzw. 4,48%) zur Weiterbehandlung in ein peripheres Krankenhaus oder die zuweisende Klinik verlegt. Eine Übersicht hierzu bietet die Tabelle 11:

	Gruppe < 75 n= 241	Gruppe ≥ 75 n= 67	p
Mortalität intrahospital - Tod intrahospital (n/%) - Entlassung/Verlegung (n/%)	17 (7,05%) 224 (92,95%)	11 (16,42%) 56 (83,58%)	0,018
Entlassungsstatus - nach Hause/Reha (n/%) - Verlegung in andere Klinik (n/%)	211 (87,56%) 13 (5,39%)	53 (79,10%) 3 (4,48%)	0,061

Tab. 11: Intrahospitale Mortalität und Entlassungsstatus (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).

4.1.7 Langzeitüberleben:

Die Auswertungen dieser Dissertation zum Langzeitüberleben der Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied im medianen Überleben zwischen den beiden Altersgruppen, wenngleich die jüngeren Patienten tendenziell einen geringen Überlebensvorteil aufwiesen: 13 Monate in der Gruppe der < 75-Jährigen (95% Konfidenzintervall 10,68; 15,32) vs. 10 Monate in der Gruppe der ≥ 75-Jährigen (95% Konfidenzintervall 5,29; 14,71), $p=0,188$. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 4,32% (Patienten < 75 Jahre) bzw. 3,85% (Patienten ≥ 75) und unterschied sich somit ebenfalls nicht

signifikant. (s. Kaplan-Meier- Kurve Abb. 8). Das mediane Follow-up betrug 93 Monate.

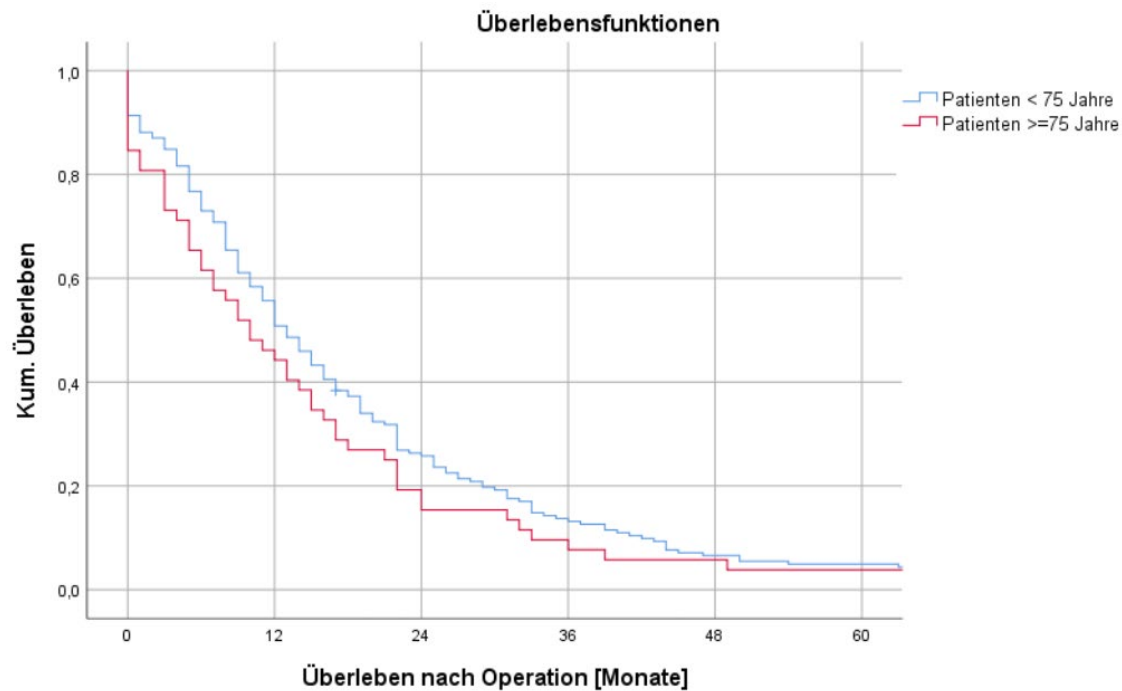


Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse unabhängig von Therapie (kumulative Überlebensfunktion, Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).

4.1.7. Chemotherapie

Eine postoperative Chemotherapie erhielt in der Gruppe der ≥ 75-Jährigen nur etwas mehr als ein Drittel der Patienten (35,71%). Dagegen wurden in der Gruppe der < 75-Jährigen prozentual fast doppelt so viele Patienten chemotherapiert (68,50%), was sich statistisch als signifikanter Unterschied erwies ($p < 0,001$).

	Gruppe < 75	Gruppe ≥ 75	p
Chemotherapie postop. (n/%)	137/200 (68,50%)	20/56 (35,71%)	<0,001

Tab. 12: Vergleich postoperative Chemotherapie (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).

Die Analyse des Langzeitüberlebens in Abhängigkeit einer postoperativ durchgeführten Chemotherapie zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,177$), wenngleich die Patienten tendenziell von einer postoperativen Chemotherapie im Hinblick auf das Langzeitüberleben zu profitieren schienen: medianes Überleben 15 Monate (95% Konfidenzintervall 12,76; 17,24) mit postoperativer Chemotherapie vs. 9 Monate (95% Konfidenzintervall 6,08; 11,92) ohne postoperative Chemotherapie.

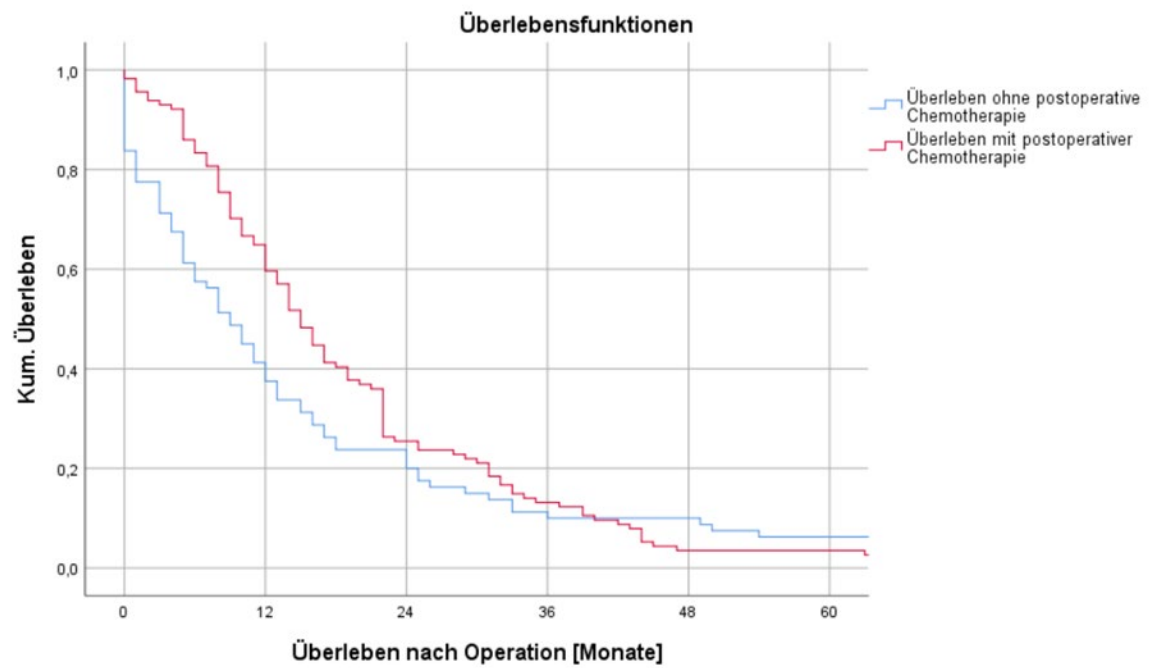


Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe $\geq$ 75-Jährige).

	Gruppe < 75	Gruppe ≥ 75
Überlebenszeit Chemo postop. [Monate]		
- erhalten (Median, 95% KI)	15 (12,21-17,79)	15 (7,56-22,44)
- nicht erhalten (Median, 95% KI)	8 (3,97-12,03)	10 (6,11-13,89)
p	0,095	0,747

Tab. 13: Vergleich mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit Chemotherapie (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).

Die gruppenspezifische Analyse (Tab. 13) zeigte, dass Patienten < 75 Jahre, im Hinblick auf das Langzeitüberleben, tendenziell mehr von einer postoperativen Chemotherapie zu profitieren schienen als die älteren, wenngleich der Unterschied in der Überlebensdauer das statistische Signifikanzniveau knapp verfehlte ($p=0,095$).

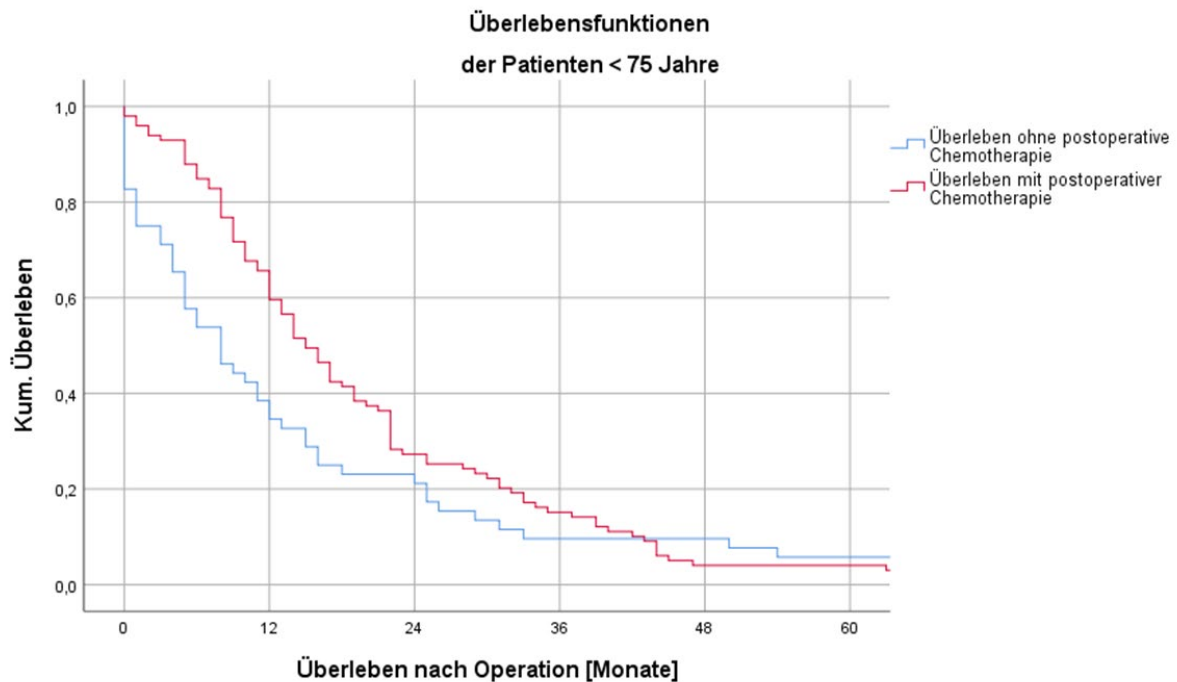


Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe < 75-Jährige).

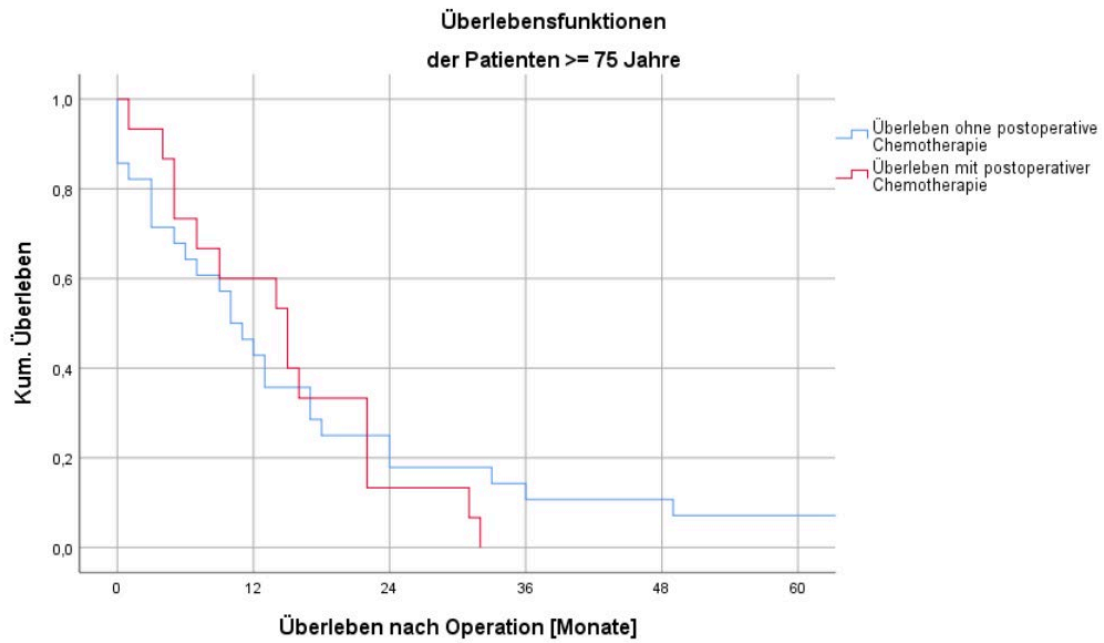


Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe ≥ 75 -Jährige).

4.2 Patientendaten Gruppe ≤ 59 -Jährige bis Gruppe ≥ 80 -Jährige

Im folgenden Untersuchungsschritt erfolgte die Diversifizierung der Studienpopulation in 4 verschiedene Untergruppen, um die zuvor beschriebenen Besonderheiten zwischen älteren und jüngeren Patienten genauer zu analysieren:

- Gruppe I: Patienten ≤ 59 Jahre,
- Gruppe II: Patienten 60-69-Jahre,
- Gruppe III: Patienten 70-79 Jahre,
- Gruppe IV: Patienten ≥ 80 -Jahre.

Auch hier erfolgte erst die Betrachtung des Gesamtkollektivs, gefolgt von einer vergleichenden Darstellung der Untergruppen in Bezug auf prä-, peri- sowie postoperative Charakteristika.

4.2.1. Zur Gruppenübereinstimmung

Das Patientenkollektiv der Gruppe I (≤ 59 -Jährige) umfasste insgesamt 60 Patienten. Darunter befanden sich 35 Männer (58,33%) und 25 Frauen (41,67%). Der Mittelwert des Alters zum Zeitpunkt der Operation lag in diesem Patientenkollektiv bei 54 Jahren (Standardabweichung, SD 5,02 Jahre).

Der Gruppe II (60-69-Jährige) wurden insgesamt 114 Patienten zugeordnet, die sich, ähnlich der Geschlechterverteilung in Gruppe I, in 66 Männer (57,89%) und 48 Frauen (42,11%) aufgliederten. Der Mittelwert des Alters bei Operation betrug in Gruppe II 66 Jahre (SD 2,69 Jahre).

Die Patientengruppe III (70-79-Jährige) umfasste ebenfalls 114 Patienten, wobei auch in dieser Gruppe der Anteil Männer ($n=59$; 51,75%) gegenüber Frauen ($n=55$; 48,25%) überwog. Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug 73,75 Jahren (SD 2,79 Jahre).

Während in den vorangegangenen Gruppen I bis III jeweils die Männer überwogen, änderte sich dieses Verhältnis in der Gruppe IV - bei den ≥ 80 -Jährigen fand sich ein höherer Frauenanteil von 3:2 ($p=0,403$).

Die Patienten der Gruppen I bis III wurden nach ihrem körperlichen Zustand zu 55-60% der ASA-Klasse II zugeordnet, wohingegen den über 80-jährigen Patienten in 55% eine schwere Allgemeinerkrankung (ASA III) attestiert wurde. Dennoch unterschieden sich die vier Gruppen im Hinblick auf den allgemeinen körperlichen Zustand der Patienten nicht signifikant voneinander ($p=0,461$).

Wie der Tabelle 14 zu entnehmen ist, unterschieden sich die vier Patientengruppen im Hinblick auf das mittlere Gewicht, die Größe sowie die Höhe der präoperativ bestimmten Tumormarker und des Bilirubin-Wertes nicht signifikant voneinander.

	Gruppe I (≤ 59) n= 60	Gruppe II (60 - 69) n= 114	Gruppe III (70 - 79) n= 114	Gruppe IV (≥ 80) n= 20	p
Alter	53,87 ± 5,02	65,82 ± 2,69	73,75 ± 2,79	83,15 ± 2,35	
Geschlecht					
- Weiblich (n/%)	25 (41,67%)	48 (42,11%)	55 (48,25%)	12 (60,00%)	0,403
- Männlich (n/%)	35 (58,33%)	66 (57,89%)	59 (51,75%)	8 (40,00%)	
ASA –Stadium					
- ASA 1 (n/%)	2 (3,33%)	0 (0,00%)	1 (0,88%)	0 (0,00%)	0,461
- ASA 2 (n/%)	36 (60,00%)	68 (59,65%)	63 (55,26%)	8 (40,00%)	
- ASA 3 (n/%)	21 (35,00%)	44 (38,60%)	48 (42,11%)	11 (55,00%)	
- ASA 4 (n/%)	1 (1,67%)	2 (1,75%)	2 (1,75%)	1 (5,00%)	
Größe [m] ± SD	1,74 ± 0,09	1,70 ± 0,09	1,70 ± 0,01	1,68 ± 0,05	0,093
Gewicht [kg] ± SD	79,0 ± 16,48	75,0 ± 15,92	70,0 ± 14,24	71,58 ± 10,05	0,089
CEA [µg/l] (Median, Min.-Max.)	4,75 (1,00-64,90)	3,35 (0,20-43,20)	3,15 (0,70-150,80)	4,60 (1,40-55,10)	0,346
CA19-9 [kU/l] (Median, Min.-Max.)	136,53 (0,60-6400,00)	185,25 (0,70-7520,00)	151,20 (0,60-11000,00)	146,40 (6,70-3284,00)	0,517
Bilirubin präoperativ [mg/dl] (Median, Min.-Max.)	0,70 (0,30-17,40)	1,30 (0,00-27,60)	0,90 (0,30-19,00)	1,60 (0,70-15,40)	0,182

Tab. 14: Vergleich der Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und ASA-Stadium, Größe, Gewicht, Gewichtsverlust, CEA, CA19-9 und Bilirubin systemisch (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).

4.2.2. Präoperative Charakteristika

Die Gruppen I bis IV wurden auf vorbestehende Begleiterkrankungen untersucht und ausgewertet. Hier fielen signifikante Unterschiede zwischen den Altersklassen auf, die in Tabelle 15 aufgeführt sind:

Bei allen Komorbiditäten zeichnete sich eine steigende Prävalenz mit zunehmendem Alter ab. An einer KHK litten zum Zeitpunkt der Operation in der Gruppe der ≤ 59-jährigen Patienten weniger als jeder Zehnte (8,93%). Bei den > 80-Jährigen war bereits fast ein Drittel (30,00%) aller Patienten von arteriosklerotischen Veränderungen der Koronararterien betroffen (p=0,044).

Eine ähnliche Tendenz war bei der arteriellen Hypertonie zu verzeichnen: In der Gruppe der ≤ 59-Jährigen war etwas mehr als ein Drittel (39,29%) der Patienten erkrankt, in der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen drei Viertel aller Patienten und damit fast doppelt so viele (75,70%). In der Gruppe der > 80-jährigen Patienten erreichte die Prävalenz des arteriellen Hypertonus 90,00%. Auch diese Unterschiede zwischen den verschiedenen Patientengruppen waren statistisch hoch signifikant (p<0,001).

An einem Diabetes mellitus war zum Zeitpunkt der Operation rund ein Drittel der ≤ 59-jährigen Patienten (33,33%) erkrankt. Auch bei diesem Kriterium zeigt sich eine steigende Tendenz über die beiden folgenden Altersgruppen (Gruppe II 42,59% vs. Gruppe III 54,13%), wenngleich in der Gruppe

der ältesten Patienten wiederum nur bei jedem 3. Patienten ein Diabetes mellitus vorlag.

Passend zum Anstieg der Prävalenz arteriosklerotischer Veränderungen, exemplarisch der KHK, sowie des Diabetes mellitus, konnte über die verschiedenen Altersgruppen hinweg auch eine Zunahme niereninsuffizienter Patienten aufgezeigt werden. In der Gruppe I fand sich kein Patient, der an einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion litt. Hingegen waren es in der Gruppe der 60 bis 69-Jährigen schon über 6%, mit stetiger Zunahme bis zur Gruppe der > 80-jährigen Patienten, von denen im Durchschnitt jeder Fünfte niereninsuffizient war. Auch hier ließ sich ein signifikanter Unterschied feststellen ($p=0,016$).

Ebenfalls hoch signifikante Ergebnisse lieferte die Untersuchung der Patienten im Hinblick auf eine vorbestehende Arrhythmie ($p=0,001$). In der Gruppe der ≤ 59 -Jährigen litt kein Patient zum Operationszeitpunkt an einer Herzrhythmusstörung (HRST), hingegen war in der Gruppe der > 80-jährigen Patienten ein Drittel von HRST betroffen.

	Gruppe I (≤ 59)	Gruppe II (60 - 69)	Gruppe III (70 - 79)	Gruppe IV (≥ 80)	p
Pulmonal (n/%)	5/57 (8,77%)	18/101 (17,82%)	20/106 (18,87%)	7/20 (35,00%)	0,061
KHK (n/%)	5/56 (8,93%)	15/105 (14,29%)	25/108 (23,15%)	6/20 (30,00%)	0,044
Art. Hypertonus (n/%)	22/56 (39,29%)	72/109 (66,06%)	81/107 (75,70%)	18/20 (90,00%)	<0,001
Niereninsuffizienz (n/%)	0/57 (0,00%)	7/104 (6,73%)	11/105 (10,48%)	4/20 (20,00%)	0,016
Arrhythmie präoperativ (n/%)	0/57 (0,00%)	19/103 (18,45%)	18/106 (16,98%)	7/20 (35,00%)	0,001
Diabetes mellitus (n/%)	19/57 (33,33%)	46/108 (42,59%)	59/109 (54,13%)	6/20 (30,00%)	0,032

Tab. 15: Vergleich der Gruppen hinsichtlich bestehender Komorbiditäten und bekannter Risikofaktoren (Gruppe I: ≤ 59 -Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80 -Jährige).

4.2.3. Vormedikation

Die Untergruppen differenziert betrachtet, ließ sich erkennen, dass sowohl die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern als auch Antikoagulantien über die Gruppen I-IV hinweg zunahm, wenngleich nicht signifikant ($p=0,339$ bzw. $p=0,391$). Während in der Gruppe der ≤ 59 -Jährigen nur rund 12% der Patienten die Indikation für eine antiaggregatorische Therapie hatten, waren es in der Gruppe der ≥ 80 -Jährigen mehr als doppelt so viele Patienten (25%). Des Weiteren fiel auf, dass Thrombozytenaggregationshemmer vom Gesamtkollektiv insgesamt häufiger eingenommen worden als Antikoagulantien.

	Gruppe I (≤ 59)	Gruppe II (60 - 69)	Gruppe III (70 - 79)	Gruppe IV (≥ 80)	p
Thrombozyten- aggregationshemmer (n/%)	7/58 (12,07%)	21/106 (19,81%)	25/107 (23,36%)	5/20 (25,00%)	0,339
Antikoagulantien (n/%)	4/59 (6,78%)	13/104 (12,50%)	17/106 (16,04%)	3/20 (15,00%)	0,391

Tab. 16: Vergleich der Gruppen hinsichtlich einer bestehenden Vormedikation (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).

4.2.4. Operative Charakteristika

Die pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD) war auch in jeder der 4 Altersgruppen im Vergleich zur klassischen Whipple-Methode das dominierende Operationsverfahren. Im Vergleich der Gruppen I-IV zeigten sich dahingehend nur kleine prozentuale Unterschiede, sodass im Allgemeinen bei drei von vier Patienten die PPPD und in etwa einem Viertel der Fälle die klassische Whipple-Operation durchgeführt wurde, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,759$).

Die Pankreas-Dünndarm-Anastomose war mit durchschnittlich 85% in allen Gruppen die häufigste Rekonstruktionsform ($p=0,899$) (s. Tab. 17).

Die Indikation zur totalen Pankreatoduodenektomie wurde mit steigender Altersklasse immer seltener gestellt, in der Gruppe der ≥ 80-Jährigen wurde die komplette Entfernung der Bauchspeicheldrüse nicht einmal durchgeführt.

Während sich bezüglich der medianen Operationsdauer im Vergleich zwischen den Gruppen < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre noch ein statistisch signifikanter Unterschied ergab ($p=0,006$), zeigten sich nun im Vergleich der Gruppen I bis IV keine signifikanten Unterschiede bei gering kürzerer Operationszeit bei den ≥ 80-jährigen Patienten ($p=0,271$).

	Gruppe I (≤ 59) n= 60	Gruppe II (60 - 69) n= 114	Gruppe III (70 - 79) n= 114	Gruppe IV (≥ 80) n= 20	p
Operation					
- Pankreatoduodenektomie (n/%)	47 (78,33%)	89 (78,07%)	84 (73,68%)	14 (70,00%)	0,759
- klassische Whipple OP (n/%)	13 (21,67%)	25 (21,93%)	30 (26,32%)	6 (30,00%)	
Pankreasanastomose					
- Pankreatikojejunostomie (n/%)	52 (86,67%)	96 (84,21%)	98 (85,96%)	17 (85,00%)	0,899
- Pankreatogastrostomie (n/%)	5 (8,33%)	14 (12,28%)	13 (11,41%)	3 (15,00%)	
- Totale Pankreatoduodenektomie (n/%)	3 (5,00%)	4 (3,51%)	3 (2,63%)	0 (0,00%)	
Operationsdauer [min] (Median, Min.-Max.)	271 (111-518)	251 (105-421)	261 (132-473)	233 (117-408)	0,271
Intraoperative Transfusionsrate (n/%)	8/57 (14,04%)	14/107 (13,08%)	19/105 (18,10%)	3/19 (15,79%)	0,774
PDA/PDK (n/%)	41/55 (74,55%)	73/105 (69,52%)	73/105 (69,52%)	14/19 (73,68%)	0,893

Tab. 17: Vergleich der Gruppen hinsichtlich Operationsverfahren, Pankreasanastomose, Operationsdauer, intraoperativer Transfusionsrate, PDA/PDK (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).

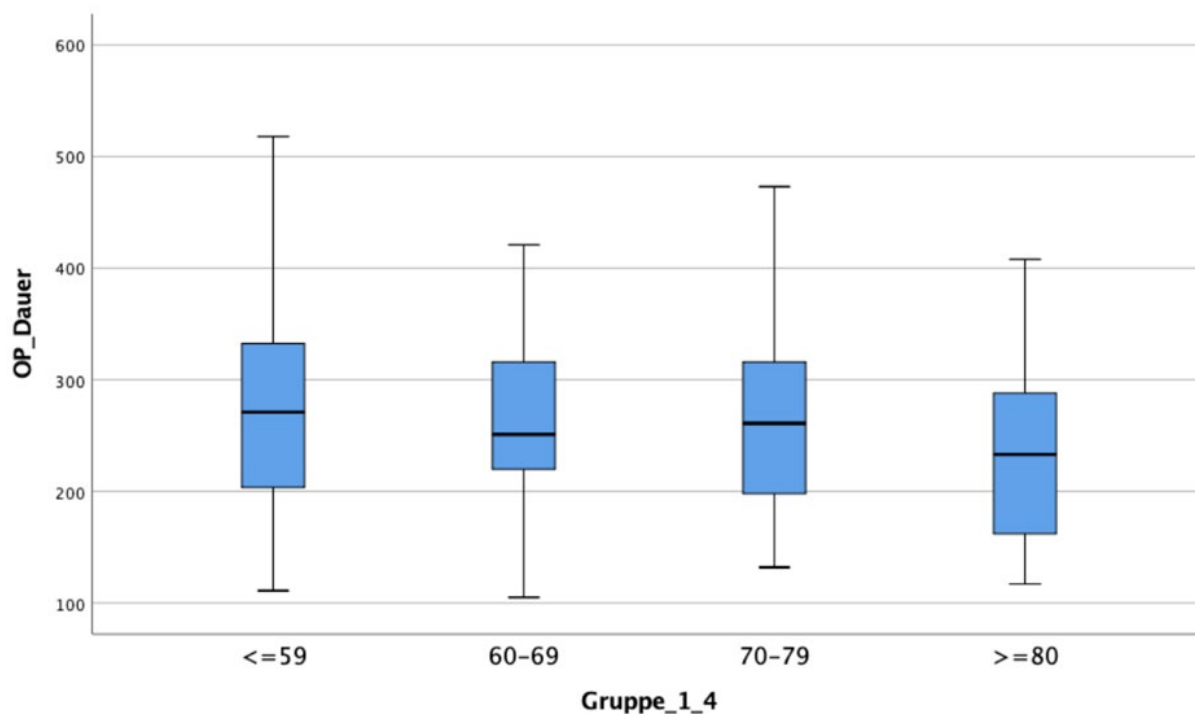


Abb. 12: OP-Dauer (Min, Box-Whisker-Plot, Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).

Als weiteres operatives Charakteristikum wurde die intraoperative Transfusionsrate analysiert: Die geringste Quote intraoperativ verzeichneten hier die 60-69-Jährigen (13,08%), während die höchste Quote in der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen (18,10%) ermittelt wurde. Diese allenfalls geringen Schwankungen bedeuteten keine statistische Signifikanz ($p=0,774$).

Im Rahmen der Auswertung der perioperativ erhobenen Daten zeigte sich, dass, ähnlich der Gruppenauswertung < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre, unabhängig vom Patientenalter ein PDK perioperativ bei circa 2/3 der Patienten gelegt worden war. Somit unterschieden sich die 4 Gruppen dahingehend nicht signifikant voneinander ($p=0,893$, s. Tab. 17).

Die Auswertung der histopathologischen Befunde in Bezug auf die TNM-Klassifikation der Tumorresektate ergab folgende Ergebnisse:

Die Mehrheit der Tumoren konnte dem pT3-Stadium zugeordnet werden, wobei prozentual eine steigende Häufigkeit dieses Stadiums über die Altersklassen hinweg zu verzeichnen war (80% in der Gruppe I, bis zu 90% in der Gruppe IV), jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede, $p=0,581$. Bei über 8% der jüngeren Patienten (≤ 59 Jahre) wurde postoperativ ein pT4 Stadium diagnostiziert, wohingegen bei den älteren Patienten dieses fortgeschrittene Tumorstadium seltener bis gar nicht (Gruppe IV) vorkam.

In 70,40% aller Patienten wurden Lymphknotenmetastasen (pN1-Stadium) gefunden, wobei in der Gruppe der Patienten ≤ 59 Jahre sogar 80% der Patienten ein pN1 Stadium hatten. Die Unterschiede zwischen den 4 Gruppen waren statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,156$).

Die Resektion erfolgte im Durchschnitt bei circa zwei Drittel der Patienten mikroskopisch im Gesunden (R0), nur in der Gruppe der ältesten Patienten war die R0-Resektionsrate geringer, wenn auch nicht signifikant.

	Gruppe I (≤ 59) n= 60	Gruppe II (60 - 69) n= 114	Gruppe III (70 - 79) n= 114	Gruppe IV (≥ 80) n= 20	p
T- Stadium					
- T1 (n/%)	1 (1,67%)	7 (6,14%)	5 (4,39%)	0 (0,00%)	0,581
- T2 (n/%)	6 (10,00%)	8 (7,02%)	11 (9,65%)	2 (10,00%)	
- T3 (n/%)	48 (80,00%)	94 (82,45%)	95 (83,33%)	18 (90,00%)	
- T4 (n/%)	5 (8,33%)	5 (4,38%)	3 (2,63%)	0 (0,00%)	
N- Stadium					
- N0 (n/%)	12 (20,00%)	36 (31,58%)	42 (36,84%)	6 (30,00%)	0,156
- N1 (n/%)	48 (80,00%)	78 (68,42%)	72 (63,16%)	14 (70,00%)	
R- Stadium					
- R0 (n/%)	38 (63,33%)	76 (66,67%)	77 (67,54%)	10 (50,00%)	0,409
- R1 (n/%)	18 (30,00%)	30 (26,32%)	29 (25,44%)	9 (45,00%)	
- R2 (n/%)	4 (6,67%)	2 (1,75%)	3 (2,63%)	0 (0,00%)	
- Rx (n/%)	0 (0,00%)	6 (5,26%)	5 (4,39%)	1 (5,00%)	

Tab. 18: Vergleich der Gruppen hinsichtlich operativer Charakteristika, histopathologische Befundung (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).

4.2.5. Postoperative Komplikationen

Die Rate aller Komplikationen war in der Gruppe der Patienten ≤ 59 Jahre am geringsten: In dieser Gruppe erlitt weniger als jeder Zweite (48,33%) eine postoperative Komplikation, dahingegen haben in den Gruppen der 60 bis 69-Jährigen sowie der 70 bis 79-Jährigen jeweils zwei Drittel aller Patienten eine oder mehrere Komplikationen im postoperativen Verlauf erlitten. Bei den ≥ 80-Jährigen betrug die postoperative Komplikationsrate 60%. Es zeigte sich zwar damit eine Tendenz zu Ungunsten des höheren Alters, jedoch ohne statistische Signifikanz (p=0,088).

Postoperative Blutungen traten in der Gruppe der < 59-Jährigen am seltensten auf (3,33%). Mit zunehmender Altersklasse stieg die Inzidenz an (bis 15% bei den Patienten ≥ 80 Jahre), p=0,203.

Ähnlich verhielt sich die Transfusionsrate. Während von den Patienten ≤ 59 Jahre sich nur jeder 5. Patient postoperativ transfusionspflichtig zeigte, war es in der Gruppe der ≥ 80-Jährigen fast jeder Zweite (p=0,774).

	Gruppe I (≤ 59) n= 60	Gruppe II (60 - 69) n= 114	Gruppe III (70 - 79) n= 114	Gruppe IV (≥ 80) n= 20	p
Komplikationen insgesamt (n/%)	29 (48,33%)	75 (65,79%)	76 (66,67%)	12 (60,00%)	0,088
Blutung postoperativ (n/%)	2 (3,33%)	15 (13,16%)	12 (10,53%)	3 (15,00%)	0,203
Transfusionsrate postoperativ (n/%)	8/39 (20,51%)	31/85 (36,47%)	32/78 (41,03%)	8/18 (44,44%)	0,774
Sepsis (n/%)	1 (1,67%)	8 (7,02%)	11 (9,65%)	4 (20,00%)	0,048
Pulmonal (n/%)	4 (6,67%)	18 (15,79%)	25 (21,93%)	5 (25,00%)	0,056
Kardial (n/%)	0 (0,00%)	13 (11,40%)	24 (21,05%)	5 (25,00%)	0,001
Pleuraerguss (n/%)	Einseitig 3 (5,00%) Beidseitig 1 (1,67%)	Einseitig 9 (7,89%) Beidseitig 4 (3,51%)	Einseitig 9 (7,89%) Beidseitig 11 (9,65%)	Einseitig 2 (10,00%) Beidseitig 2 (10,00%)	0,263
Fasziendehiszenz (n/%)	2 (3,33%)	11 (9,65%)	7 (6,14%)	1 (5,00%)	0,428
Wundheilungsstörung (n/%)	9 (15,00%)	23 (20,18%)	18 (15,79%)	4 (20,00%)	0,767
Gallefistel (n/%)	0 (0,00%)	2 (1,75%)	2 (1,75%)	0 (0,00%)	0,700
Pankreasfistel (n/%)	11 (18,33%)	30 (26,32%)	26 (22,81%)	3 (15,00%)	0,537
Klin. relevante POPF Typ B, C (n/%)	11 (18,33%)	27 (23,68%)	18 (15,79%)	2 (10,00%)	0,324
POPF Grad: - keine (n/%) - A (n/%) - B (n/%) - C (n/%)	49 (81,67%) 0 (0,00%) 10 (16,67%) 10 (16,67%)	84 (73,68%) 3 (2,63%) 22 (19,30%) 5 (4,39%)	88 (77,19%) 8 (7,02%) 12 (10,53%) 6 (5,26%)	17 (85,00%) 1 (5,00%) 2 (10,00%) 0 (0,00%)	0,227
Folgeoperationen (n/%)	4 (6,67%)	27 (23,68%)	18 (15,79%)	3 (15,00%)	0,039

Tab. 19: Vergleich der Gruppen hinsichtlich postoperativer Komplikationen (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).

Wie Tabelle 19 weiterhin zu entnehmen ist, traten septische Komplikationen mit zunehmendem Alter der Patienten signifikant häufiger auf ($p=0,048$). Während in der Gruppe der ≤ 59-Jährigen noch 1,67% der Patienten betroffen waren, stieg die Prävalenz in der Gruppe der 60 bis 69-Jährigen auf 7,02%, gefolgt von der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen mit 9,65%, sowie der Gruppe der > 80-Jährigen mit rund 20%.

Eine ähnliche Tendenz zeigte sich beim Kriterium postoperative kardiale Komplikationen.

Während in der Gruppe der < 59-Jährigen kein Patient an diesen litt, traten sie bei immerhin einem Viertel der Patienten in der Gruppe der > 80-Jährigen auf ($p=0,001$).

Auch postoperative pulmonale Komplikationen waren mit zunehmendem Alter häufiger, statistisch bei den über 80-jährigen Patienten viermal häufiger als bei den Patienten < 59 Jahre, wenngleich dieser

Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte ($p=0,056$).

In der Inzidenz der chirurgischen Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen, Fasiendehiszenzen, aber auch im Auftreten von postoperativen Galle- oder Pankreasfisteln unterschieden sich die verschiedenen Altersgruppen nicht signifikant:

Eine postoperative Gallefistel erlitten lediglich jeweils 2 Patienten in den Gruppen II und III ($p=0,700$). Die höchste Rate einer postoperativen Pankreasfistel (26,32%) fand sich in der Gruppe der Patienten zwischen 60 und 69 Jahren, mit zunehmendem Alter nahm die Fistelrate ab (15% bei den ≥ 80 -jährigen Patienten; $p=0,537$).

Eine ähnliche Verteilung zeigte sich auch bei der differenzierten Betrachtung der klinisch relevanten Pankreasfistel Typ B und C. Auch deren Prävalenz war in den mittleren Altersgruppen am höchsten mit abnehmender Tendenz mit zunehmendem Alter ($p=0,227$).

In jeder der vier Altersgruppen mussten Patienten im postoperativen Verlauf einer oder mehreren Folgeoperationen zugeführt werden: Die Reoperationsrate war in der Gruppe der 60- bis 69-jährigen Patienten am höchsten (23,68%), wogegen Patienten ≤ 59 Jahre am seltensten reoperiert werden mussten.

4.2.6. Postoperative Verweildauer, Mortalität

Während sich die Dauer der Intensivliegezeit gleichmäßig über die einzelnen Subgruppen verteilte (im Median 3 Tage, $p=0,312$), zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Gesamtliegezeit ($p=0,003$): Die kürzeste Krankenhausverweildauer wiesen Patienten in der Gruppe der ≤ 59 -Jährigen (im Median 13 Tage) auf, wohingegen Patienten der Gruppe der ≥ 80 -Jährigen im Median 19 Tage im Krankenhaus postoperativ verbrachten.

	Gruppe I (≤ 59) n= 60	Gruppe II (60 - 69) n= 114	Gruppe III (70 - 79) n= 114	Gruppe IV (≥ 80) n= 20	p
Intensivliegedauer [Tage] (Median, Min.-Max.)	3 (1-22)	2 (1-35)	3 (1-109)	3,50 (1-39)	0,312
Gesamtliegezeit [Tage] (Median, Min.-Max.)	13 (7-53)	16 (1-79)	15 (1-126)	18,50 (11-43)	0,003

Tab. 20: Vergleich der Gruppen hinsichtlich Intensiv- und Gesamtliegezeit (Gruppe I: ≤ 59 -Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80 -Jährige).

Das Patientenkollektiv der Gruppen I bis IV wurde ebenfalls im Hinblick auf die intrahospitale Mortalität analysiert.

Postoperativ verstarben in der Gruppe I (≤ 59 -Jährige) 2 von 60 Patienten (3,33%) während des Krankenhausaufenthaltes.

Es zeigte sich eine signifikant zunehmende Mortalität mit zunehmendem Patientenalter ($p=0,014$) mit

einem Maximum (15,79%) in der Gruppe der Patienten bis 79 Jahre.

Zudem fiel auf, dass die Patienten der höchsten Altersgruppe nach Abschluss der chirurgischen Behandlung prozentual deutlich häufiger zur Weiterbehandlung in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden (15% der Patienten) als die jüngeren Patienten, die poststationär sehr viel häufiger in eine Rehaklinik oder in die Häuslichkeit entlassen wurden und nur in 4-5% der Fälle in einem Krankenhaus weiterbehandelt werden mussten.

	Gruppe I (≤ 59) n= 60	Gruppe II (60 - 69) n= 114	Gruppe III (70 - 79) n= 114	Gruppe IV (≥ 80) n= 20	p
Intrahospital-Mortalität (n/%)					
- Tod intrahospital	2 (3,33%)	6 (5,26%)	18 (15,79%)	2 (10,00%)	0,014
- Entlassung/Verlegung	58 (96,67%)	108 (94,74%)	96 (84,21%)	18 (90,00%)	
Entlassungsstatus (n/%)					
- Tod	2 (3,33%)	6 (5,26%)	18 (15,79%)	2 (10,00%)	0,200
- nach Hause/Reha	55 (91,67%)	102 (89,48%)	92 (80,70%)	15 (75,00%)	
- Verlegung in andere Klinik	3 (5,00%)	6 (5,26%)	4 (3,51%)	3 (15,00%)	

Tab. 21: Vergleich der Gruppen hinsichtlich intrahospitaler Mortalität und dem dokumentierten Entlassungsstatus (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).

4.2.7. Langzeitüberleben

Das mediane Überleben der Patienten der verschiedenen Altersgruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander. In der Gruppe I (≤ 59-Jährige) ergab die Auswertung der Überlebensdaten ein medianes Überleben von 11 Monaten (95% Konfidenzintervall 7,75; 14,25), das der Gruppen II und III betrug jeweils 14 und 13 Monate (II: 95% Konfidenzintervall 10,68; 17,32; III: 95% Konfidenzintervall 9,96; 16,05). Im Vergleich dazu war das mediane Überleben der Patienten der Gruppe IV mit acht Monaten (95% Konfidenzintervall 2,31;13,69) deutlich geringer (p=0,596).

Zudem wurde das mediane Überleben der Patienten mit und ohne postoperativ verabreichte Chemotherapie ermittelt.

Bei der Analyse der Überlebensdaten der Gruppen I-III bestätigte sich der Trend, der auch schon beim Vergleich der Gruppen < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre herausgearbeitet wurde: Patienten mit postoperativer Chemotherapie profitierten von der onkologischen Nachbehandlung mit einem deutlich verbesserten Langzeitüberleben von im Median 12 Monaten (Gruppe I) bis maximal 17 Monaten (Gruppe III). Dieser Überlebensvorteil erreichte bei den jungen Patienten (≤ 59 Jahre) sogar statistische Signifikanz (p=0,021).

Einzig die Patienten ≥ 80 Jahre schienen von einer postoperativen Chemotherapie nicht zu profitieren. Das mediane Überleben der onkologisch nachbehandelten Patienten lag im Median 5 Monate unter dem der lediglich nachgesorgten Patienten, wenngleich sich daraus keine statistische Signifikanz ergab.

Das Follow-up betrug 93 Monate im Median (im Minimum sieben Tage und im Maximum 190 Tage).

	Gruppe I (≤ 59)	Gruppe II (60 - 69)	Gruppe III (70 - 79)	Gruppe IV (≥ 80)	p
Medianes Überleben [Monate] (Median, 95% KI)	11 (7,75-14,25)	14 (10,68-17,32)	13 (9,96-16,05)	8 (2,31-13,69)	0,596
Medianes Überleben ohne Chemotherapie postoperativ [Monate] (Median, 95% KI)	8 (2,16-13,84)	6 (0-12,57)	9 (4,47-13,53)	10 (2,95-17,05)	
Medianes Überleben mit Chemotherapie postoperativ [Monate] (Median, 95% KI)	12 (10,25-13,75)	15 (12,00-17,99)	17 (12,31-21,69)	5 (2,06-7,94)	
p	0,021	0,672	0,308	0,426	
Follow-up [Monate] (Median, Min.-Max.)	93 (7-190)				

Tab. 22: Vergleich der Gruppen hinsichtlich medianen Überlebens, medianen Überlebens mit und ohne Chemotherapie (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).

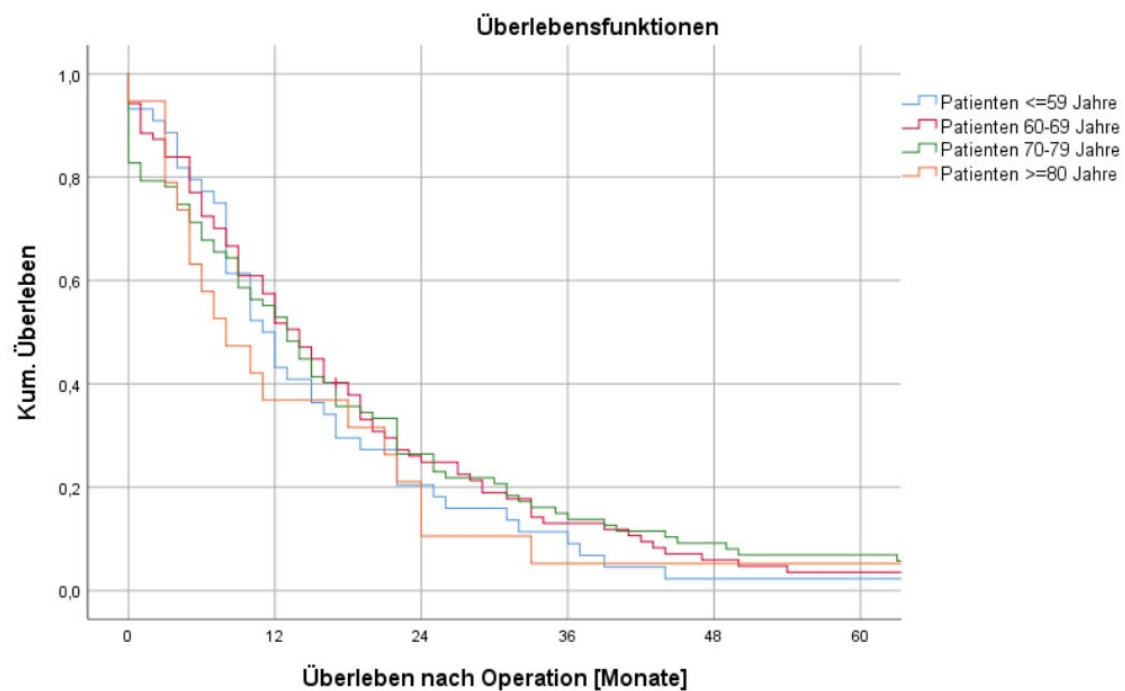


Abb. 13: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).

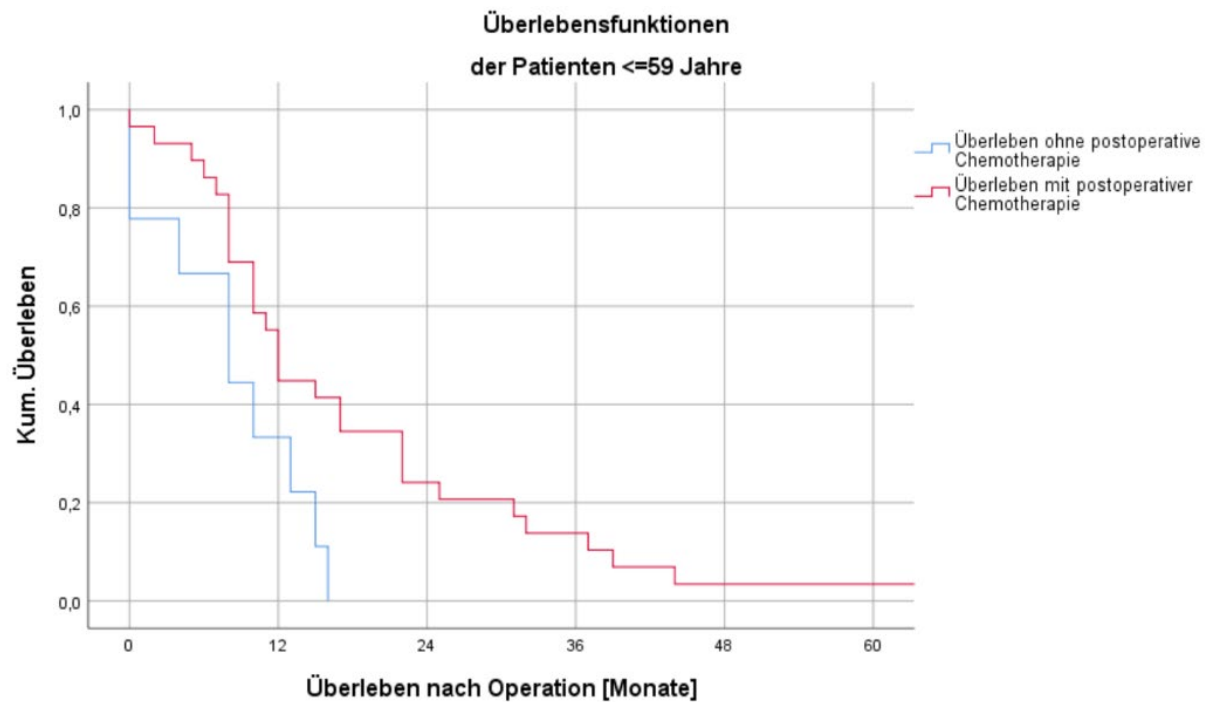


Abb. 14: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe I: ≤ 59-Jährige).

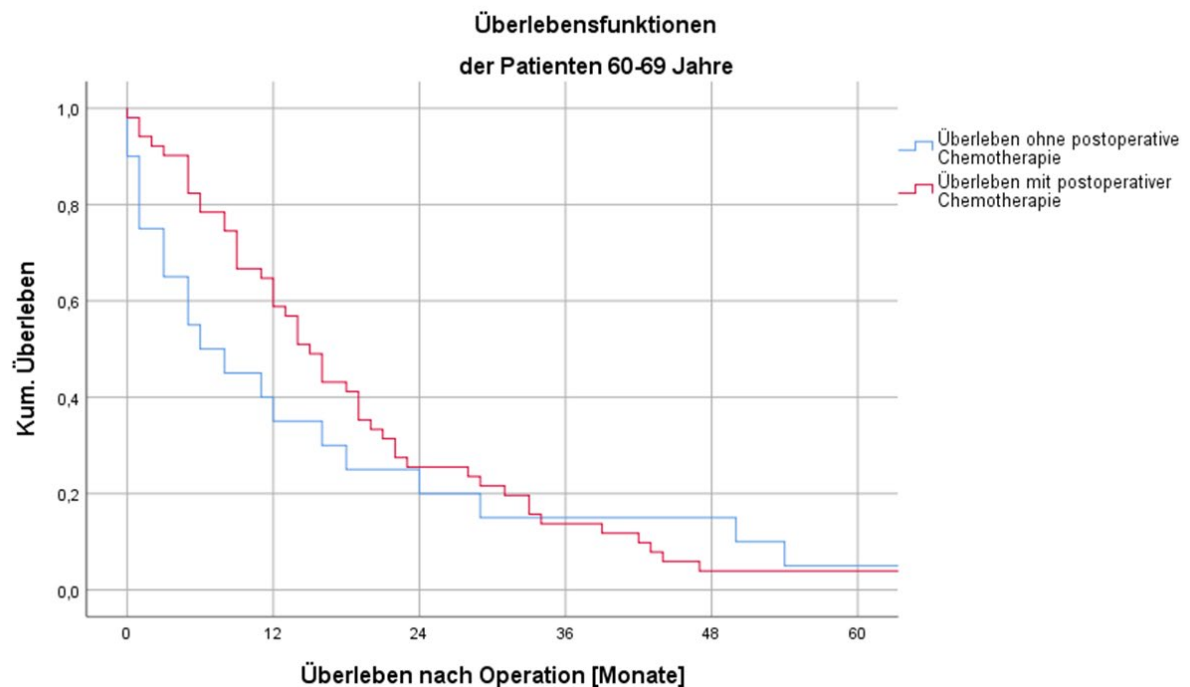


Abb. 15: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe II: 60-69-Jährige).

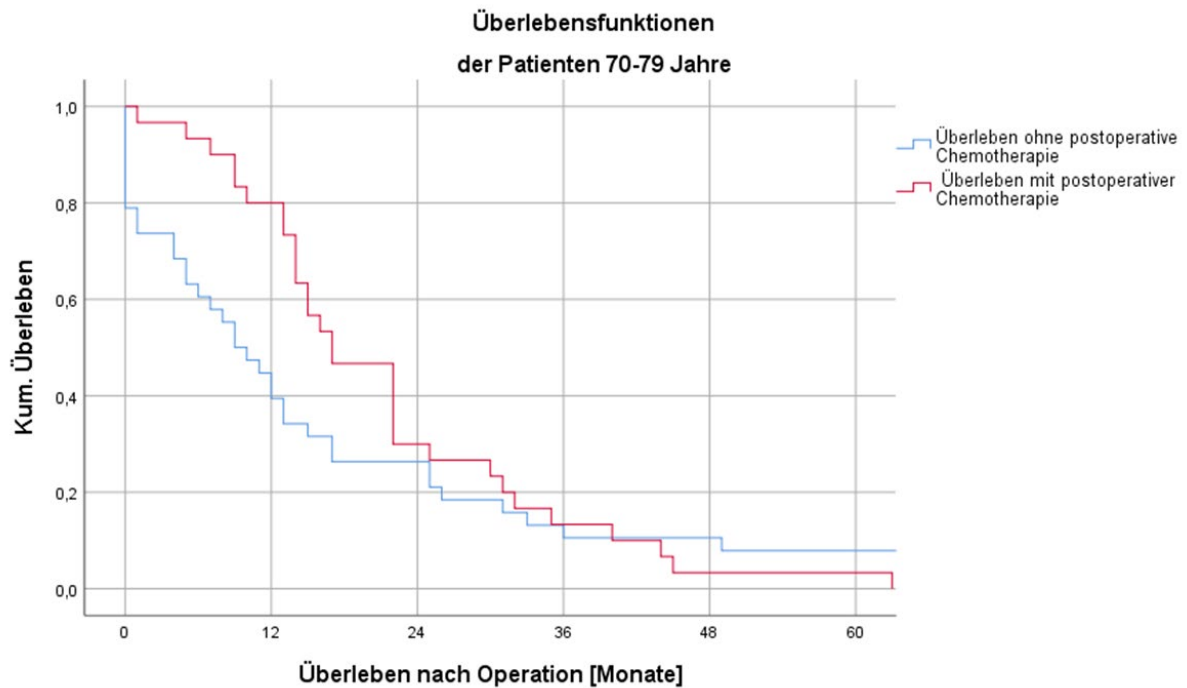


Abb. 16: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe III: 70-79-Jährige).

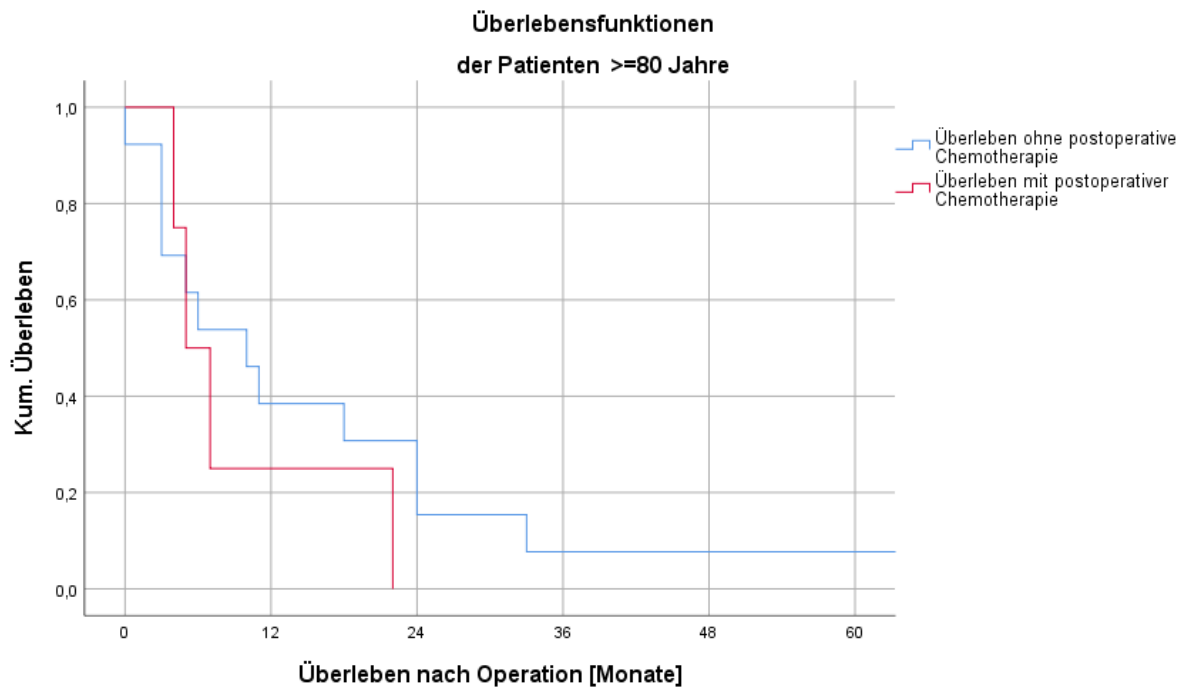


Abb. 17: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe IV: ≥ 80 -Jährige).

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1 Gruppenübereinstimmung

5.1.1. Demographischer Wandel und Zunahme der Inzidenz

Wie eingangs bereits konstatiert, erkranken heute in Deutschland etwa zwei- bis dreimal so viele Menschen wie noch vor 40 Jahren an der hochmalignen Erkrankung Bauchspeicheldrüsenkrebs (2).

Dieser Trend, der beide Geschlechter betrifft, könnte durch verschiedene Aspekte erklärt werden.

Zum einen durch eine Veränderung der Demographie: Bis 2020 ist mit einer Alterszunahme der Bevölkerung sowie einem weiteren Anstieg der Erkrankungs- und Sterbefälle zu rechnen (2; 3). Während 1950 noch jeder 100. Einwohner ≥ 80 Jahre alt war, werden heute bereits 6% als ‚hochaltrig‘ (s. 2.2 ‚Alter(n) und Krankheit‘) angesehen. Da sich dieser Anteil vermutlich bis 2060 sogar verdoppeln soll, wird Hochaltrigkeit zu einem Massenphänomen in unserer Bevölkerung werden (5) - und, damit verbunden, die erhebliche Inzidenz altersbedingter chronischer und onkologischer Erkrankungen (6; 7; 112) ebenfalls. Hierzu zählt auch das PC. Demzufolge kann die Alterszunahme der Bevölkerung als ein Grund für einen weiteren Anstieg der Erkrankungs- und Sterbefälle des Pankreaskarzinoms gewertet werden (2; 3).

Inzidenz onkologischer Erkrankungen in Abhängigkeit vom Lebensalter	
Altersgruppe [Jahre]	Inzidenz
45 - 49	300
55 - 59	750
65 - 75	1200
80 - 84	2400
> 85	2300

Abb. 18: Inzidenz onkologischer Erkrankungen in Abhängigkeit vom Lebensalter, modifiziert nach Kolb (7)

Zum anderen kann die Ursache für den altersabhängigen Anstieg von hochmalignen Erkrankungen, wie dem PC, die häufig jahre- oder jahrzehntelange Exposition gegenüber verschiedenen Umwelt- und Risikofaktoren sein (s. 2.3 Ätiologie), die zu einer progredienten Schädigung von Organen, wie in unserem Fall der Bauchspeicheldrüse, führen kann.

Es kann zu einer chronischen Erkrankung mit dauerhafter Funktionseinschränkung bis hin zum –verlust, beispielsweise im Rahmen einer chronischen oder Pankreatitis, kommen. Diese kann wiederum als Vorläuferform eines PC gewertet werden (113; 114).

Daten zu Häufigkeiten von Krebserkrankungen, wie dem Pankreaskarzinom, in räumlich definierten Bevölkerungsgruppen zu sammeln, diese auszuwerten und durch Erfassung der einzelnen Behandlungsschritte sowie der Nachsorge zu ergänzen, ist Aufgabe der epidemiologischen und klinischen Krebsregister. Deren landesweite Gründung hat sich als überaus bedeutsam für den Nachweis einer altersabhängigen Inzidenz erwiesen.

1926 wurde das erste Krebsregister der Bundesrepublik Deutschland durch drei Krankenschwestern in Hamburg ins Leben gerufen. Es überlebte die Zeit des Nationalsozialismus jedoch nicht.

1952/53 wurde erstmals, und auf Basis einer gesetzlichen Meldepflicht beruhend, das Nationale Krebsregister der DDR angelegt. Nach der politischen Wende und vorübergehend fehlender Rechtsgrundlage wurde es erst wieder 1992 von den Bundesländern Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Sachsen gemeinsam fortgeführt.

Demgegenüber folgte in der BRD erst 1967 die Gründung des zweiten Krebsregisters - und gleichzeitig des ersten in einem Flächenstaat, dem Saarland. Ohne gültige Rechtsgrundlage musste auch dieses 1977/78 vorübergehend für ein Jahr geschlossen werden. Dennoch gilt es bis heute als das Vollständigste.

Diesen Instituten ist ebenso gemein, Daten hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven, Überleben und Tod zu sammeln. Vervollständigt werden diese durch Angaben aus Präventions- sowie Screeningprogrammen. Somit leisten Krebsregister einen eminent wichtigen Beitrag zur Qualitätssicherung in der Versorgung krebskranker Menschen (8; 115; 2).

5.1.2. Alter, Geschlechterverteilung

Das dieser Arbeit zugrunde liegende mediane Erkrankungsalter der Patienten betrug 68 Jahre und steht damit im Einklang mit bereits veröffentlichten epidemiologischen Daten: Hier wird unabhängig vom Geschlecht ein Intervall von 65 bis 76 Jahren für das PC angegeben (116; 2; 14; 3). Dieses Ergebnis unterstreicht einmal mehr, dass es sich hierbei um eine Erkrankung des hohen Lebensalters handelt (s. 2.2. Alter(n) und Krankheit). Weiterhin bestätigen die eigenen Daten die Ergebnisse von Luttges J et al. (4), dass diese Tumorentität vor dem 40. Lebensjahr extrem selten auftritt (Gruppe I: $53,87 \pm 5,02$ Jahre).

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied. Diese Daten decken sich mit den aktuell veröffentlichten epidemiologischen Daten des Robert-Koch-Instituts, denen zufolge sich die Inzidenz beider Geschlechter annähernd deckungsgleich darstellt (2).

5.1.3. ASA

Das präoperative Risikoprofil der Patienten unter Berücksichtigung vorbestehender Erkrankungen wird mithilfe der ASA-Klassifikation eingeschätzt. Selbst wenn bei lokal limitiertem Tumor eine R0-Resektion des PC möglich scheint, kann ein präoperativ festgestellter, sehr reduzierter körperlicher Zustand des Patienten dazu führen, nach Beratung des Patienten und in dessen Einvernehmen, eine Behandlungsalternative zu der sehr ausgedehnten und folglich risikoreicheren Operation zu wählen. Zumindest aber erfordert ein derartiges Szenario eine dezidiertere Aufklärung des Patienten über dessen erhöhtes Risiko für Morbidität und Mortalität, verglichen mit einem Patienten ohne entsprechendem Risikoprofil.

Der aktuellen Literatur zufolge, beeinflussen ASA 3-Status und kardiopulmonale Komorbiditäten signifikant die postoperative Komplikationsrate (116; 117; 118). Korrelierend dazu zeigte die retrospektive Aufarbeitung der eigenen Daten, dass in beiden Gruppen (< 75 und ≥ 75 Jahre) in der Mehrzahl Patienten mit nur leichten Systemerkrankungen ohne funktionelle Einschränkung (ASA 2-Status) der Operation zugeführt wurden (< 75 : 60,49% vs. ≥ 75 : 52,24%).

Weiterhin zeigte die Analyse der eigenen Daten aber auch, dass mit zunehmendem Patientenalter der ASA 3-Anteil tendenziell zunahm, dieser in der Gruppe der Patienten höchsten Alters sogar die prozentual stärkste ASA-Klasse repräsentierte. Dies ist dem natürlichen Altersprozess geschuldet, demzufolge mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender Vorerkrankungen zunimmt (9; 119). Wie unseren Ergebnissen aber weiterhin zu entnehmen ist, schließt eine ASA-3 klassifizierte und damit schwere Allgemeinerkrankung Dank heutiger operativer wie auch intensivmedizinischer Verbesserungen, eine Operation des Pankreaskarzinoms nicht aus. Einen umso höheren Stellenwert erlangt in solchen Fällen jedoch, wie bereits erwähnt, die individuelle und ausführliche Aufklärung des Patienten einerseits, andererseits aber auch die Behandlung dieses Patientenkollektivs an Zentren mit der erforderlichen operativen, wie auch intensivmedizinischen Expertise und Routine (120).

ASA 4 Patienten stellten in allen 4 Altersgruppen eine Ausnahme dar. Ihnen wird eine risikobehaftete Operation wie die Pankreaskopfresektion in der Regel nicht mehr angeboten, da das peri- als auch postoperative Risiko zu groß wäre, als dass sich ein Überlebensvorteil daraus ergeben würde. Dies unterstreicht, dass bei der Indikationsstellung zur Operation die Patienten vor allem im Hinblick auf die Schwere ihrer Vorerkrankungen selektioniert werden, das Alter an sich ist nur von untergeordneter Relevanz.

5.1.4. Größe, Gewicht, Gewichtsverlust

Im Hinblick der Gruppenübereinstimmung wurden ebenfalls Kriterien wie Körpergröße, Gewicht und Gewichtsverlust analysiert.

Hinsichtlich der Körpergröße ergaben unsere Daten in den Gruppenvergleichen, dass diese mit

zunehmendem Alter abnahm.

Gleichfalls wurde das Körpergewicht des Patientengutes analysiert. In unserer Studie zeigte sich, dass das untersuchte Patientengut durchschnittlich (noch) normgewichtig war. Tumorerkrankungen, insbesondere das PC, werden zu den konsumierenden Erkrankungen gezählt, sodass neben den am häufigsten aufgezählten Erstsymptomen eines PDAC wie Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Steatorrhö, schmerzloser Verschlussikterus (47%), häufig auch ein Gewichtsverlust (60%) (121; 122; 114) zu verzeichnen ist. Ronga et al. (123) gingen bereits 2014 davon aus, dass ca. 80% der Patienten mit PDAC im Laufe ihrer Erkrankung ein Cancer Anorexia Cachexia Syndrome entwickeln (122).

Anorexie ist hierbei der medizinische Fachbegriff für Appetitlosigkeit - im Rahmen dieser Erkrankung bedingt durch Schmerzen, psychische Komorbiditäten oder aber ein verändertes Geschmacksempfinden, ggf. auch infolge einer bestimmten Medikation. Laut Ockenga et al. (124) konnten keine metabolischen Ursachen bei gastrointestinalen Krebserkrankungen nachgewiesen werden (122).

Unter Kachexie wird eine massive Abmagerung, einhergehend mit einem Abbau der Speicherfettdepots sowie der generalisierten Muskelatrophie, verstanden. Sie gilt, im Gegensatz zur Anorexie als Ergebnis verschiedenartiger Einflüsse der Neoplasie auf den Organismus, wie z.B. Reaktion des Körpers auf tumoreigene Substanzen wie Zytokine, proteolytische und lipolytische Prozesse, sowie hormonelle Veränderungen (122; 125; 126).

Somit kann das Cancer Anorexia Cachexia Syndrome im Rahmen des fortgeschrittenen Stadiums der tumorösen Erkrankung verheerende Auswirkungen auf den Therapieverlauf und -erfolg haben: Untersuchungen zeigen, dass kachektische Patienten schlechter auf eine Chemotherapie ansprechen, weniger Zyklen durchlaufen und häufiger an den Nebenwirkungen dieser leiden (127; 122). Außerdem wird die Kachexie als Ursache für 30 - 80 % der Todesfälle bei fortgeschrittenem Tumorleiden vermutet, wobei das Ausmaß des Gewichtsverlustes direkt mit der Überlebensdauer korreliert (128; 129; 70; 122). Sie wird daher als prognostischer Faktor aufgefasst.

Dass im Mittel noch normale Gewicht des analysierten Patientengutes spricht somit für ein frühes, nicht generalisiertes Tumorleiden, welches noch einer chirurgischen und ggf. einer additiven Behandlung zugänglich ist.

5.2 Präoperative Charakteristika

Im Rahmen der präoperativen Anamnese zeigte sich, dass bei einem relevanten Anteil der analysierten Patienten zuvor bereits weitere onkologische Erkrankungen diagnostiziert worden waren. Sowohl in der Gruppe der < 75-Jährigen als auch in der Gruppe der ≥ 75-Jährigen handelte es sich hierbei mehrheitlich um das Kolorektale Karzinom bzw. das Mammakarzinom.

Das Kolorektale Karzinom (KRK) ist mit 61.000 Neuerkrankungen das dritthäufigste Karzinom des Mannes bzw. das zweithäufigste Karzinom der Frau in Deutschland. Hierbei handelt es sich ähnlich

dem PC um eine Erkrankung des höheren Alters: Über 95% der KRK werden nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert, wobei sich die Inzidenz bei den über 40-Jährigen alle zehn Jahre verdoppelt und das mittlere Erkrankungsalter des Mannes bei 72 Jahren, das der Frau bei 75 Jahren liegt (38; 130). Unsere Daten konnten in der Gruppe der ≥ 75 -jährigen eine Koinzidenz mit dem KRK bei knapp einem Drittel der Patienten bestätigen.

Das KRK wird, ähnlich wie das PC, in der Entstehung durch das Einwirken von Risikofaktoren wie dem Genuss von Tabak oder Alkohol, fett- und fleischreicher, ballaststoffarmer Nahrung und Adipositas über einen längeren Zeitraum begünstigt.

Das Risiko an einem PC zu erkranken, wird, wie bereits in der Einleitung beschrieben, auch durch genetische Prädisposition und familiäre Belastung erhöht. Im Rahmen von Tumordispositionssyndromen wie der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) und dem hereditären nicht-polypösen Kolonkarzinom (HNPCC) mit Keimbahnmutationen im APC-Gen bzw. in Mismatchrepair-Genen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2), konnte eine Koinzidenz des KRK mit anderen Tumoren wie dem PC nachgewiesen werden. Patienten mit einem HNPCC tragen bspw. eine 8 - 9-fache Risikoerhöhung ebenfalls an einem PC zu erkranken (131).

Neben dem KRK konnte eine Koinzidenz mit dem Mamma- sowie dem Ovarialkarzinom nachgewiesen werden. Das Mammakarzinom wird gleichermaßen als eine Erkrankung des Alters angesehen. Laut dem Robert-Koch-Institut (RKI) (2) liegt hier das mittlere Erkrankungsalter bei 64,3 Jahren. 37% der Patienten erkranken in Deutschland im Alter von ≥ 70 Jahren. Seit 1970 hat sich die Inzidenz in Deutschland mehr als verdoppelt. Zwar ist die Mortalitätsrate initial ebenfalls um 40% gestiegen, jedoch seit Mitte der 90er Jahre wieder deutlich rückläufig.

Beim Mamma- und Ovarialkarzinom mit Keimbahnmutationen im BRCA1-, BRCA2- und evtl. PALB2-Gen wurde ein vermehrtes Auftreten von Pankreaskarzinomen beobachtet: So beträgt das standardisierte Inzidenzrisiko (SIR) bei Patienten mit einer BRCA1-Mutation rund 4, für BRCA2-Träger rund 6 (132). Bei Patienten mit einem familiären Pankreaskarzinom (mindestens 2 erstgradige Verwandte mit einem PC) finden sich ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von BRCA1/2-Mutationen (133; 134; 135; 136). Damit ist eine BRCA2-Keimbahnmutation die häufigste bisher bekannte genetische Alteration beim FPC (12).

5.3 Risikofaktoren/Komorbiditäten

5.3.1. Risikofaktoren

Die Internationale Agentur für Krebsforschung der WHO (IARC) veröffentlichte 2018 in ihrem jüngsten Bericht, dass die Krebslast im selben Jahr auf 18,1 Millionen Neuerkrankungen und 9,6 Millionen Todesfälle weltweit zu beziffern sei. Damit rangiert Krebs weltweit auf Platz zwei der gesundheitlichen Todesursachen, hinter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Wie eingangs bereits beschrieben, werden Tumorerkrankungen häufiger in wirtschaftlich stärkeren Regionen bzw. Nationen diagnostiziert. Neuerkrankungen nehmen dort seit Jahren kontinuierlich zu. Während in den vergangenen Jahrzehnten Krebs vor allem durch Armut und Infektionen verursacht wurde, wird eine solche Erkrankung heutzutage zum einen durch verbesserte Diagnose- und Screeningverfahren öfter diagnostiziert, zum anderen durch einen für Industrieländer charakteristischen Lebensstil hervorgerufen. So sind im Jahre 2018 von den schätzungsweise 440.000 Krebsneuerkrankungen bei den 35- bis 84-Jährigen in Deutschland rund 180.000 vornehmlich den Risikofaktoren Rauchen, Alkohol, ungesunde Ernährung sowie Bewegungsmangel zuzuschreiben. Diese Annahme bliebe auch dann noch bestehen, wenn die höhere Lebenserwartung als Risikofaktor herausgerechnet werden würde. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass sich von fünf Krebserkrankungen nach Schätzungen etwa zwei mit einem gesünderen Lebensstil verhindern lassen würden (137; 138; 139; 140; 141).

Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehören außerdem chronische Infektionen, Belastungen mit krebserregenden Stoffen in der Umwelt sowie am Arbeitsplatz, die hier nur vollständigkeithalber aufgezählt werden sollen (2).

a) Rauchen

Nach Hochrechnungen des Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) konnte 2018 fast jede 5. neu diagnostizierte Krebserkrankung auf den Genuss von Tabak zurückgeführt werden. Daher wird Rauchen als größter, vermeidbarer Krebsrisikofaktor angesehen, der mit bis zu 14 verschiedenen Tumorentitäten kausal in Zusammenhang gebracht werden kann. Die eigenen Daten sind mit den Ergebnissen von Wolfgang et al. (142) gut vereinbar: Rauchen kann als der häufigste Risikofaktor für die Entstehung eines PC angesehen werden - es gibt Schätzungen, wonach rund 20-25 % aller PC-Fälle auf Zigarettenrauch zurückzuführen sind (140; 143; 144; 145).

In dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv gab rund jeder dritte Patient an, zu rauchen oder geraucht zu haben. Interessanterweise gab es signifikante Unterschiede zwischen den jüngeren (< 75 Jahre) und den älteren Patienten, bei denen die Prävalenz des Nikotinabusus weniger als die Hälfte betrug.

Aktive Raucher tragen ein 2,2-fach höheres Risiko gegenüber Nichtrauchern an einem PC zu erkranken (139; 140; 143).

Durch eine entsprechende Prävention könnte der Rückgang der Raucherprävalenz und damit einhergehend der Krankheitslast weiter gefördert werden.

Einerseits könnten die momentanen Bemühungen noch weiter ausgebaut werden, indem Empfehlungen der WHO wie Steuererhöhungen, restriktive Werbeverbote und eine verbesserte Unterstützung beim Raucherausstieg konsequent weiter umgesetzt werden würden (140; 146).

Andererseits bleibt es fraglich, ob eingreifende Änderungen in den Lebensstil im fortgeschrittenen Alter noch den erwünschten präventiven Effekt zu Folge haben. So muss ein Raucher mindestens 9 Jahre

nikotinabstinent bleiben, um sein Bronchialkarzinomrisiko auf die Hälfte eines aktiven Rauchers zu vermindern (7). Daher müssen Präventionsmaßnahmen bei jüngeren Menschen greifen, während im Alter eher die Maßnahmen zur Vorsorge und Früherkennung von Tumorleiden eine entscheidende Rolle spielen.

b) Alkohol

Von den 2018 aufgetretenen Krebsneuerkrankungen sind voraussichtlich rund 9500 auf hohen Alkoholkonsum zurückzuführen. Dies geht aus Schätzungen des DKFZ (140), veröffentlicht zum Weltkrebstag 2019, hervor. Damit gilt Alkohol als zweitwichtigster Risikofaktor. Auch von den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten gab jeder fünfte an, einen übermäßigen Alkoholkonsum zu haben oder gehabt zu haben. Ähnlich dem Nikotinabusus war die Rate bei den jüngeren Patienten 1,5-fach höher als bei den Älteren.

Bei der Karzinogenese spielen Ethanol und sein Abbauprodukt Acetaldehyd eine entscheidende Rolle, welche über die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen für den Menschen als kanzerogen eingestuft werden (140; 143; 147; 148; 149). Des Weiteren konnte durch Criddle et al. (150) nachgewiesen werden, dass Alkohol zur Akkumulation von Fettsäureethylester in der Bauchspeicheldrüse (FSEE) führt.

Demzufolge konnte in der Übersichtsarbeit von Maisonneuve (147) gezeigt werden, dass ein täglicher Alkoholkonsum von ≥ 30 g das PC-Risiko um 20% erhöht, jedoch gaben Rehm et al. (151) zu bedenken, dass hinsichtlich des Krebsrisikos kein risikofreier Schwellenwert definiert werden kann (140).

Es erscheint daher plausibel, dass Prävention die attributive Krebsinzidenz senken könnte (152).

c) Chronische Pankreatitis

Hierbei handelt es sich um ein multifaktorielles Syndrom, bedingt durch Risikofaktoren wie Alkoholmissbrauch, Tabakgenuss sowie genetische Veränderungen. Diese tragen ebenfalls entscheidend zur Entwicklung eines PDACs bei.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bestand eine chronische Pankreatitis bei durchschnittlich jedem zehnten Patienten.

Der chronische Entzündungsprozess wird durch eine gestörte Autophagie aufrechterhalten. Dies führt zu einer Akkumulation des p62-Proteins, der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B, welcher wiederum die Expression proinflammatorischer Mediatoren bewirkt. Daraufhin locken Zytokine und Adhäsionsmoleküle Immunzellen an und halten den Entzündungsprozess aufrecht.

Laut Leitlinie (14) weisen Patienten mit langjähriger chronischer Pankreatitis ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PC auf. Dies wird durch die Veröffentlichungen anderer Autoren (143; 153; 154) unterstützt, denen zufolge davon ausgegangen wird, dass 5% der Patienten mit einer chronischen Pankreatitis im Laufe von 20 Jahren ein PC entwickeln.

In Analogie hierzu berichten Duell et al. (153), dass eine stattgehabte Pankreatitis mit einem fast 6-fach erhöhten Risiko an einem PC zu erkranken einhergeht (OR: 5.57, 95% KI: 4.39–7.07). Ferner

konnten sie darlegen, dass dieses Risiko mit der Dauer der Pankreatitis zunimmt: Dieses erhöht sich auf das fast 14-fache für ein Intervall von mindestens 2 Jahren (OR: 13,56; 95% KI 8,72–21,90).

Trotz Hinweisen auf eine erhöhte Inzidenz, ergibt sich laut Leitlinie (14) keine generelle Empfehlung zum Screening dieser Risikogruppe zur rechtzeitigen Detektion eines PCs.

5.3.2. Komorbiditäten

Bezüglich vorbestehender Begleiterkrankungen bei Krebserkrankungen gibt es zum Teil widersprüchliche Veröffentlichungen:

Verschiedene Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer Krebsdiagnose und einer erhöhten Komorbidität hin und belegen dies durch die hohe Prävalenz von Begleiterkrankungen bei älteren Krebspatienten (155; 156; 157; 158; 159). Andere Forschungen vermochten dies hingegen nicht zu belegen (160; 161).

Unabhängig davon können Komorbiditäten ebenso wie Risikofaktoren einer Krebserkrankung mit dieser interagieren und deren Prognose beeinflussen:

Zum einen können Symptome, die durch Begleiterkrankungen verursacht werden, mit denen der malignen Erkrankung übereinstimmen oder diese sogar verschleiern. Daher kann unter Umständen eine frühzeitige Diagnose erschwert oder verzögert werden.

Zum anderen können Komorbiditäten die Durchführung einer Tumorthherapie beeinflussen oder gar verhindern.

Vorbestehende Begleiterkrankungen sind also wichtige Variablen, die bei der Behandlung onkologischer Patienten berücksichtigt werden müssen und die mitunter für Therapie- und Prognose- (mit-) entscheidend sind.

a) Diabetes mellitus

Lebensstilfaktoren wie ungesunde Ernährung, Adipositas und geringe körperliche Aktivität, stellen Risikofaktoren für Erkrankungen wie Diabetes mellitus (D.m.) dar (162). Hierbei handelt es sich um eine chronische Störung der Glukosetoleranz.

Everhart et al. (163) und Elena et al. (164) konnten ab einer Diabetesdauer von mindestens 2 Jahren einen Anstieg des relativen Risikos eines PC nachweisen. Zudem waren zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose 70% der Patienten bereits an einer gestörten Glukosetoleranz im Sinne eines Prädiabetes oder bereits einem manifesten D.m. erkrankt (17).

Arbeiten von Aggarwal et al. (165) zeigten, dass eine Koinzidenz von Pankreaskarzinom und D.m. in rund 70% aller PC-Fälle gefunden werden kann und damit weit häufiger auftritt als bei anderen Tumorentitäten. Demnach sollte diese chronische Erkrankung sowohl als Risikofaktor, als auch als Folge eines PDACs bzw. als erster Hinweis auf ein solches in Betracht gezogen werden.

In der vorliegenden Arbeit fand sich eine Koinzidenz des Diabetes mellitus von rund 44% ohne Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen, sodass unsere Ergebnisse etwas unterhalb der

Resultate von Aggarwal et al. (165) liegen.

Dennoch bleibt die im Vergleich zu anderen Tumorentitäten überdurchschnittlich häufige Assoziation von D.m. und PC festzuhalten, welche dazu Anlass geben sollte, im Rahmen der Abklärung eines jeden neu aufgetretenen D.m. im Alter auch eine orientierende Untersuchung der Bauchspeicheldrüse durchzuführen (14; 56).

b) Apoplex

Bei aggressiven Tumorentitäten wie dem PC findet sich, bedingt durch Malignom-induzierte pathophysiologische Prozesse, ein hohes kurz- und mittelfristiges Risiko für thromboembolische Ereignisse, einschließlich des ischämischen Hirninfarktes (166; 167; 168; 169).

Über 75% der Apoplex-verursachenden Malignome konnten histologisch als Adenokarzinome gesichert werden, zu denen ebenfalls das PDAC als die histopathologisch häufigste Form des PC gezählt wird.

In dem von uns untersuchten Kollektiv lag die Rate an Schlaganfällen, je nach Altersklasse, zwischen 7 und 11%, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Einschränkend muss erwähnt werden, dass keine Angaben vorlagen, ob ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Apoplex und die Diagnose des PDAC bestand, sodass unsere Daten keine Kausalität zwischen PDAC und erhöhtem Schlaganfallrisiko zulassen.

c) Niereninsuffizienz

Komorbiditäten wie eine chronische Herzinsuffizienz, eine arterielle Hypertonie oder ein Diabetes mellitus können das Risiko sowohl einer chronischen Niereninsuffizienz als auch eines akuten Nierenversagens (ANV) erhöhen (170; 171).

Im der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv stieg die Prävalenz einer vorbestehenden Niereninsuffizienz bei den ≥ 75 -jährigen Patienten im Vergleich zu den jüngeren Patienten signifikant um das 3-fache an. Damit ist auch die chronische Niereninsuffizienz eine typische Begleiterkrankung des höheren und hohen Alters.

In der klinischen Praxis erfordert sie eine, über das gewöhnliche Maß hinaus, besonders intensive Patientenführung prä-, peri- wie auch postoperativ: Schon präoperativ und im Rahmen der Therapieplanung muss berücksichtigt werden, dass bestimmte Medikamente, ggf. auch Chemotherapeutika, nicht oder nur dosisadaptiert verabreicht werden können. Auch peri- und postoperativ stellt eine vorbestehende Niereninsuffizienz eine Herausforderung für die Behandelnden dar, sei es im Hinblick auf das Flüssigkeits- und Infusionsmanagement oder beispielsweise die postoperative Antikoagulation, die häufig an die Nierenfunktion adaptiert werden muss, um eine Akkumulation mit dem Risiko von Blutungen zu vermeiden.

Nicht selten tritt perioperativ bei diesen Patienten eine temporäre Verschlechterung der vorbestehenden Niereninsuffizienz, meist multifaktoriell bedingt (Volumenverschiebung, hämodynamische Instabilität etc.), auf (172; 173).

Ferner sollte eine erneute Einschränkung der Nierenfunktion im postoperativen Verlauf stets Anlass zu entsprechender Umfelddiagnostik sein: Ihre Abklärung sollte nicht nur die Abfrage möglicher nephrotoxischer Medikamente beinhalten, sondern auch das Augenmerk auf ggf. septische, hämorrhagische als auch akut kardiale Komplikationen richten lassen, auf die insbesondere chronisch vorgeschädigte Nieren schon bei geringer Volumenverschiebung sehr sensibel reagieren könnten (174). Auf lange Sicht ist selbst ein leichtgradiges ANV mit einer verlängerten Hospitalisation (175; 176), einer erhöhten Rate an Rehospitalisationen (177), einem höheren Risiko für eine Verschlechterung einer chronischen Nierenerkrankung (178), sowie einem deutlich reduzierten Langzeitüberleben (175; 176; 178) assoziiert (174).

Abgesehen von den relevanten Begleiterkrankungen, die zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen können, oder sich aber als Folge dieser einstellen können, ist eine vorbestehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion somit ein relevanter Faktor, der nicht nur bei der Therapieplanung, sondern auch peri- und postoperativ zu besonderer Aufmerksamkeit und Überwachung des Patienten Anlass geben muss.

d) Pulmonale Komorbiditäten

Zu den chronisch-pulmonalen Erkrankungen zählt die chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Hierbei handelt es sich um eine Erkrankung, die vornehmlich bei Patienten ab dem 40. Lebensjahr erstdiagnostiziert wird. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz chronischer Lungenerkrankungen mit dem höheren Alter zunimmt (15,98% vs. 23,08% bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren zum Zeitpunkt der Operation).

Die bedeutungsvollste Noxe für die Entwicklung einer COPD ist laut WHO der chronisch direkte bzw. indirekte Konsum von Tabak (90%) (118; 137; 179). Da dieser auch für das PC einer der wichtigsten Risikofaktoren darstellt, mag die relativ hohe Prävalenz einer chronischen Lungenschädigung in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv erklären (jeder Vierte der Patienten ≥ 75 Jahre).

Auch die COPD könnte somit als Begleiterkrankung das Outcome insbesondere älterer Patienten negativ beeinflussen. Adam et al. (180) konnten nachweisen, dass nach abdominalchirurgischen Eingriffen die 30-Tage-Morbiditäts- und Mortalitätsrate sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten mit COPD gegenüber jenen ohne COPD signifikant erhöht waren ($p < 0,001$).

Ähnlich konnten Sujatha-Bhaskar et al. (181) zeigen, dass an COPD erkrankte Patienten bei offenen im Gegensatz zu laparoskopischen Eingriffen, in der genannten Studie am Beispiel der Kolektomie untersucht, eine erhöhte Rate respiratorischer Komplikationen aufwiesen: Hierzu wurden die Pneumonie, die Reintubation und eine verlängerte Abhängigkeit von Beatmungsgeräten gezählt.

In Analogie zu den Ergebnissen der soeben genannten Studien beobachteten wir bei den älteren Patienten neben der, wie genannt, höheren Inzidenz chronisch pulmonaler Erkrankungen, im postoperativen Verlauf ebenfalls eine signifikant höhere Rate an pulmonalen Komplikationen (14,11% vs. 26,87% bei den Patienten ≥ 75 Jahre, $p = 0,014$).

Somit müssen Patienten mit vorbestehender, chronischer Lungenerkrankung als Hochrisikogruppe angesehen werden. Die Erkrankung, insbesondere das Ausmaß der daraus resultierenden pulmonalen Beeinträchtigung, muss in jedem Fall präoperativ evaluiert und ggf. medikamentös optimiert werden. Auch postoperativ erfordert die pulmonale Begleiterkrankung eine engmaschige Überwachung, intensive Physio-, Inhalations- und ggf. medikamentöse Therapie, um schwerwiegenden Komplikationen vorzubeugen.

e) Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden die arterielle Hypertonie, die Koronare Herzerkrankung (KHK) und Arrhythmien definiert.

Bei der arteriellen Hypertonie handelt es sich ebenfalls um eine Erkrankung des höheren bis hohen Alters. Entsprechend der Daten des RKI steigt die Prävalenz des Bluthochdruckes bis zum 70. Lebensjahr nahezu linear an. In der Altersgruppe der 70-79-Jährigen sind 3 von 4 Erwachsenen in Deutschland an einer arteriellen Hypertonie erkrankt (182). Die Prävalenzkurve des Bluthochdruckes erreicht dann bei ungefähr 85% der über 80-Jährigen ihren Höhepunkt (183).

Somit stellt auch die arterielle Hypertonie als typische, altersassoziierte Erkrankung eine häufige Komorbidität bei vielen Patienten mit onkologischen Erkrankungen dar (184).

In unserer Analyse war die arterielle Hypertonie sogar die mit Abstand am häufigsten diagnostizierte Komorbidität: Sie fand sich bei fast zwei Drittel der Patienten < 75 Jahre und mehr als 80% der über 75-Jährigen; bei den über 80-jährigen Patienten waren sogar 9 von 10 Patienten an einem arteriellen Hypertonus erkrankt.

Anhand der Analyse der postoperativen Daten zeigte sich, dass auch die Rate der kardialen Komplikationen mit zunehmendem Alter signifikant zunahm:

Keiner der unter 60-jährigen vs. 25% der über 80-jährigen Patienten ($p=0,001$) erlitten eine postoperative kardiale Komplikation. Insofern gibt es Anzeichen, dass sowohl die Rate allgemeiner postoperativer Komplikationen, aber auch speziell kardialer Komplikationen, wie von Casadei et al. (117) beschrieben, bei vorbestehendem kardialem Risikoprofil erhöht sein könnten, jedoch ohne eindeutige Zusammenhänge aus den vorliegenden Daten ableiten zu können.

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) gehört, wie die arterielle Hypertonie, zu den kardiopulmonalen Begleiterkrankungen und entsteht durch atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien. Mit einer Lebenszeitprävalenz von 9,3% bei den 40-79-Jährigen gehört sie zu den wichtigsten Volkskrankheiten (185). Neben dem männlichen Geschlecht und einem niedrigen sozialen Status ist auch das höhere Alter mit einer höheren Lebenszeitprävalenz einer KHK, inklusive Herzinfarkt, verbunden (186).

Auch die Ergebnisse unserer Arbeit zeigten eine zunehmende Prävalenz mit steigendem Alter, sodass in der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen rund jeder 4. Patient an einer KHK erkrankt war.

Durch die Kollegen der Anästhesiologie werden Patienten, die an einer KHK erkrankt sind, präoperativ dem ASA-3-Schweregrad (111) und damit der operativen Hochrisikogruppe zugeordnet.

Studien anderer Autoren zufolge weist diese Patientengruppe signifikant höhere postoperative Komplikations-, Morbiditäts- und Mortalitätsraten auf (117; 116; 118): So ergaben die Analysen von Ballarin et al. (118), dass bei allen Patienten mit einer KHK, und entsprechend ASA-3-Score, postoperativ Komplikationen auftraten. Casadei et al. (117) konnten die Ergebnisse unterstreichen und zudem zeigen, dass die Sterblichkeitsrate in dieser Patientengruppe signifikant höher war.

Dies verdeutlicht, dass bei Patienten mit vorbestehender KHK mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei operativen Eingriffen gerechnet werden muss.

Stadlbauer et al. (187) legen daher nahe, im Rahmen der präoperativen Risikoevaluierung das individuelle Risiko des Patienten für den geplanten Eingriff ins Verhältnis zum erwarteten Nutzen zu stellen und ggf. die risikoärmere Therapieform zu wählen. Beim Pankreaskarzinom im Stadium der Resektabilität wird jedoch, eine ausführliche Aufklärung und Beratung der Patienten vorausgesetzt, die Entscheidung zur Operation, sofern medizinisch vertretbar, häufiger getroffen werden als bei anderen Erkrankungen, da diese dem Patienten einzige Option auf Kuration wahr.

Des Weiteren wurden alle in der vorliegenden Untersuchung eingeschlossenen Patienten auf die Koinzidenz einer Herzrhythmusstörung - als weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor - untersucht. Auch Herzrhythmusstörungen treten gehäuft im höheren und hohen Alter auf. In dem von uns untersuchten Patientengut traten Arrhythmien in der Gruppe der älteren Patienten (≥ 75 Jahre) mehr als doppelt so häufig auf wie bei den jüngeren Patienten ($p=0,006$). Bei der Analyse der 4 Subgruppen auf das Vorliegen einer Arrhythmie war dieser Unterschied noch ausgeprägter: Während bei keinem der Patienten ≤ 59 Jahre eine Herzrhythmusstörung als Vordiagnose bekannt war, waren in der Gruppe der über 80-jährigen Patienten mehr als ein Drittel der Patienten von einer Arrhythmie betroffen ($p=0,001$). Eine genauere Spezifizierung der Rhythmusstörung nach Lokalisation und Herzfrequenz erfolgte nicht. Nichtsdestotrotz sind sie mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität assoziiert, wobei in Abhängigkeit des Subtyps Unterschiede bestehen (188).

5.4 Vormedikation

Unter dem Kriterium Vormedikation wurde die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien analysiert.

Thrombozytenaggregationshemmer sind Medikamente, die zur Prävention arterieller Thromben sowie bei akutem Koronarsyndrom bzw. nach Stentimplantationen eingesetzt werden.

Antikoagulantien stellen Hemmstoffe der plasmatischen Blutgerinnung dar und sind ein wichtiger Bestandteil in der Therapie tiefer Beinvenenthrombosen, Lungenarterienembolien, Vorhofflimmern und nach mechanischem Herzklappenersatz.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz dieser Erkrankungen und folglich auch die Indikation zur Einnahme dieser Substanzen zu, wie auch an dem der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv zu erkennen war. In der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen nahmen fast doppelt so viele Patienten Thrombozytenaggregationshemmer sowie Antikoagulantien ein wie in der Gruppe der jüngeren Patienten ($p=0,016$ bzw. $p=0,049$). Auch in der Subgruppenanalyse der 4 Altersgruppen zeigte sich eine ansteigende Einnahmehäufigkeit mit zunehmendem Alter bis hin zur Verdoppelung in der Gruppe der Patienten ≥ 80 Jahre im Vergleich zu den Patienten der jüngsten Altersgruppe.

Als ursächlich für den hohen Anteil von Patienten mit antiaggregatorischen Medikamenten und Antikoagulantien im untersuchten Kollektiv muss neben der Altersstruktur der Patienten auch folgende Besonderheit diskutiert werden:

Cronin-Fenton et al. (189) zufolge weisen Krebskranke ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 4-8-fach höheres Risiko auf, venöse thromboembolische Komplikationen (VTE) zu entwickeln. Unter dem Begriff VTEs werden tiefe Venenthrombosen sowie Lungenembolien zusammengefasst. Cronin-Fenton konnte herbei nachweisen, dass die Inzidenzrate einer VTE am höchsten bei Patienten mit einem PC (IR=40,9) war. Dieses Risiko entsteht durch das häufig höhere Patientenalter, insbesondere aber durch das Freisetzen von Prokoagulantien durch Tumorzellen, venöse Gefäß-Stase und Endothelschäden, sowie durch den Einsatz von Chemo- und / oder endokriner Therapie. Darüber hinaus bergen die perioperativ häufig eingesetzten zentralvenösen Katheter das Risiko thromboembolischer Ereignisse (190).

Unter Einbeziehung der sich verändernden Altersstruktur, der zunehmenden Lebenserwartung sowie der altersabhängigen kardiovaskulären Risikofaktoren gibt es Hinweise, dass etwa 20% aller VTEs bei Krebspatienten auftreten und umgekehrt, dass etwa 20% aller Tumorpatienten in ihrem Krankheitsverlauf VTEs entwickeln (191; 192; 193), als Folge derer dann eine mitunter lebenslange Antikoagulation indiziert ist.

5.5 Operative Charakteristika

5.5.1. Operation

Wie bereits erwähnt, gilt die chirurgische Therapie für den Patienten als die einzig potentiell kurative Option beim PC (194; 14).

Obwohl sich in den vergangenen Jahren die postoperative Morbidität und Mortalität nach Pankreatoduodenektomie verbessert haben, bestehen weiterhin Bedenken bezüglich resezierender Pankreaseingriffe im Alter.

Im Universitätsklinikum des Saarlandes wurden bei primär resektablen Pankreaskopftumoren sowohl die pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie (PPPD nach Traverso-Longmire) als auch das klassische Operationsverfahren nach Kausch-Whipple durchgeführt. Die onkologische Pankreaskopfresektion unter Erhalt des Magens und des Pylorus, die PPPD, stellte dabei das bevorzugte Verfahren dar und wurde in fast 75% der Fälle, unabhängig vom Alter der Patienten, durchgeführt. Neben dem Erhalt des Magens in seiner Gesamtheit ermöglicht die PPPD eine chirurgische Anastomose einzuparen und die Gesamtoperationszeit tendenziell zu verkürzen sowie den Blutverlust zu reduzieren (72; 74). Onkologisch bedeutet dies jedoch keinen Abstrich in der bereits 1980 von Traverso et Longmire geforderten Radikalität (74; 75; 195), die Tumorfreiheit des distalen Magens und Pylorus vorausgesetzt.

5.5.2. Pankreasanastomose

In der vorliegenden Studie war die Pankreas-Dünndarmanastomose mit jeweils über 80% in allen Gruppen das häufigste Rekonstruktionsverfahren.

Da die meisten Komplikationen nach Pankreaskopfresektionen an der Pankreasanastomose entstehen, war die Frage nach dem besten Rekonstruktionsverfahren seit den Anfängen der Pankreaschirurgie sehr umstritten.

Zwischenzeitlich wurde eine Überlegenheit der Pankreas-Magen- gegenüber der jejunalen Anastomose bezüglich Fistelrate und Mortalität sowie einfacher postoperativer Kontrolle hervorgehoben (106) (196; 169; 197; 198; 199; 200; 201; 202; 203; 204). Studien neueren Datums konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der Pankreatojejunostomie (PJ) und der Pankreatogastrostomie (PG) bezüglich Fistelrate, Blutung, Abszess und Mortalität nachweisen (76; 205; 206). Generell werden Inzidenzraten an postoperativen Pankreasfisteln über alle Rekonstruktionstechniken von ca. 20% angegeben (207; 79).

Diese Ergebnisse decken sich mit unseren Ergebnissen. Es bleibt also zu diskutieren, ob die Erfahrung des einzelnen Chirurgen mit der jeweiligen Methode nicht doch höher zu bewerten sei als die Technik selbst.

5.5.3. OP-Dauer

Im Gegensatz zu der Untersuchung von Paiella et al. (208), welche keine Abweichungen beim Patientenalter im Hinblick auf die mediane Operationsdauer feststellen konnte, zeigte sich in unseren Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre (264 Min. vs. 231 Min.; $p=0,006$).

Demgegenüber unterschied sich die OP-Dauer in der Subgruppenanalyse nicht signifikant. Auffallend war jedoch auch in dieser, dass die Operationszeit bei den Patienten der jüngsten Altersgruppe durchschnittlich am längsten war. Es wäre zu diskutieren, ob bei diesen Patienten aufgrund ihres jungen Alters und im Allgemeinen geringeren kardiopulmonalen Risikoprofils bei lokal fortgeschrittenen Befunden möglicherweise die Bereitschaft zu erweiterten Resektionen, mit zum Beispiel venösen Rekonstruktionen oder Veneninterponaten, größer war, um Tumorfreiheit zu erzwingen.

5.5.4. Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, wie bereits von anderen Autoren beschrieben, dass es hinsichtlich des geschätzten intraoperativen Blutverlustes zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen keinen Unterschied gab (155; 110; 208).

Im Hinblick auf die Transfusionsrate zeigte sich in unserer Untersuchung jedoch eine tendenzielle, wenn auch nicht signifikante, Zunahme mit steigendem Alter (< 75 Jahre 13,84% vs. ≥ 75 Jahre 20,31%). Ähnliches ließ sich auch in der Subgruppenanalyse beobachten.

Grundsätzlich sollte man sich vor jeder Bluttransfusion vergegenwärtigen, dass - selbst bei völliger Übereinstimmung aller Blutgruppeneigenschaften - eine Transfusion für den menschlichen Organismus eine immunologische Herausforderung und einen Eingriff in das Immunsystem darstellt. Es kommt darunter zu einer Reaktion, die von Hämatologen als „transfusion-associated immunomodulation“ oder TRIM bezeichnet wird und mit einer Schwächung der Immunabwehr einhergeht (209).

Eine solche kann insbesondere bei einem Tumorpatienten mit, infolge der konsumierenden Grunderkrankung und stattgehabten OP, ohnehin schon geschwächtem Immunsystem, eine weitere Beeinträchtigung bedeuten mit nachgewiesenen, negativen Auswirkungen auf das Langzeitüberleben und tumorfreie Überleben (210).

Andererseits gilt es, gerade bei älteren Tumorpatienten mit relevanten Komorbiditäten, wie bspw. einer KHK oder chronischen Herzinsuffizienz, die negativen Auswirkungen einer perioperativen Anämie abzuwägen: Myokard und Skelettmuskulatur haben einen hohen Energiebedarf. Somit sind ihre Funktionen auf einen intakten Metabolismus angewiesen. Bei einem erniedrigten Hämoglobin-Wert sind der Sauerstofftransport und damit die Oxygenierung des Myokards konsekutiv eingeschränkt (211). Folgen können daher eine verminderte kardiale Leistungsfähigkeit sowie Einschränkungen in Ausdauer und Belastbarkeit bis hin zur Herzinsuffizienz, oder der Verschlechterung einer vorbestehenden, sein mit erhöhter perioperativer Mortalität (212; 213).

Individuell abzuwägen sind also stets die, meist längerfristigen, Folgen der transfusionsbedingten Immunsuppression gegenüber dem unmittelbaren Risiko ausgehend von einer perioperativen Anämie. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, höhere Transfusionsrate bei ähnlichem Blutverlust, sprechen möglicherweise also für ein liberaleres Transfusionsmanagement bei den älteren Patienten, das eher den unmittelbaren Risiken durch perioperative Anämie in Zusammenhang mit den häufigeren und schwereren Begleiterkrankungen Rechnung trägt, als den Langzeitfolgen auf das onkologische Outcome.

5.5.5. T-, N-, R-Stadium

Wie bereits in der Einleitung in Kapitel 2.7.2, Operationsverfahren - state of the art⁴, erwähnt, ist das erklärte Operationsziel die R0-Resektion. Diese stellt, als die mikroskopische Resektion im Gesunden, die einzig kurative Therapie, mit der Chance auf ein Langzeitüberleben des Patienten, dar (214; 215). Aufgrund der sehr unspezifischen Symptomatik und der damit in der Regel einhergehenden späten Diagnosestellung, kann die Operation in kurativer Intention nur einer Minderheit der Patienten angeboten werden. In der Mehrzahl der Fälle ist der Primärtumor nicht mehr lokal resektabel oder aber es liegen Fernmetastasen vor (91; 195). Auch bei jenen Patienten, die sich bei Diagnosestellung noch in einem resektablen Tumorstadium befinden, weist der histopathologische Befund im Verlauf häufig einen bereits organüberschreitenden und/ oder nodal positiven Tumor auf.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die vorliegende Studie: Über 80% der Tumoren befanden sich laut histologischer Aufarbeitung der Resektate bereits in einem lokal fortgeschrittenen Stadium, ohne dass Unterschiede in Abhängigkeit des Alters bestanden. Lymphknotenmetastasen fanden sich in dem hier untersuchten Patientenkollektiv im Durchschnitt bei zwei von drei Patienten, ebenfalls ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

Die eigenen Ergebnisse stimmen mit den Daten von Diener sowie weiteren Autoren (74; 216) überein, denen zufolge ein pN0-Stadium beim PDAC nur bei einer Minderheit der operierten Patienten erreicht bzw. nachgewiesen werden konnte.

Dies belegt die schnelle und aggressive, lokal infiltrative Ausbreitung sowie lymphogene, neurogene und auch hämatogene Karzinomzell dissemination dieser Tumorentität, frühzeitig resultierend in einer generalisierten Erkrankung mit limitierter Prognose (217; 218; 19).

5.6 Postoperative Komplikationen

Unter dem Punkt postoperative Komplikationen wurden im Rahmen dieser Studie sowohl allgemeine internistische und chirurgische als auch eingriffsspezifische Komplikationen erfasst.

Trotz bedeutender technischer Fortschritte sowie Verbesserungen im perioperativen Management zählt die Pankreaschirurgie weiterhin zu den komplikationsträchtigsten Eingriffen mit einer Gesamtkomplikationsrate von 30-60% (219). Die Gesamtkomplikationsrate in unserem

Patientenkollektiv (unter Berücksichtigung aller Patienten unabhängig ihres Alters) betrug etwa 65% und steht somit im Einklang mit den zuvor zitierten Ergebnissen.

Aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Altersgruppen zeigten sich in der vorliegenden Arbeit keine altersabhängigen, signifikanten Unterschiede in der Gesamtkomplikationsrate, wenngleich die Rate bei den Patienten ≥ 75 Jahre etwas höher war als bei den jüngeren (68,66% vs. 60,58%). Auch die Auswertung der Gesamtkomplikationsrate in jeder der vier Altersgruppen zeigte zwischen diesen keine signifikanten Unterschiede, jedoch lag die Rate bei den Patienten ≤ 59 Jahre mit weniger als 50% merklich unter der der anderen Altersgruppen.

Hinsichtlich dieser altersabhängigen Gesamtkomplikationsrate finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse.

Shamali et al. (220) berichten nach Untersuchung von 524 Patienten nach Pankreatoduodenektomie ähnlich hohe Gesamtkomplikationsraten zwischen den Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre, (57,8%, und jenen der Altersgruppe < 75 Jahre (52,8%) , $p=0,378$. Paiella et al. (208) errechneten für die Gruppe der ≥ 75 -Jährigen Patienten eine Gesamtkomplikationsrate von rund 66% und für die Gruppe der ≥ 65 -74-jährigen Patienten von rund 62%, ebenfalls ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=\text{non significant}$).

Dem gegenüber stehen wiederum Studien, die eine signifikant höhere Gesamtzahl und einen höheren Schweregrad postoperativer Komplikationen bei älteren Patienten berichten: Hierzu zählt die Arbeit von Lahat et al. (155), welche, anhand der gebildeten Vergleichsgruppen < 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre, zeigte, dass ältere Patienten mehr postoperative Komplikationen (41% vs. 29%, $p=0,01$) aufwiesen. Ebenso altersabhängig statistisch signifikante Unterschiede konnte El Nakeeb et al. (110) veröffentlichen: Die Gesamtkomplikationsrate stieg über die gebildeten Altersklassen hinweg signifikant an, von rund 26% bei den < 60 -Jährigen auf rund 38% bei den ≥ 70 -Jährigen ($p=0,006$).

Die Ursachen für die hohe Inzidenz postoperativer Komplikationen nach Operationen an der Bauchspeicheldrüse sind multifaktoriell und einerseits der Art und dem Umfang des Eingriffs an sich (221), andererseits dem Patientenkollektiv mit seinem hinreichend beschriebenen, präoperativen Risikoprofil geschuldet.

5.6.1. Internistische Komplikationen

Die häufigsten internistischen postoperativen Komplikationen waren kardialer und pulmonaler Genese. Nieß et al. (61) zeigten eine mit 34,3% deutlich höhere internistische Komplikationsrate bei den ≥ 75 -jährigen gegenüber den ≤ 55 -jährigen Patienten (12%, $p=\text{signifikant}$).

a) Kardiale Komplikationen

In Übereinstimmung mit den Daten anderer Studien (208; 220) konnten auch wir signifikante Differenzen im Auftreten postoperativer, kardialer Komplikationen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten feststellen: In der Gruppe der < 75 -Jährigen waren 11,20% der Patienten von kardialen

Komplikationen postoperativ betroffen, bei den ≥ 75 -Jährigen schon fast ein Viertel aller Patienten (22,39%; $p=0,018$).

Diese Daten wurden durch die Ergebnisse der gebildeten Untergruppen bekräftigt: Während kein Patient jünger als 60 Jahre eine kardiale Komplikation erlitt, stieg deren Prävalenz über die verschiedenen Altersklassen bis zu jedem vierten Patient der über 80-jährigen Patienten signifikant an ($p=0,001$).

Damit werden die eigenen Auswertungen gestützt durch Ergebnisse anderer Autoren, deren zu Folge bis zu 30% aller perioperativen Komplikationen und bis zu 50% aller postoperativen Todesfälle auf kardiale Ursachen zurückzuführen sind (222; 208).

Die Häufung kardialer Komplikationen im höheren Alter könnte auf die höhere Prävalenz kardiovaskulärer Vorerkrankungen bei diesen Patienten zurückzuführen sein, wenngleich die vorliegenden Ergebnisse diese Vermutung nicht beweisen können.

b) Pulmonale Komplikationen

Unter der Rubrik pulmonale Komplikationen wurden Pneumonien, respiratorische Insuffizienzen, Lungenarterienembolien sowie Pleuraergüsse, einseitig und beidseitig, welche drainiert werden mussten, zusammengefasst.

Unsere Ergebnisse zeigten in deren Inzidenz hoch signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen:

Mehrheitlich fanden sich in der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen pulmonale Komplikationen (26,87% vs. 14,11%, $p=0,014$). Diese Differenzen zeigten sich auch in der Subgruppenanalyse und konnten durch die Ergebnisse von De la Fuente et al. (223) bestätigt werden, welche ebenfalls zeigen konnten, dass die Prävalenz respiratorischer Komplikationen signifikant bei Oktogenariern zunahm (< 80 : 5,5% vs. ≥ 80 : 7,9%, $p=0,01$). Dies hatte weitgehende Folgen für diese Patientengruppe bspw. in der Zunahme ungeplanter Intubationen ($p<0,0001$) sowie prolongierter ventilatorischer Unterstützung ($p<0,0001$) während des stationären Aufenthaltes. Demgegenüber konnten Paiella et al. (208) eine noch höhere Prävalenz pulmonaler Komplikationen (≥ 75 : 33,3% vs. < 75 : 28,1%) verzeichnen.

Dies spricht für eine erhöhte altersabhängige Prävalenz postoperativer, pulmonaler Komplikationen.

Zudem konnte in der vorliegenden Untersuchung eine altersabhängig zunehmende Inzidenz von Pleuraergüssen postoperativ nachgewiesen werden (< 75 Jahre: 6,64% vs. ≥ 75 Jahre 10,45%, $p=0,005$). Diese Tendenz zeigte sich auch in der Subgruppenanalyse, erwies sich hier jedoch als statistisch nicht hoch signifikant.

Ähnlich der kardialen Komplikationen könnte auch für die altersabhängige Inzidenz der pulmonalen Komplikationen die unterschiedliche Prävalenz pulmonaler Vorerkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen der Patienten als ursächlich angesehen werden.

5.6.2. Chirurgische Komplikationen/Reoperation

Als die häufigsten chirurgischen Komplikationen nach Pankreaskopfresektion werden in der Literatur die postoperative Pankreasfistel (POPF), die verzögerte Magenentleerung (DGE), die Wundinfektion sowie die Blutungskomplikation genannt (s. Kapitel Einleitung, 2.8. „Komplikationen nach Pankreaskopfresektion“).

Während die Inzidenzen internistischer Komplikationen mit dem Alter stiegen, wiesen die klassisch chirurgischen Komplikationen, wie bspw. Anastomoseninsuffizienzen oder Blutungen, dagegen in den meisten retrospektiven Serien eine gleichmäßige, altersunabhängige Verteilung auf (224; 117; 155; 118; 225; 226; 69; 61).

a) Wundheilungsstörung

Die postoperative Wundinfektion ist auch heute noch eines der wichtigsten Themen in der Chirurgie und Krankenhaushygiene. Trotz Präventivmaßnahmen, Asepsis und Fortschritten in der chirurgischen Technik lassen sich chirurgische Wundinfektionen bis dato nicht vollständig vermeiden. Ihre Genese ist multifaktoriell:

Experimentelle und klinische Daten haben gezeigt, dass 24–48 Stunden nach der Operation die chirurgische Wunde in aller Regel genügend verschlossen ist, um exogenen Infektionsquellen widerstehen zu können. Aus diesem Grund nimmt man an, dass in den meisten Fällen die infektionsverursachenden Mikroorganismen zum Zeitpunkt der Operation in die Wunde gelangen (227). Von großer Bedeutung ist daher der Sauberkeitsgrad der Operation an sich, welcher durch den Operateur häufig nur bedingt beeinflusst werden kann. Auch die Pankreaskopfresektion ist kein streng aseptischer Eingriff, der im Rahmen der Rekonstruktion und Reanatomisierung eine Enterotomie und Gastro-/Duodenotomie unabdingbar macht. In diesem Szenario gilt es, durch Umlegung mit sterilen Tüchern die Umgebung vor Kontamination bestmöglich abzugrenzen. Entsprechendes Vorgehen erfolgt in unserer Klinik standardisiert.

Darüberhinaus entscheidend für Wundheilungsstörungen ist die Wirtsabwehr und die lokale Immunitätslage. Erworbene oder angeborene Immunschwächen fördern das Entstehen von Wundinfektionen sowie das Verzögern der Wundheilung. Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Bluttransfusionen, Hypalbuminämie, aber auch Mangelernährung und Dehydratation, sind nichtphysiologische Zustände, die die Immunitätslage schwächen und postoperative Infektionen begünstigen. Dies konnte bereits durch zahlreiche Studien evaluiert werden (228; 229; 230; 231; 232; 90).

In unserem Patientengut konnten wir Wundheilungsstörungen in 10-20% der Fälle feststellen, ohne altersabhängig signifikante Unterschiede. Diese Ergebnisse decken sich mit Daten von Makary et al. (226), Paiella et al. (208) sowie El Nakeeb et al. (110), welche ebenfalls keine altersabhängigen, signifikanten Unterschied in der Inzidenz postoperativer Wundheilungsstörungen feststellen konnten. Die von Makary et al. (226) und Paiella et al. (208) berichteten Häufigkeiten postoperativer

Wundinfekte stehen mit durchschnittlich 10% sowie 20% im Einklang mit unserem Ergebnis, wohingegen die von El Nakeeb et al. (110) berichtete Wundinfektionsrate mit durchschnittlich rund 5% deutlich niedriger lag.

Unabhängig vom Alter können sich postoperative Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen auf die Morbidität der Patienten auswirken, ebenfalls die Krankenhausverweildauer verlängern und, bei gravierenden Infektionen, sogar die Letalität erhöhen. Damit beanspruchen auch sie medizinische Ressourcen und stellen somit einen wesentlichen Kostenfaktor dar (227; 233; 234; 235).

b) Faszien dehiscenz

Unter einer Faszien dehiscenz wird das Auseinanderweichen der Bauchwandfaszien im Bereich der Inzision nach einer Laparotomie verstanden. Infolgedessen kann ein Prolaps intraabdomineller Organe vor die Bauchdecke auftreten.

Ein erstes Anzeichen für die Dehiscenz ist hierbei häufig eine gesteigerte Sekretion von Aszites über die Wunde.

Im Gegensatz zur epifaszialen Wundheilungsstörung, oder der Wundinfektion, erfordert die Faszien dehiscenz in der Regel eine Versorgung im Operationssaal mit dem Ziel, den erneuten Verschluss des Abdomens herbeizuführen.

Ätiologisch werden eine hohe mechanische Belastung der Bauchwand beim Husten, Pressen oder Erbrechen diskutiert, aber auch angeborene Erkrankungen des Bindegewebes. Ebenso als ursächlich beschrieben werden allgemeine Risikofaktoren für gestörte Heilungsprozesse wie Diabetes mellitus, stattgehabte Chemotherapie oder auch Voroperationen.

In jedem Fall gilt es beim Auftreten einer Faszien dehiscenz einen zu Grunde liegenden Infekt der Bauchwand, wie auch einen möglicherweise verkannten intraabdominellen Fokus (POPF, Abszess), auszuschließen.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich hinsichtlich des Auftretens einer postoperativen Faszien dehiscenz altersabhängig keine signifikanten Unterschiede, weder beim Vergleich der Patienten jünger oder älter 75 Jahre (< 75 : 7,47% vs. ≥ 75 : 4,48%, $p=0,390$) noch bei der Untersuchung der 4 Subgruppen. Die Prävalenz reichte in den verschiedenen Subgruppen von 3,3% bis 9,65%.

c) Postoperative Blutung/Postoperative Transfusionsrate

Postoperative Blutungen gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen in der Pankreaschirurgie. In unserem Patientengut traten sie mit einer Inzidenz von 9,54% bei den < 75 -Jährigen vs. 13,43% bei den ≥ 75 -Jährigen auf und lagen damit - je nach Quelle - im aus anderen Studien bekannten Rahmen von 1,8-18% nach pankreaschirurgischen Eingriffen (100; 236; 94). Diese tendenzielle Zunahme von Blutungskomplikationen bei den älteren Patienten zeigte sich auch in den gebildeten Subgruppen (≤ 59 : 3,33% vs. ≥ 80 : 15%).

Lahat et al. (155) konnten 2011 in einer retrospektiven Studie zeigen, dass die Blutungsrate in der

Gruppe der < 70-jährigen Patienten mit 5% zwar ähnlich hoch wie in der Gruppe der ≥ 70-Jährigen (7%, $p=0,28$) war, damit jedoch die häufigste Indikation für eine Reoperation darstellte.

Am häufigsten sind hierbei frühe intraabdominelle Blutungen. Meist innerhalb der ersten 24 Stunden nach vorangegangener Operation auftretend, sind sie häufig durch unzureichende Blutstillung im Bereich des Resektionsbettes und der Anastomosen, oder durch insuffiziente Gefäßligaturen, verursacht. In etwa 30–60% der Revisionsoperationen finden sich chirurgisch-technische Ursachen einer frühen Nachblutung (100; 101; 102). Auch Blutgerinnungsstörungen, wie z. B. eine verminderte Koagulabilität durch hohen intraoperativen Blutverlust oder bei Hyperbilirubinämie, können für diffuse Nachblutungen verantwortlich sein (100). Darüber hinaus muss in diesem Zusammenhang auch eine zu forcierte medikamentöse Antikoagulation postoperativ diskutiert werden bei Patienten, deren Vorerkrankungen eine solche in therapeutischer Dosierung erfordern. Möglicherweise stellt dieser Aspekt auch einen Erklärungsansatz dar für die in der vorliegenden Arbeit gezeigte, tendenziell erhöhte Rate an Blutungskomplikationen mit zunehmendem Alter.

Späte postoperative Blutungen sind dagegen selten (1,5–5%) und gehören neben der Anastomoseninsuffizienz zu den besonders gefürchteten Komplikationen nach Pankreasresektionen (99; 103; 104; 105). Sie sind definiert als Blutungen zwischen dem 7. und dem 80. postoperativen Tag und mit einer sehr hohen Mortalität von über 60% vergesellschaftet (101; 102; 104; 105; 237; 238; 239; 240). Ursächlich ist häufig eine Arrosion von Gefäßen im Operationsgebiet durch aggressive Verdauungssekrete, weshalb diese Art der Blutungen, sogenannte Arrosionsblutungen, häufig mit einer vorbestehenden POPF assoziiert sind.

Aufgrund einer postoperativen, transfusionspflichtigen Anämie erhielt ein Drittel der untersuchten Patienten in der Gruppe der < 75-Jährigen Blutkonserven. In der Gruppe der ≥ 75-Jährigen bekamen dagegen 43,64% der Patienten postoperativ Fremdblutprodukte verabreicht.

Die Zunahme der Transfusionshäufigkeit zeigte sich auch in den von uns gebildeten Untergruppen: 20,51% vs. 36,47% vs. 41,03% vs. 44,44%, wenngleich auch diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren ($p=0,774$).

Auch Adham et al. CITATION Adh \l 1031 (241)> konnten nach einer Pankreasresektion eine höhere Bluttransfusionsrate in der Patientengruppe ≥ 70 Jahre beobachten (< 70: 16% vs. ≥ 70: 24%); mit einem, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,043$).

Somit könnte aus diesen und unseren Ergebnissen abgeleitet werden, dass in der Praxis ein häufig liberaleres Transfusionsregime bei Patienten höheren Alters verfolgt wird, den häufigeren und schwereren Begleiterkrankungen, insbesondere kardiopulmonaler Genese, Rechnung tragend.

Gerade bei der älteren Bevölkerung ist Blutarmut ein häufiger Befund. Eine milde präoperative Anämie, bedingt durch chronische Blutungen, Eisenmangel, Niereninsuffizienz oder entzündliche und neoplastische Prozesse, wie das PC, kann sich während eines Klinikaufenthaltes aggravieren:

Aus einer milden Anämie kann so durch chirurgisch induzierte Blutungen eine relevante,

transfusionspflichtige Anämie resultieren. Eine präoperative Anämie und nachfolgend intraoperativem Blutverlust können zu einer Hypoxämie in Gewebe und Organen führen, die wiederum die Geweberegeneration nach einem operativen Eingriff behindert (241; 242) - ein Risikofaktor für ein postoperatives Ergebnis (243). Ebenso könnte eine bestehende Anämie in Verbindung mit einer postoperativen Blutung schnell aggravieren und zu einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität im Alter beitragen (110; 244; 245).

Paradoxerweise kann eine Bluttransfusion eine bestehende Anämie zwar korrigieren und damit das Leben eines Patienten mit Blutverlust retten, sie kann auf der anderen Seite aber auch postoperativ zu einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität im Alter beitragen (110; 244; 245). Dieses Anämie-assoziierte Risiko wird durch das Vorbestehen kardiovaskulärer Erkrankungen, wie sie in unserem Patientengut vorzufinden waren, großem intraoperativen Blutverlust sowie hohem Lebensalter zusätzlich erhöht (246). Demzufolge sollten präoperativ eine Korrektur der Anämie, die Minimierung des intraoperativen Blutverlustes und die strikte Kontrolle der intra-, als auch der postoperativen Fremdbluttransfusion insbesondere bei älteren Patienten in den Vordergrund gerückt werden (247).

d) DGE

Das Delayed gastric emptying zeigte sich in unserem Patientengut als die häufigste chirurgische Komplikation. Laut Fischer et al. (95) stellt es nach wie vor mit 15-30% eine der häufigsten Komplikationen nach einer Pankreaskopfresektion dar.

DGE beschreibt eine funktionelle Gastroparese ohne mechanische Obstruktion. Es kann verschiedener Genese sein, diskutiert werden unter anderem Faktoren wie das Ausmaß einer Magenresektion, ein Spasmus des Pylorus, eine Verletzung parasymphatischer Vagusfasern oder eine abnorme Funktion enterischer und extrinsischer autonomer Nerven sowie der glatten Muskulatur nach Operation.

Es können aber auch andere postoperative Komplikationen, wie bspw. eine POPF oder intraabdominale Abszesse, als Ursachen in Betracht gezogen werden. Folglich gilt es jene beim Verdacht auf ein DGE frühzeitig auszuschließen. Zudem können Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Auslöser dieser Funktionsstörung sein (248; 249).

Klinisch manifest wird das DGE u.a. durch Appetitlosigkeit oder frühes Sättigungsgefühl, Übelkeit und Erbrechen. Somit ist es eine Komplikation, welche postoperativ sehr belastend für den Patienten ist und mit einer Minderung an Lebensqualität einhergeht. Häufig geht das DGE mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes einher, auch aufgrund der nicht seltenen Assoziation zu schwerwiegenderen Komplikationen wie der POPF, und ist, im Hinblick auf seine hohe Prävalenz, auch von sozioökonomischer Bedeutung.

Die Therapie der postoperativen Magenentleerungsstörung besteht in der Entlastung des Magens durch Einlage einer Magensonde ergänzt um prokinetische Medikation. Sofern eine intraabdominelle Pathologie ausgeschlossen werden kann, gibt es keine kausale Therapie.

Ähnlich wie Seeliger et al. (236) und Paiella et al. (208) konnten auch wir eine hohe Inzidenz der

Magenentleerungsstörung nachweisen, ca. 30%, was die klinische Relevanz dieser postoperativen Komplikation bestätigt. Sie war in unserem Patientengut eine der häufigsten postoperativen Komplikation - in der Gruppe der < 75-Jährigen stellte sie sogar die häufigste postoperative Komplikation dar. Dabei unterschied sich die Prävalenz zwischen den älteren und jüngeren Patienten nicht signifikant.

e) POPF

Wie eingangs bereits beschrieben, wird die Pankreasanastomose von vielen Autoren als „Achillesferse“ der Pankreaschirurgie bezeichnet. Sie ist die Anastomose mit der wohl höchsten Komplikations- und Insuffizienzrate aller abdominalen Anastomosen (100; 250).

Durch eine Undichtigkeit an der Pankreasschnittfläche, über welche Pankreassekret in die Bauchhöhle austreten kann, können schwerwiegende Folgen wie Sepsis, Arrosionsblutung oder ein Abszess entstehen. Sie stellt somit eine der Hauptursachen postoperativer Morbidität und Mortalität nach Pankreaskopfresektion dar (251; 252; 99; 106; 253; 254; 255; 256; 257; 258).

Die Veröffentlichungen von Inzidenzraten der POPF von 5-30% (259) könnten auf die inhomogene Definition bis zum Jahre 2017 zurückzuführen sein. Teilweise könnte die wahre Prävalenz in älteren Studien unterschätzt worden sein (s. Kapitel Einleitung, 2.8.3 ‚Postoperative Pankreasfistel (POPF)‘). Die eigenen Daten, Inzidenz von durchschnittlich 22,61%, ordnen sich in die bereits national und international veröffentlichten Ergebnisse ein (260; 261). Zwischen den Vergleichsgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesamthäufigkeit, es gab also keinen Anstieg der Inzidenz einer POPF im höheren und hohen Alter verglichen mit jüngeren Patienten. Dies konnte auch durch andere Studien belegt werden (226; 69; 153; 262; 263; 228; 264; 265; 266).

Das Vorkommen klinisch relevanter POPF der Grade B und C war in der Gruppe der < 75-Jährigen tendenziell höher (19,50% vs. 16,42%), aber ohne statistische Signifikanz. Weitreichende therapeutische Folgen spiegeln diese Grade jedoch für den Patienten wider:

Während Grad B eine interventionelle Drainage oder Endoskopie erfordert, stellt Grad C per definitionem ein Organversagen in Zusammenhang mit einer POPF dar und macht eine umgehende operative Reintervention notwendig (267) (s. Tabelle 13: Postoperative Komplikationen - Folgeoperationen).

Beide Schweregrade können sich durch Bauchschmerzen, Fieber, Abszessbildung, Blutungen, Sepsis, verlängerten Krankenhausaufenthalt und erhöhte Mortalität auszeichnen (253).

In der Subgruppenanalyse zeigte sich statistisch bei der klinisch relevanten POPF ebenfalls keine signifikant höhere Inzidenz mit Zunahme des Alters (110; 208).

In der Vergangenheit wurde von verschiedenen Autoren eine Überlegenheit der Pankreatogastrostomie gegenüber der jejunalen Anastomose hinsichtlich postoperativer Komplikationen beschrieben (268; 197; 198). Weltweit, und auch im vorliegend untersuchten Patientenkollektiv (s. Kapitel Ergebnisse, 4.1.5 ‚Operative Charakteristik‘), wird jedoch die Pankreas-Dünndarm-Anastomose als häufigste

Rekonstruktionstechnik durchgeführt (100). Bis dato wurden die beiden Rekonstruktionstechniken in 3 prospektiv randomisierten Studien verglichen (9; 82; 64). Keine der Studien konnte bezüglich postoperativer Fistelrate, Morbidität und Mortalität einen signifikanten Unterschied zugunsten einer der beiden Anastomosentechniken herausarbeiten (269; 205; 206).

f) Gallefistel

Die Gallefistel, als postoperative Komplikation nach einer Pankreatoduodenektomie, tritt bei 3-8% der Patienten auf (251; 100; 270; 271) und ist damit selten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liegen mit 1,24% vs. 1,49% (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) unterhalb den obig zitierten. Auch die Analyse der vier Altersgruppen lieferte keine signifikant unterschiedliche Inzidenz, insbesondere keine zunehmende im fortgeschrittenen Alter. Dies wird durch die Daten verschiedener nationaler sowie internationaler Publikationen bekräftigt (194; 226; 69; 110; 262; 272; 266).

Ein Grund für die per se relativ geringe Inzidenz der postoperativen Gallefistel mag die Besonderheit sein, dass, der Grunderkrankung geschuldet, häufig eine prästenotisch dilatierter Gallengang vorliegt, der daher leichter zu anastomosieren ist (94).

g) Sepsis

Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, verursacht durch eine dysregulierte Immunreaktion auf eine Infektion. Häufige Infektionsquellen sind im Allgemeinen der Respirationstrakt, eine Blutstrominfektion (durch einliegende Katheter), die Nieren und ableitenden Harnwege sowie, gerade im postoperativen Verlauf, die Wunde und das Abdomen (POPF).

Es ist bekannt, dass das Alter einen unabhängigen Risikofaktor für septische Komplikationen durch Bakteriämie darstellt (273; 274).

Dahingehend bestätigen unsere Daten bisherige Veröffentlichungen hoch signifikant: Während in der Gruppe der < 75-Jährigen rund 5% postoperativ eine Sepsis erlitten, waren bei den ≥ 75-Jährigen bereits rund 16% davon betroffen (p=0,003). Noch eindrücklicher zeigten sich die Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Die postoperative Sepsisrate stieg mit zunehmendem Alter der Patienten von 1,67% bei den ≤ 59-Jährigen auf 20% bei den über 80-Jährigen an (p=0,048).

Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen von Lu et al. (55) sowie Lahat et al. (155): Gemäß Lu et al. (55) entwickelten nach großen hepato-pankreato-biliären Operationen ebenfalls eher die älteren Patienten (≥ 70 vs. < 70 Jahre) in Folge eines präoperativ schlechteren Allgemeinzustands oder einer eingeschränkteren Leberfunktion infektiöse Erkrankungen, wie bspw. eine systemische Sepsis (15,3% vs. 7,4%; p=0,009). Auch Lahat et al. (155) wiesen eine höhere Inzidenz des untersuchten Kriteriums postoperativ bei den ≥ 70-Jährigen (31% vs. 21% bei < 70 Jahre; p=0,02) nach.

Die Ausführungen belegen, dass die Sepsis zu den schwerwiegendsten postoperativen Komplikationen zählt. Die Inzidenz steigt mit zunehmenden Alter und ist behaftet mit einer hohen postoperativen Morbidität und Mortalität (275; 276). Meist erfordert die Sanierung des Fokus der postoperativen

chirurgischen Sepsis invasive Maßnahmen bis hin zur Reoperation. Reoperationsraten von über 30% zur Sanierung eines chirurgischen Sepsisfokus werden berichtet (208).

h) Reoperation

Tendenziell mehr Reoperationen wurden in der Gruppe der < 75-Jährigen durchgeführt (18,26% vs. 12,50%), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,222$). Lahat et al. (155) ermittelten in den USA auf Basis einer retrospektiven Studie für den Zeitraum zwischen 1995 und 2007 eine Reoperationsrate von 7% vs. 6% (< 70 vs. ≥ 70) nach Eingriffen bei Pankreaskarzinomen. Makary et al. (226) errechneten nach Pankreaskopfresektion eine Reoperationsrate von 5,7% bei den < 70-jährigen Patienten und 3,9% bei den Patienten ≥ 75 -Jahren, welche sich ebenfalls nicht signifikant unterschied ($p=0,626$).

Somit sind unseren Analysen und den zuvor genannten Studien nicht signifikante Ergebnisse gemein, die zeigen, dass Komplikationen, die eine Reoperation im postoperativen Verlauf erforderlich machen, nicht mit einem zunehmenden Alter assoziiert ist.

i) Intensivliegedauer

Die Auswertungen zum postoperativen Intensivaufenthalt der untersuchten Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten < 75 Jahre und jenen, die 75 Jahre und älter waren (2 vs. 3 Tage, $p=0,688$). Auch bei der Analyse der vier verschiedenen Altersgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied, allenfalls eine leichte Tendenz zu einem längeren Intensivaufenthalt im höheren Alter. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Shamali et al. (220), die ebenfalls das Outcome älterer Patienten infolge einer PD im Zeitraum 2007 bis 2015 in Großbritannien untersuchten. Die Verweildauer auf der Intensivstation unterschied sich zwischen den Altersklassen < 75 und ≥ 75 Jahre (3 vs. 4 Tage) nicht signifikant ($p=0,775$).

5.6.3. Krankenhausverweildauer/ Entlassungsstatus

Wenngleich die Auswertung zum postoperativen Intensivaufenthalt der Patienten der verschiedenen Altersklassen keinen signifikanten Unterschied ergab, zeigte sich beim Vergleich der vier Altersgruppen eine signifikante Zunahme des Gesamtkrankenhausaufenthaltes mit steigendem Alter ($p=0,003$): Die Gesamtliegezeit nahm von 13 Tagen bei den Patienten jünger als 59 Jahre zu auf über 18 Tage in der Gruppe der ältesten Patienten.

Nicht nur im Hinblick auf den postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, sondern auch bei der Analyse des Gesamtkrankenhausaufenthaltes gelangten Shamali et al. (220) zu ähnlichen Ergebnissen: Die Gesamtverweildauer der Patienten < 75 Jahre betrug bei Shamali et al. 12 Tage und steigerte sich auf 15 Tage in der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen. Daraus resultierte ebenfalls ein hoch signifikanter Unterschied von $p=0,006$.

Wenngleich jüngere wie ältere Patienten ähnlich lange intensivmedizinisch betreut werden müssen, scheinen Patienten höheren Alters im weiteren Verlauf jedoch mehr und intensivere pflegerische Zuwendung zu erfordern. Dies spiegelt auch die Erfahrungen aus dem klinischen Alltag wider. In

Analogie dessen zeigten unsere Auswertungen auch, dass die älteren Patienten im Anschluss an den akut-stationären Aufenthalt etwas seltener selbstständig in die Häuslichkeit und Reha entlassen werden konnten als die jüngeren, sondern in höherem Anteil zur Weiterbehandlung in die zuweisende oder eine andere, periphere Klinik verlegt wurden (15% der Patienten ≥ 80 Jahre). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Rial et al. (194), die, über den akut-stationären Aufenthalt hinaus, eine vollstationäre Versorgung von 30% der über 80-jährigen Patienten berichten.

5.6.4. Intrahospitale Mortalität

Die Mortalität im gesamten Patientenkollektiv betrug 9,09% (28 von 308 Patienten).

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes verstarben in der Gruppe der < 75 -Jährigen 7,05% der Patienten (17/241), während es in der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen 16,42% (11/67) waren. Damit war die Krankenhaussterblichkeit der Patienten ≥ 75 nach Pankreatikoduodenektomie signifikant erhöht ($p=0,018$). Diese Tendenz bestätigte sich im Vergleich der vier Alters(sub)gruppen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Studien von Adham et al. (277) und Belyaev et al. (263). Adham et al. (277) zeigten in ihrer ebenfalls retrospektiv angelegten Studie, dass im Vergleich zu 3,9% der Patienten < 70 Jahre 12,9% der Patienten ≥ 70 Jahre im Krankenhaus verstarben ($p=0,003$). Belyaev et al. (263) dokumentierten mit einer intrahospitalen Mortalität von 11,8% der Patienten ≥ 80 Jahre gleichermaßen signifikante Unterschiede zu den Patienten jüngeren Alters ($p=0,0001$).

Obwohl die Pankreatoduodenektomie durch die komplexen Resektions- und Rekonstruktionsverfahren ein sehr umfangreiches und risikobehaftetes Operationsverfahren ist, finden sich Publikationen, die in High-Volume-Zentren Sterblichkeitsraten von 3-5% berichten (226; 278; 279; 27; 280; 210). Jene müssen aber, wie auch unsere Ergebnisse, immer im Hinblick auf die Patientenselektion interpretiert werden: Die Mortalitätsrate der älteren Vergleichsgruppe in unserem Patientenkollektiv lag über dieser Quote. Jedoch ist anzumerken, dass die Zunahme der Mortalitätsrate mit dem Alter in unserer Studie unter dem Aspekt einer ebenfalls signifikant erhöhten Komorbiditätsrate im fortgeschrittenen Alter zu sehen ist. Jene spiegelt sich auch in der, in den verschiedenen Altersgruppen vorherrschenden, ASA-Klasse wider (s. Diskussion, 5.1.2 ‚ASA‘).

Entgegen unseren Ergebnissen gibt es Arbeiten, die bei älteren Patienten chirurgische Komplikationen als Hauptursache erhöhter Mortalität beschreiben (225). Dies ließ sich an unserem Patientengut weniger nachvollziehen, zumal, im Gegensatz zu den kardiopulmonalen Komplikationen, sich die Inzidenz chirurgischer Komplikationen zwischen den Patienten unterschiedlicher Altersgruppen nicht signifikant unterschiedlich zeigte.

Die nötige chirurgische Expertise vorausgesetzt, kommt, gerade bei Patienten höheren Alters, der Selektion, unter besonderer Gewichtung der kardiovaskulären und pulmonalen Vorerkrankungen, bei der Indikationsstellung zur Operation eine elementare Bedeutung zu.

5.7 Medianes Überleben

Wie einleitend bereits beschrieben, ist die Prognose des duktaalen Adenokarzinoms des Pankreas auch nach onkologischer Resektion limitiert. Es stellt die vierthäufigste tumorbedingte Todesursache in den westlichen Industrienationen mit einem medianen Gesamtüberleben aller Stadien von 6 Monaten dar (61).

Die Datenauswertung dieser Arbeit ergab ein medianes Überleben der Patienten der Gruppe < 75 von 13 Monaten (95% Konfidenzintervall 10,68; 15,32) und jener der Gruppe ≥ 75 von 10 Monaten (95% Konfidenzintervall 5,29; 14,71) postoperativ, ohne statistische Signifikanz ($p=0,188$).

In der Subgruppenanalyse zeigte sich die Tendenz zur Abnahme des medianen Überlebens im höheren und hohen Alter. Im Median wurde in der Gruppe der ≥ 80 -jährigen Patienten nur ein postoperatives Überleben von 8 Monaten erreicht.

Im Vergleich zu unseren Ergebnissen berichten andere Arbeiten zum Teil längere mediane Überlebenszeiten, mit ebenfalls nicht statistisch signifikantem Unterschied in Abhängigkeit des Patientenalters. Bei Miyazaki et al. (281) wiesen ältere Patienten, ≥ 70 Jahre, nach erfolgter Pankreatoduodenektomie eine mediane Überlebensdauer von 17 Monaten gegenüber 23 Monaten bei den jüngeren Patienten auf, $p=0,40$. Ebenso fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Shamali et al. (220): Hier betrug das mediane Überleben der < 75 -Jährigen 22 Monate und das der ≥ 75 -Jährigen 19 Monate ($p=0,165$).

Dagegen dokumentierten Lee et al. (228) nach erfolgter Pankreatoduodenektomie bei Patienten < 80 Jahren ein medianes Überleben von 18,1 Monaten, bei ≥ 80 -Jährigen von nur noch 11,6 Monaten, mit statistisch signifikantem Unterschied ($p<0,01$).

Als ursächlich für diese Überlebensunterschiede zwischen den genannten Arbeiten und auch zur vorliegenden Untersuchung können verschiedenen Aspekte diskutiert werden.

Zum einen muss bei der kritischen Betrachtung der Vergleichsstudien berücksichtigt werden, dass zum Teil keine strikte histopathologische Differenzierung der Tumorart vorgenommen wurde, die zur Pankreaskopfresektion Anlass gab. Es ist erwiesen, dass Patienten nach kurativer Resektion von periampullären Karzinomen oder auch Gallengangskarzinomen eine bessere Prognose haben als Patienten nach R0- Resektion eines duktaalen Adenokarzinoms. Eine unzureichende Differenzierung des Überlebens vor dem Hintergrund der zu Grunde liegenden Tumorart könnte somit relevante Auswirkungen auf das ermittelte Langzeitüberleben und die Vergleichbarkeit der Daten haben (282).

Zudem müssen die Daten der vorliegenden Arbeit vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass bei über 80% der Patienten postoperativ histopathologisch ein Tumor im Stadium pT3 nachgewiesen wurde. Diese bereits lokal fortgeschrittenen, organüberschreitenden Befunde sind per se mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert. Korrelierend mit dem fortgeschrittenen Stadium des Primärtumors zeigte unsere Auswertung, dass bei mehr als zwei Drittel aller Patienten ein positiver Lymphknotenstatus histopathologisch nachgewiesen werden konnte. Auch dieser an sich ist

prognoserelevant und damit überlebenslimitierend (114).

Überdies belegen diverse Publikationen, auch an anderen Tumorerkrankungen, dass eine hohe Komorbiditätsrate mit einer höheren Mortalität von Krebspatienten verbunden ist (162; 283; 284; 285; 286). Dies konnten bspw. Jørgensen et al. (287) eindrücklich anhand der Untersuchung von Patienten mit Bronchial- und kolorektalem Karzinom nachweisen. Auch in der vorliegenden Arbeit zeichnete sich die Gruppe der Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation ≥ 80 Jahre alt waren, einerseits durch die geringste mediane Überlebenszeit aus (8 Monate), andererseits wiesen diese Patienten, im Vergleich zu den anderen Altersgruppen, ein deutlich erhöhtes kardiopulmonales Risikoprofil auf.

Ein weiterer, bei der Interpretation der Überlebensdaten nicht zu vernachlässigender Punkt ist auch die Häufigkeit bzw. der Effekt einer postoperativ verabreichten Chemotherapie, was im Folgenden diskutiert wird.

5.7.1. Chemotherapie und Überlebenszeit in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie

Ältere Patienten müssen in der Onkologie sehr individuell beurteilt und behandelt werden. Im Gegensatz zur operativen Behandlung mit häufig klaren Vorgaben hinsichtlich Indikation und Ausmaß der Resektion sowie dem zu erwartenden Benefit, müssen medikamentös-onkologische Therapien sehr viel individueller geprüft werden. Argumente, wie ein höheres Toxizitätsrisiko im Alter bei gegebenenfalls geringerem Ansprechen der Tumorerkrankung auf Standardchemotherapien im Hinblick auf Überlebenszeit, Remissionsraten und Lebensqualität (7), sind nur Beispiele, die im Einzelfall zu prüfen und mit dem Patienten zu besprechen sind.

Bei der Auswertung unserer Daten wurde ebenfalls die Frage geklärt, ob alte Patienten überwiegend operiert oder auch im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes postoperativ weitertherapiert wurden. Dabei zeigten sich hoch signifikante, altersabhängige Auffälligkeiten hinsichtlich der Häufigkeit einer postoperativ verabreichten Chemotherapie.

In der Gruppe der < 75 -jährigen Patienten erhielten prozentual fast doppelt so viele Patienten eine postoperative Chemotherapie wie in der Gruppe der ≥ 75 -Jährigen (68,50% vs. 35,71%; $p < 0,001$). Dieses Ergebnis kann durch Studien verschiedener Autoren (155; 208; 229; 288) bestätigt werden, wonach ältere Patienten seltener einer Chemotherapie zugeführt werden als jüngere.

Die Gründe hierfür sind vielseitig:

Kolb (7) verwies bereits 2002 darauf, dass psychosoziale Faktoren in der Entscheidungsfindung bei älteren Patienten eine sehr viel größere Rolle spielen als bei Patienten in jüngeren Lebensjahren. Somit haben das soziale Umfeld und die Begleitumstände, in denen sich Krankheit und Behandlung abspielen, einen entscheidenden Einfluss auf die Auswahl der Therapieoptionen wie auch auf den Therapieverlauf. Familiäre sowie andere soziale Primär- als auch Sekundärbindungen könnten also gerade bei älteren Patienten sehr viel schwerer wiegen als der mögliche onkologische Benefit einer weiteren Therapie,

und damit die Entscheidungsfindung hin zur Ablehnung der postoperativen Chemotherapie beeinflussen.

Ein weiterer Aspekt, den es nicht zu vernachlässigen gilt, ist die durch die Operation bereits herbeigeführte Symptomkontrolle, bspw. durch die adäquate Behandlung des mechanischen Ikterus oder der Magenausgangsstenose, und ihrer Folgen, oder der Schmerzen. Somit wiegt im klinischen Alltag gerade für den älteren und alten Patienten nach erfolgreicher Operation häufig der Wunsch nach schnellstmöglicher Wiedereingliederung in das familiäre Umfeld und Erholung von der Operation schwerer als der mögliche Benefit einer weiteren Behandlung für die Langzeitprognose.

Neben diesen psychologischen und sozialen Gründen müssen, wie einleitend bereits beschrieben, auch medizinische und biologische Gründe bei der Entscheidung für oder wider einer postoperativen Chemotherapie berücksichtigt werden. In erster Linie gilt es, das Risiken- und Nebenwirkungsprofil der onkologischen Behandlung vor dem Hintergrund des Allgemein- und Ernährungszustands der Patienten abzuwägen. In diese Entscheidungsfindung fließen individuell vorbestehende sowie häufig altersassoziierte Begleiterkrankungen, insbesondere kardiopulmonaler oder renaler Genese, mit ein. Jene müssen auch postoperativ in einem stabilen Zustand sein, um es dem älteren und alten Patienten zu ermöglichen, von der postoperativen Therapie profitieren zu können.

Tatsächlich zeigt sich in der klinischen Praxis häufig, dass das von der Leitlinie (14) empfohlene Zeitfenster von 6 Wochen zur Operation, binnen dem die Chemotherapie eingeleitet werden soll, eher verstreicht als sich der ältere Patient aufgrund der meist verzögerten Rekonvaleszenz von dem großen operativen Eingriff ausreichend erholt hat. Dies mag ein weiterer Grund für die geringere Rate chemotherapierter, älterer Patienten in unserem Kollektiv sein.

Eine adäquate Durchführung der postoperativen Chemotherapie vorausgesetzt, zeigen die Ergebnisse verschiedener Studien, dass auch ältere Patienten von dieser, ähnlich wie jüngere Patienten, profitieren können (279; 229; 90; 230; 231; 232; 229; 116; 289). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen dies ebenfalls: Die Patienten beider Altersgruppen, < 75 und ≥ 75 Jahre, lebten nach Chemotherapie im Median gleich lange (15 Monate).

Demgegenüber war das Überleben derjenigen Patienten, die keiner Chemotherapie zugeführt wurden, deutlich reduziert, wenngleich nicht statistisch signifikant: Auffallend war hierbei, dass die jüngeren Patienten mit im Median 8 Monaten tendenziell kürzer überlebten als die Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation 75 Jahre und älter waren (medianes postoperatives Überleben 10 Monate).

Diese Ergebnisse zeigen zum einen, dass die Patienten postoperativ von einer Chemotherapie profitieren. Sie zeigen zum anderen, dass der postoperative Überlebensvorteil unabhängig davon zu sein scheint, ob die Patienten jünger oder älter 75 Jahre alt, sofern sie postoperativ Chemotherapie-fähig waren.

Die zuvor beschriebene Diskrepanz zwischen den Überlebenszeiten der Gruppen < 75 Jahre und ≥ 75

Jahre ohne Chemotherapie könnte dadurch erklärt werden, dass Pankreaskarzinome, die schon in jüngerem Alter auftreten, an sich eine aggressivere Tumorbilologie aufgrund spezifischer genetischer Veränderungen besitzen und somit insgesamt eine schlechtere Prognose aufweisen (290). Eine weitere Erklärung könnte sein, dass gerade bei den jungen Patienten harte Gründe, wie bspw. ein komplikationsbehafteter postoperativer Verlauf, vorgelegen haben müssen, die bereits ihrerseits prognostisch als sehr ungünstig zu werten sind und den Verzicht auf Chemotherapie begründen.

Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich bei den postoperativ chemotherapierten Patienten eine leichte Zunahme der Überlebenszeit über die Gruppen I und II im Vergleich zu den Patienten der Gruppe ≥ 79 Jahre. Auch unter Chemotherapie lebten die jüngeren Patienten tendenziell weniger lange, was die bereits genannte Hypothese der aggressiveren Tumorbilologie bei jüngeren Patienten stützen könnte.

Interessanterweise kam es bei den Patienten, die im Alter von über 80 Jahren operiert und anschließend chemotherapiert wurden, zu einem abrupten Abfall des medianen postoperativen Überlebens (7 Monate). Dieses lag bei den über 80-jährigen Patienten sogar unter der durchschnittlichen Überlebenszeit der nicht-chemotherapierten Patienten (10 Monate). Als Grund könnte die stärkere Beeinträchtigung des alten, stärker vorerkrankten Patienten und seiner körperlichen Reserven durch eine weitere Therapie im Anschluss an die ohnehin zehrende Operation angeführt werden.

Von der beschriebenen Statistik dabei ganz außer Acht gelassen, ist die vom Patienten subjektiv empfundene Lebensqualität postoperativ mit und ohne zusätzliche Chemotherapie.

Wenngleich anhand der begrenzten Patientenzahl und des retrospektiven Charakters der Untersuchung keine generellen Empfehlungen hieraus abgeleitet werden dürfen, scheint aber dennoch die individuelle Prüfung der Indikation zur postoperativen Chemotherapie gerade beim alten Patienten unter besonderer Berücksichtigung von Begleiterkrankungen, Allgemeinzustand und zu erwartender Lebensqualität gerechtfertigt.

6. Diskussion der Methodik

Die Datenanalyse der vorliegenden Arbeit erfolgte retrospektiv. Damit kann sie einerseits entscheidende Anhaltspunkte über Zusammenhänge zwischen dem Alter sowie chirurgischem und onkologischem Outcome der Patienten aufzeigen. Auf der anderen Seite weist sie jedoch, wie alle retrospektiven Studien, auch Limitierungen auf, welche die Aussagekraft wiederum einschränken.

Eine weitere Schwäche unserer Studie sind die starken Schwankungen der Gruppenstärke der untersuchten Patienten, insbesondere die relativ kleine Zahl der > 80-jährigen Patienten (n=20). Eine größere Anzahl alter Patienten und gleiche Gruppenstärke würden ohne Zweifel die statistische Aussagekraft erhöhen.

Ein weiterer Aspekt ist, dass die Datenerhebung jener Patienten, die bereits zu Beginn des Untersuchungszeitraums operiert wurden, erschwert war: In dieser Zeit waren Patientenakten wie Pflegedokumente und Verlaufsbögen überwiegend handschriftlich gepflegt, was eine exakte Erhebung insbesondere postoperativer Parameter aufwendig gestaltete. Zudem war die Erhebung von Vorerkrankungen und präoperativen Risikofaktoren dieser Patienten stark abhängig von dem damals untersuchenden Kollegen, was in der vorliegenden Arbeit darin zum Ausdruck kommt, dass, im Gegensatz zu den postoperativen Parametern, die präoperativen Parameter nicht bei allen 308 Patienten eindeutig und vollständig zu erheben waren.

Um Datenlücken hinsichtlich des follow-ups schließen zu können, waren zahlreiche Kontakte mit niedergelassenen Ärzten oder mitbehandelnden Kliniken sowie dem Einwohnermeldeamt nötig. Somit waren wir bei der Akquisition und Auswertung der Langzeitergebnisse von der Exaktheit der übermittelten Informationen abhängig.

Zu den Stärken der vorliegenden Studie zählt die hohe Fallzahl (n=308). Diese kann selbst heutzutage nur von Zentren für Pankreaschirurgie (High-Volume Zentren) erbracht werden. Nur so konnte die Grundvoraussetzung für eine valide Analyse und die hohe Dichte an Informationen zu präoperativen, als auch postoperativen Kriterien geschaffen werden.

Weiterhin vorteilhaft ist die Analyse ausschließlich einer Tumorart, dem duktalem Adenokarzinom des Pankreas. In Vergleichsstudien wurden dagegen verschiedene Tumorentitäten (u.a. periampulläre Karzinome, Gallengangskarzinome) verglichen, die zwar eine ähnliche Symptomatik zeigen, jedoch andere Krankheitsverläufe aufweisen und in ihrer Tumorbilogie und vor allem Prognose sehr verschieden und daher wenig vergleichbar sind (51; 291; 292).

Des Weiteren differieren die herangezogenen Vergleichsstudien bezüglich unterschiedlicher operativer Eingriffe (Kopfresektion, Linksresektion, Pankreatikoduodenektomie), wohingegen in unserer Analyse alle Patienten einer Pankreatikoduodenektomie unterzogen wurden.

Ein weiterer Vorteil unserer unizentrischen gegenüber einer Multizenter-Studie ist die klinikspezifische

Standardisierung der beschriebenen Operationsschritte (s. Einleitung, Kapitel 2.7.2 ,Operationsverfahren und ihr Ausmaß - state of the art‘), sodass die Beeinflussung der peri- und postoperativen Parameter durch chirurgisch-technische Variablen auf ein Minimum reduziert werden konnten.

Literaturverzeichnis

1. **Henne-Bruns, Dürig M, Kremer B.** *Duale Reihe Chirurgie* (2007), Thieme, Stuttgart.
2. **Robert-Koch-Institut.** *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 978-3-89606-279-6.* 2016.
3. **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.** *Sonderauswertung.*
4. **Luttges J, et al.** *Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years.* *Cancer* 2004; 100:173-82.
5. **Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Schneider F.** *Wiesbaden* 2018.
6. **Zühlke C, Bruns-Philipps E, Krenz S.** *Was ist Alter/n? Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung in Niedersachsen (2011).* *Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover. Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration, Hannover.*
7. **Kolb.** *Bösartige Erkrankungen im Alter. Der alte Tumorpatient. Internist* (2002). 43:959-964.
8. **Krebsregister Saarland.** *Dr. Bernd Holleczeck, Ministerium für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie, Präsident-Baltz-Straße 5, 66119 Saarbrücken.*
9. **Wurm S, Schöllgen I, Tesch-Römer C.** *Gesundheit. In: Motel-Klingebiel A, Wurm S, Tesch-Römer C (Hrsg) Altern im Wandel. Befunde des Deutschen Alterssurveys (DEAS).* Kohlhammer, Stuttgart, 2010.
10. **Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T.** *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit und Krankheit im Alter. 2009, Seite 12.*
11. **Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (2005).** *Fünfter Bericht zur Lage der älteren Generationen in der Bundesrepublik Deutschland: Potenziale des Alters in Wirtschaft und Gesellschaft. Der Beitrag älterer Menschen zum Zusammenhalt der Generationen.*
12. **Nationale Fallsammlung Familiäres Pankreaskarzinom.** <http://fapaca.de>.
13. **Petersen GM.** *Familial pancreatic adenocarcinoma. Hematol Oncol Clin North Am* 29:641-653, 2015.
14. **Seufferlein, et al.** *S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Kurzversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-01 00L. .*
15. **Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al.** *Tobacco and the risk of pancreatic cancer: A review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:535–545.
16. **Doi R, et al.** *Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. Surg Today*, 2008. 38(11):1021-8.
17. **Galonska M, Hartje I, Büchsel R.** *Pankreaskrankheiten und Diabetes mellitus. Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 5(3), 26-30.
18. **Nauck MA, Meier JJ, Schmidt WE.** (2017): *Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and/or pancreatic cancer: reassuring data from cardio-vascular outcome trials. Diabetes Obes Metab* 19:1327–1328.
19. **Berger HG, Rau B, Gansauge F, Leder G, Schwarz M, Poch B.** *Bauchspeicheldrüsenkrebs - Heilungschancen minimal. Pancreatic cancer - Low Survival Rates. Dtsch Arztebl* 2008; 105(14): 255-62.
20. **Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST.** *New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. The Lancet Oncol* 2009 10(1): 88-95.
21. **Bojunga J, Mondorf A.** *Diabetes und Gastroenterologie - Update 2017. Diabetologe* 14, 311-318 (2018).

22. **Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al.** *Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus.* *Gastroenterology* 2008; 134:981–7.
23. **Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF.** *Erkrankungen des Pankreas-Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf.* Berlin, pp 354-362, Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2013.
24. **Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA, Christensen JA, Harmsen WS, Crownhart BS, Chari ST.** *Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis.* *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Apr; 182(4): 897-903.
25. **Gaa, et al.** *Kernspintomographische Diagnostik von Pankreastumoren.* In: *Deutsches Ärzteblatt.* Band 98, Nummer 7, 2001.
26. **Tietje L, Faiss S, Baumbach R, Welker L.** *Die Bedeutung der Endosonographisch gesteuerten Feinnadel-Aspiration (EUS-FNA) in der zytologischen Diagnostik unklarer Pankreasläsionen – Eine retrospektive Studie.* *Z Gastroenterol* 2016, 54 - KV500.
27. **Belyaev O, Uhl W.** *Diagnostik und Therapie von zystischen Pankreastumoren.* *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2017; 11(04):417-438.
28. **Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Büchler MW, Werner J.** *Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas.* *Br J Surg.* 2009 Jan; 96(1): 5-20.
29. **Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, Branch MS, Baillie J, Tyler D, et al.** *A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions.* *Gastrointest Endosc* 2006; 63:966–975.
30. **Chen J, Yang R, Lu Y, et al.** *Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesion: a systematic review.* *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1433-1441.
31. **Moris M, Wallace MB.** *Intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystadenomas: current status and recommendations.* *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109:358-367.
32. **Tanaka M.** *Current best practice and controversies in the follow up of patients with asymptomatic branch duct IPMN of the pancreas.* *HPB (Oxford)* 2016; 18:709-711.
33. **Walsh RM.** *Current controversies in pancreatic cystic neoplasms.* *Am J Surg* 2017; 213: 443-447.
34. **Jenssen C, Faiss S.** *Komplikationen der Endosonographie und endosonographisch gestützter Interventionen - Ergebnisse einer Umfrage an deutschen Zentren.* *Z Gastroenterol* 2007; 45 - P124.
35. **Brockhaus Enzyklopädie Online.** *ERCP.* Versionsdatum: 2019-08-19. NE GmbH | Brockhaus.
36. **Holstege A, Pausch J, Rösch W.** *Pankreastumoren.* *Duale Reihe Innere Medizin* 2013 Georg Thieme Verlag KG.
37. **Izuishi K, Yamamoto Y, Sano T, Takebayashi R, Masaki T, Suzuki Y.** (2010): *Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of pancreatic cancer.* *J Gastrointest Surg* 14:1151–1158.
38. **Herold G, et. al.** *Innere Medizin Eigenverlag* 2015, ISBN 978-3-9814660-4-1.
39. **Ballehaninna UK, Chamberlain RS.** (2012): *The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: an evidence based appraisal.* *J Gastrointest Oncol* 3:105–119.
40. **Ormanns S, Esposito I, Siveke JT, Kirchner T, Neumann J.** *Pathologie und Molekularpathologie des Pankreaskarzinoms.* *Trillium Krebsmedizin* 2014 Band 23 Heft 3.
41. **Bosman FT, et al.** *WHO classification of tumours of the digestive system.* *World Health Organization* 2010.

42. **Brcic I, Lackner C.** *Klassifizierung der pankreatischen Tumoren 2019. Pathologie des Gastrointestinaltrakts. Patho 01|2019. Spectrum Pathologie.*
43. **Kosmahl M, Peters K, Anlauf M, Sipos B, Pauser U, Lüttges J, Klöppel G.** *Weiblich orientiert und rätselhaft. Der Pathologe 2005, Springer-Verlag.*
44. **Uemura K, Murakami Y, Satoi S, et al. (2015):** *Impact of Preoperative Biliary Drainage on Long-Term Survival in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter Observational Study. Ann Surg Oncol, 22:1238- 46.*
45. **Hruban RH, et al.** *An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. Am J Surg Pathol 2004; 28:977-87.*
46. **Biankin AV, et al.** *Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. Nature 2012; 491:399-405.*
47. **Jones S, et al.** *Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science 2008; 321:1801-6.*
48. **Wittekind C, Meyer HJ.** *TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010.*
49. **Union for International Cancer Control (UICC).** *31-33 Avenue Giuseppe Motta, 1202 Geneva – Switzerland.*
50. **Adam U, Makowiec C, Riedieger H, Benz S, Liebe S, Hopt UT.** *Pankreasleckage nach Pankreasresektion. Eine Analyse von 345 operierten Patienten. Chirurg 2002; 73:466-473.*
51. **Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al.** *Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. Ann Surg 1995; 221:721-733.*
52. **Hopt UT.** *Therapie des Pankreaskopfkarcinoms. Zentral Chir 2006; 131:115-120.*
53. **Gudjonsson B.** *Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting. J Am Coll Surg 1995;181:483-503.*
54. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2015):** *Cancer statistics 2015. CA Cancer J Clin 65:5–29.*
55. **Lu Q, Lu JW, Wu Z, Liu XM, Li JH, Dong J, Yin GZ, Lv Y, Zhang XF.** *Perioperative outcome of elderly versus younger patients undergoing major hepatic or pancreatic surgery, Clin Interv Aging. 2018; 13:133–141.*
56. **Gallmeier E, Gress TM.** *Duktales Adenokarzinom des Pankreas. Der Gastroenterologie 2019, Volume 14, Issue 2, pp 131–148.*
57. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** *Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 67:7-30.*
58. **Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. (2017):** *Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 389:101.*
59. **Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. (2013):** *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 369:1691–1703.*
60. **Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. (2011):** *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 364:1817–1825.*
61. **Nieß H, et al.** *Pankreaskarzinom im hohen Alter. Leitlinien und individualisierte Therapie. Chirurg 2013 84:291-295. .*
62. **Ridewski K, Meyer F, Schmidt U, Lippert H.** *Ergebnisse der chirurgischen Therapie beim Papillen- und Pankreaskarzinom sowie Prognoseparameter nach R0-Resektion, Zentralbl Chir 2005; 130(4):353-361.*

63. **Farthmann EH, Koch B.** (1981) Kriterien der Operabilität. In: Heberer G., Schweiberer L. (eds) *Indikation zur Operation*. Springer, S. 121, Berlin, Heidelberg.
64. **Függer R, Wundsam HJ.** Beurteilung der Resektabilität beim Pankreaskarzinom. *J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr.* 17, 3-9 (2019).
65. **Callery MP, et al.** Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(7):1727-33.
66. **Hirner A, et al.** (2004): *Chirurgie: Schnitt für Schnitt*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, ISBN 3131308419, 9783131308412.
67. **Dhir M, Malhotra G, Sohal D, Hein N, Smith L, O'Reilly E, Bahary N, Are C.** (2017): Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5220 patients. *World J Surg Oncol* 15:183–201.
68. **Reni M, Cereda S, Balzano G, et al.** (2009): Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 115:2630–2639.
69. **Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al.** Should pancreaticoduodenectomy be performed in octogenarians? *J Gastrointest Surg* 1998; 2(3):207–16.
70. **Johns N, Stephens NA, Fearon KC.** Muscle wasting in cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45(10):2215-2229.
71. **Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz.** Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG), § 2 Aufgaben.
72. **Klinkenbijl JHG, Van Der Schelling GP, Hop WCJ, Van Pel R, Bruining HA, Jeekel J.** The advantages of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1992; 216: 142–5.
73. **Smith DS, Williams CS, Ferris CD.** Diagnosis and treatment of chronic gastroparesis and chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003 Jun; 32(2):619-58. Review.
74. **Diener MK, Knaebel HP, Heukauffer C, et al.** A systematic review and meta-analysis for pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245:187–20. .
75. **Traverso LW, Longmire WP.** Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1980; 192:306–9.
76. **Watanabe M, Usui S, Kajiwarra H, et al.** Current pancreatogastrointestinal anastomotic methods: results of a Japanese survey of 3 109 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11:25 – 33.
77. **Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P.** (2008): Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion. *Der Chirurg* 79:1107-1114.
78. **Schumpelick V.** Siewert JR, Rothmund M, (2010): *Praxis der Viszeralchirurgie, Onkologische Chirurgie*. 3. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
79. **Wellner U, et al.** Pankreatogastrostomie versus Pankreatojejunostomie – Ergebnisse einer multizentrischen randomisierten Studie (RECOPANC). *Z Gastroenterol* 2015; 53 - KC038.
80. **Chromik AM, Sülberg D, Belyaev O, Uhl W.** (2011): Anastomosentechniken am Pankreas. *Der Chirurg* 82:14-25. .
81. **Benassai G, Mastrorilli M, Mosella F, Mosella G.** Significance of lymph node metastases in the surgical management of pancreatic head carcinoma. *J Expo Clin Cancer Res* 1999; 18:23 - 28.
82. **Dasari, et al.** Highlight Recent Findings in Clinical Trials and Studies (Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials). *Obesity, Fitness & Wellness Week*, 2015.

83. **Bartsch F, Heinrich S, Roth W, et al.** *Lymphadenektomie in der onkologischen Viszeralchirurgie - Teil 1. Chirurg* 90, 423-438 (2019).
84. **Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al.** *International Study Group on Pancreatic Surgery (2014): Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS).* 2014 Sep; 156(3):591-600.
85. **Nakao A, Takeda S, Sakai M, Kaneko T, Inoue S, et al.** *Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer. Pancreas* 2004; 28:289 - 292.
86. **Hartel M, Niedergethmann M, Farag-Soliman M, Sturm JW, et al.** *Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. Eur J Surg* 2002; 168:707 - 712.
87. **Shibata C, Kobari M, Tsuchiya T, Kousuke A, et al.** *Pancreatectomy combined with superior mesenteric-portal vein resection for adenocarcinoma in pancreas. World J Surg* 2001; 25:1002 -1005.
88. **Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, et al.** (2008): *Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? Ann Surg* 247:456–462.
89. **Fong Y, et al.** *Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. Ann Surg.* 1995. 222(4):426-34; discussion 434-7.
90. **Lightner AM, et al.** *Pancreatic resection in the elderly. J Am Coll Surg.* 2004. 198(5):697- 706.
91. **Neptolemos JP, Cunningham C, Friess H, Bassi C, et al.** *Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. Ann Oncol* 2003; 14:675 - 692.
92. **Jang JY, et al.** *Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer. Ann Surg* 2018; 268:215 - 222.
93. **Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, Strobel O, Jäger D, Ulrich A, Büchler MW.** (2016): *Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60 % of the Patients. Ann Surg.* 2016 Sep; 264(3): 457-63.
94. **Bruns CJ.** *Komplikationen in der hepatobiliären Chirurgie. Die Komplexität erfordert enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Chirurg* 2015. 86:517 - 518.
95. **Fischer CP, Hong JC.** (2006): *Method of pyloric reconstruction and impact upon delayed gastric emptying and hospital stay after pyloruspreserving pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg* 10:215–219.
96. **Mohammed S, Van Buren II G, McElhany A, Silberfein EJ, Fisher WE.** *Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: Incidence, risk factors, and healthcare utilization. World J Gastrointest Surg* 2017; 9(3):73-81.
97. **Kim YH.** *Management and prevention of delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2012; 16(1):1-6.
98. **Wente MN et al.** *Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery.* 2007 Nov;142(5):761-8.
99. **De Castro SM, Busch OR, Gouma DJ.** *Management of bleeding and leakage after pancreatic surgery. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:847 – 864.
100. **Kleespies A, Eichhorn M, Seeliger H, Jauch KW, Bruns CJ.** *Klinische Anastomosenprobleme in der Pankreaschirurgie. Viszeralchirurgie* 2007; 42:1-11.
101. **Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, et al.** *Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed. Dig Surg* 2006; 23:224 – 228.
102. **Rumstadt B, Schwab M, Korth P, Samman M, Trede M.** *Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. Ann Surg* 1998; 227:236 – 241.

103. **De Castro SM, Kuhlmann KF, Busch OR, et al.** *Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery: embolization or surgery?* *Ann Surg* 2005; 241:85 – 91.
104. **Makowiec F, Riediger H, Euringer W, Uhl M, Hopt UT, Adam U.** *Management of delayed visceral arterial bleeding after pancreatic head resection.* *J Gastrointest Surg* 2005; 9:1293 – 1299.
105. **Yamashita Y, Taketomi A, Fukuzawa K, et al.** *Risk factors for and management of delayed intraperitoneal hemorrhage after pancreatic and biliary surgery.* *Am J Surg* 2007; 193:454 – 459.
106. **Aranha GV, Hodul P, Golts E, Oh D, Pickleman J, Creech S.** *A comparison of pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy.* *J Gastrointest Surg* 2003; 7:672 – 682.
107. **Bassi C, et al.** *Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition.* *Surgery*, 2005.
108. **Strobel O, Büchler MW.** *Postoperative Pankreasfistel. Update der Definition und Klassifikation.* *Chirurg* 2017; 88:257.
109. **Koch M, Garden OJ, Padbury R, et al. (2011):** *Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery.* *Surgery* 149:680-8.
110. **El Nakeeb A, El Hanafy E, Salem A, Askar W, Ezzat H, Shehta A, Wahab MA.** *Outcomes of pancreaticoduodenectomy in elderly patients.* 2016, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* .
111. **American Society of Anesthesiologists.** *ASA Physical Status Classification System.* ASA, 15. Oktober 2014.
112. **Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Gjerstorff ML, Johannesen TB, Klint Å, Kötum JE, Ólafsdóttir E, Pukkala E, Storm HH. (2011):** *Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 4.0 . Association of the N.*
113. **Malka D, Hammel P, Ruszniewski et al.** *Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis.* *Gut* 2002; 51:849-852.
114. **Reissfelder C, Koch M, Büchler M, et al.** *Pankreaskarzinom.* *Chirurg* (2007) 78:1059.
115. **Gemeinsames Krebsregister.** *der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, Brodauer Str. 16-22, 12621 Berlin.*
116. **Sukharamwala P, Thoens J, Szuchmacher M, Smith J, DeVito P.** *Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review.* *HPB (Oxford)* 2012; 14:649-657.
117. **Casadei R, Zanini N, Morselli-Labate AM, et al. (2006):** *Prognostic factors in periampullary and pancreatic tumor resection in elderly patients.* *World J Surg* 30:1992–2002.
118. **Ballarin R, Spaggiari M, Di Benedetto F, Montalti R, Masetti M, De Ruvo N, Romano A, Guerrini GP, De Blasiis MG, Gerunda GE.** *Do not Deny Pancreatic Resection to Elderly Patients.* *J Gastrointest Surg* (2009) 13:341–348.
119. **Scherer M, Dubben HH, Hansen H, Lühmann D, Schäfer I, Szescenyi J, Wagner HO, v. d. Bussche H, Muche-Borowski C.** *DEGAM-Leitlinie Multimorbidität,* 2017.
120. **Van der Geest LG, Besselink MG, Busch OR, de Hingh IH, van Eijck CH, Dejong CH, Lemmens VE.** *Elderly Patients Strongly Benefit from Centralization of Pancreatic Cancer Surgery: A Population-Based Study.* *Ann Surg Oncol.* 2016 Jun; 23(6):2002-9.
121. **Fazal S, Saif MW.** *Supportive and palliative care of pancreatic cancer.* *JOP* 2007; 8(2):240-253.
122. **Prischenk AS.** *Einfluss postoperativer Komplikationen auf den Gewichtsverlust bei Patienten mit Pankreaskarzinom.* 2018. Technische Universität München.

123. **Ronga I, Gallucci F, Riccardi F, Uomo G.** *Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent advances and new pharmacological approach.* *Adv Med Sci* 2014; 59(1):1-6.
124. **Ockenga J, Valentini L.** *Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer.* *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(7):583-594.
125. **MacDonald N, Easson AM, Mazurak VC, Dunn GP, Baracos VE.** *Understanding and managing cancer cachexia.* *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):143-161.
126. **Elamin E.** *Dietary and pharmacological management of severe catabolic conditions.* *Am J Med Sci* 2011; 342(6):513-518.
127. **Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D.** *Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?* *Eur J Cancer* 1998; 34(4):503-509.
128. **Von Haehling S, Morley JE, Anker S.** *An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact.* *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1(2):129-133.
129. **Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Buchler MW, Friess H, Martignoni ME.** *Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer.* *J Gastrointest Surg* 2008;12(7):1193-1201.
130. **Pox C.** *Best practice oncology (2018)* 13:254.
131. **Hidalgo M.** *Pancreatic cancer.* *N Engl J Med* 2010; 362:1605-17.
132. **Mocci E, Milne RL, Méndez-Villamil EY, Hopper JL, John EM, Andrulis IL, et al.** *Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(5):803–811.
133. **Slater EP, Langer P, Fendrich V, Habbe N, Chaloupka B, Matthäi E, et al.** *Prevalence of BRCA2 and CDKN2a mutations in German familial pancreatic cancer families.* *Fam Cancer* (2010) 9(3):335–343.
134. **Schneider R, Slater EP, Sina M, Habbe N, Fendrich V, Matthäi E, et al.** *German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience.* *Fam Cancer* (2011) 10(2):323–330.
135. **Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, Brune K, De Andrade M, Goggins M, et al.** *The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2007)16(2):342–346.
136. **Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, et al.** *BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma.* *J Natl Cancer Inst* (2003) 95(3):214–221.
137. **Gredner T, Behrens G, Stock C, Brenner H, Mons U.** *Cancers due to infection and selected environmental factors—estimation of the attributable cancer burden in Germany.* *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115:586–93. .
138. **Behrens G, Gredner T, Stock C, Leitzmann MF, Brenner H, Mons U.** *Cancers due to excess weight, low physical activity and unhealthy diet—estimation of the attributable cancer burden in Germany.* *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115:578–85. .
139. **National Cancer for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, (US).** *Office on Smoking and Health: The health consequences of smoking-50 years of progress: a report of the surgeon general.* Atlanta (GA) 2014.
140. **Mons U, Gredner T, Behrens G, Stock C, Brenner H.** *Cancers due to smoking and high alcohol consumption—estimation of the attributable cancer burden in Germany.* *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115:571–7.
141. **International Agency for Research on Cancer.** *Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018.* Press Release No. 263.

142. **Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al.** *Recent Progress in Pancreatic. CA Cancer J Clin* (2013) 63(5):318–348.
143. **Obermair F, Popper U, Romeder F, et al.** *Pankreaskarzinom. Risikofaktoren, Hochrisikodefinition und mögliche Screeningmaßnahmen. Wien klin Mag* (2016) 19:96.
144. **Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A.** *Hazardous compounds in tobacco smoke. Int J Environ Res Public Health* 2011; 8:613–28.
145. **Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al.** *Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the international pancreatic cancer case-control consortium (Panc4). Ann Oncol* (2012) 23(7):1880–1888.
146. **Levy DT, Blackman K, Currie LM, Mons U.** *Germany SimSmoke: the effect of tobacco control policies on future smoking prevalence and smoking-attributable deaths in Germany. Nicotine Tob Res* 2013; 15:465–73.
147. **Maisonneuve P, Lowenfels AB.** *Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. Int J Epidemiol* (2015): 44(1):186–198.
148. **Seitz HK, Stickel F.** *Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. Nat Rev Cancer* (2007): 7(8):599–612.
149. **Pflaum T, Hausler T, Baumung C, et al.** *Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update. Arch Toxicol* 2016; 90:2349–67.
150. **Criddle DN, Raraty MGT, Neoptolemos JP, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R.** *Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. Proc Natl Acad Sci USA* (2004): 101(29):10738–10743.
151. **Rehm J, Shield K.** *Alcohol consumption. In: Stewart BW, Wild CP, (eds): World Cancer Report 2014. Lyon: IARC 2014.*
152. **Meier PS, Holmes J, Angus C, Ally AK, Meng Y, Brennan A.** *Estimated effects of different alcohol taxation and price policies in health inequalities: a mathematical modelling study. PLoS Med* 2016; 13:e1001963.
153. **Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al.** *Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the international pancreatic cancer case-control consortium (PanC4). (2012). Ann Oncol* 23(11):2964–2970.
154. **Kirkegard J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D.** *Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol* 2017; 112(9):1366–1372.
155. **Lahat, et al.** *Pancreatic cancer: Surgery is a feasible therapeutic option for elderly patients. World Journal of Surgical Oncology* 2011, 9:10.
156. **Ogle KS, Swanson GM, Woods N, Azzouz F.** *Cancer and comorbidity: redefining chronic diseases. Cancer* 2000; 88:653 – 663.
157. **Koroukian SM, Murray P, Madigan E.** *Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care. J Clin Oncol* 2006; 24:2304 – 2310.
158. **Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, Steiner P, Schaeffer T, Pientka L, Hoffken K.** *Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61:269 – 276.
159. **Smith AW, Reeve BB, Bellizzi KM, Harlan LC, Klabunde CN, Amsellem M, Bierman AS, Hays RD.** *Cancer, comorbidities, and health-related quality of life of older adults. Health Care Financ Rev* 2008; 29:41 – 56.
160. **Zeber JE, Copeland LA, Hosek BJ, Karnad AB, Lawrence VA, Sanchez-Reilly SE.** *Cancer rates, medical comorbidities, and treatment modalities in the oldest patients. Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67:237 – 242.

161. **Driver JA, Yung R, Gaziano JM, Kurth T.** *Chronic disease in men with newly diagnosed cancer: a nested case-control study.* *Am J Epidemiol* 2010; 172:299 – 308.
162. **Libutti SK, Saltz LB, Willett CG.** *Cancer of the colon.* In DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds) *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th edn, 2011, 1085 – 1086. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.
163. **Everhart J, Wright D.** *Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis.* (1995) *JAMA* 273(20):1605–1609.
164. **Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P, Tobias GS, Brotzman MJ, et al.** *Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium.* (2013) *Cancer Causes Control* 24(1):13–25.
165. **Aggarwal G, Kamada P, Chari ST.** *Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers.* *Pancreas* (2013) 42(2):198–201.
166. **Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al.** *Association between incident cancer and subsequent stroke.* *Ann Neurol.* 2015;77(2):291-300. .
167. **Iodice S, Gandini S, Löhr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P.** *Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis.* *J Thromb Haemost.* 2008; 6(5):781–788. .
168. **Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K.** *Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden.* *Eur J Cancer.* 2012; 48:1875-1883.
169. **Kneihsl MJ.** *Koinzidenz von ischämischem Hirninfarkt und maligner Tumorerkrankung.* Diplomarbeit 2015. Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik Neurologie.
170. **Bienholz A, Wilde B, Kribben A.** *From the nephrologist's point of view: diversity of causes and clinical features of acute kidney injury.* *Clin Kidney J* 2015; 8(4):405–414.
171. **Stavropoulou M, Kribben A, Bienholz A.** *Onkologische Therapien und akutes Nierenversagen.* *Nephrologe* (2017) 12:345.
172. **Palevsky PM.** *Periopertave management of patients with chronic kidnesy disease or ESRD.* *Best Pract Res Clin Abaesthesiol* 2004; 18:129-144.
173. **Meersch M, Schmidt C, Zarbock A.** *Patients with chronic renal failure undergoing surgery.* *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Jun; 29(3):413-20.
174. **Jahn M, Bienholz A, Kribben A.** *Postoperatives akutes Nierenversagen.* *Gefässchirurgie* 21, 189-200(2016).
175. **Adalbert S, Adelina M, Romulus T, et al.** *Acute kidney injury in peripheral arterial surgery patients: a cohort study.* *Ren Fail* 2013 35:1236-1239.
176. **Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, et al.** *Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury.* *Ann Surg* 2014 261(6):1207-1214.
177. **Brown JR Jr, Parikh CR, Ross CS, et al.** *Impact of perioperative acute kidney injury as a severity index for thirty-day readmission after cardiac surgery.* *Ann Thorac Surg* (2014) 97:111-117.
178. **Ishani A, Nelson D, Clothier B, et al.** *The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, and death.* *Arch Intern Med* (2011) 171:226-233.
179. **Klemmer A, Vogelmeier CF.** *COPD: Nicht nur eine Lungenerkrankung.* *Dtsch Arztebl* 2015; 112(9):[4].
180. **Adam C, Fields BA, Celia M, Divino MD.** *Surgical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing abdominal operations: An analysis of 331,425 patients.* *Surgery* (2016) 159:1210-1216.

181. **Sujatha-Bhaskar S, Alizadeh RF, Inaba CS, et al.** *Respiratory complications after colonic procedures in chronic obstructive pulmonary disease: does laparoscopy offer a benefit.* *Surg Endosc* (2018) 32:1280.
182. **Neuhauser H, Adler C, Diederichs C, Schaffrath Rosario A, Ellert U.** *Der Blutdruck in Deutschland ist gesunken, das Präventionspotenzial bleibt aber hoch.* In: *RKI (Hrsg) Epidemiologisches Bulletin* (2015). Robert Koch Institut, Berlin.
183. **Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P.** *Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III.* *Hypertension* 37(3):869–874 (2001).
184. **Wedding U, Schäffer T.** *Komorbidität unter geriatrischen Aspekten.* In: *Ebert M., Härtel N., Wedding U. (eds) Geriatrische Onkologie* (2018). Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg.
185. **Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, et al.** *Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).* Bundesge.
186. **Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK.** *Langfassung, 5. Auflage.* Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Stand Januar 2019.
187. **Stadlbauer T, Eckstein HH.** *Gefäßchirurgie* (2013) 18:250.
188. **Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al.** *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.* *Circulation* 1998; 98:946–952.
189. **Cronin-Fenton DP, et al.** *Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population based cohort study in Denmark, 1997–2006.* *Br J Cancer.* 2010; 103(7):947–53.
190. **Short NJ, et al.** *New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient.* *Oncologist.* 2014; 19(1):82–93.
191. **Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC.** *Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis.* *Blood* 2013; 122:1712–23.
192. **Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR.** *Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study.* *J Thromb Haemost* 2006; 4 (3):529–35.
193. **Haber P, Reis H.** *Thrombose und Krebs: Prophylaxe und Therapie.* *Dtsch Arztebl* 2017; 114(48): [4].
194. **Riall TS.** *What is the Effect of Age on Pancreatic Resection?* *Advances in Surgery* 43 (2010) 233–249.
195. **Keim V, Klar E, Poll M, Schoenberg MH.** *Der pankreasoperierte Patient. Nachsorge. Diagnostik und Therapie.* *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(48):789–94.
196. **Miyagawa S, Makuuchi M, Lygidakis NJ, et al.** *A retrospective comparative study of reconstructive methods following pancreaticoduodenectomy pancreaticojejunostomy vs. pancreaticogastrostomy.* *Hepatogastroenterology* 1992; 39:381 – 384.
197. **Delcore R, Thomas JH, Pierce GE, Hermreck AS.** *Pancreatogastrostomy: a safe drainage procedure after pancreatoduodenectomy.* *Surgery* 1990; 108:641 – 645.
198. **Mason GR, Freeark RJ.** *Current experience with pancreatogastrostomy.* *Am J Surg* 1995; 169:217 – 219.
199. **Adloff M, Schloegel M, Ollier JC, Cuvelier G.** *Pancreatojejunostomy or pancreatogastrostomy after cephalic pancreatoduodenectomy.* *Chirurgie* 1992; 118:63 – 70.
200. **Andivot T, Cardoso J, Dousset B, Soubrane O, Bonnichon P, Chapuis Y.** *Complications of two types of pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy.* *Ann Chir* 1996; 50:431 – 437.

201. **Kim SW, Youk EG, Park YH.** *Comparison of pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy performed by one surgeon.* *World J Surg* 1997; 21:640 – 643.
202. **Arnaud JP, Tuech JJ, Cervi C, Bergamaschi R.** *Pancreaticogastrostomy compared with pancreatojejunostomy after pancreaticoduodenectomy.* *Eur J Surg* 1999; 165:357 – 362.
203. **Takano S, Ito Y, Watanabe Y, Yokoyama T, Kubota N, Iwai S.** *Pancreatojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy.* *Br J Surg* 2000; 87:423 – 427.
204. **Schlitt HJ, Schmidt U, Simunec D, Jager M, Aselmann H, Neipp M, Piso P.** *Morbidity and mortality associated with pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreatoduodenectomy.* *Br J Surg* 2002; 89:1245 – 1251.
205. **Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al.** *Reconstruction by pancreatojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study.* *Ann Surg* 2005; 242: 767-771.
206. **Duffas JP, Suc B, Msika S, et al.** *A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy.* *Am J Surg* 2005; 189:720-729.
207. **Schneider L, Hartwig W, Werner J.** *Risiko und Ergebnisse der operativen Tumorentfernung des Pankreaskarzinoms.* In: *Beger H. et al. (eds) Erkrankungen des Pankreas; 2013. Springer, Berlin, Heidelberg.*
208. **Paiella S, et al.** *Pancreaticoduodenectomy in patients ≥ 75 years of age: Are there any differences with other age ranges in oncological and surgical outcomes? Results from a tertiary referral center.* *World J Gastroenterol* 2017 May 7; 23(17):3077-3083.
209. **Arbor A.** *Bluttransfusionen erhöhen Infektionsrisiko.* *Dtsch Arztebl* 02.04.2014.
210. **Mavrose MN, et al.** *Perioperative blood transfusions and the prognosis of pancreatic cancer surgery: a systematic review and meta analysis.* *Ann Surg Oncol* 2015.
211. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** *Clinical practice guidelines in oncology. Cancer- and chemotherapy induced anemia 2011. Version 2.2012.*
212. **Wu, Wen Chih, et al.** *Operative blood loss, blood transfusion and 30 day mortality in older patients after major non cardiac surgery.* *Ann Surgery* (2010) 252(1):11-7.
213. **Carson J, et al.** *Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity.* *The Lancet* (1996) 19;348(9034):1055-60.
214. **Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al.** *Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma.* *Br J Surg* 2004; 91:586–594.
215. **Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al.** *Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome.* *Ann Surg* 2011; 254:311–9.
216. **Siriwardana HP, Siriwardena AK.** *Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer.* *Br J Surg* 2006; 93:662–673.
217. **Hermanek P.** *Staging of exocrine pancreatic carcinoma.* *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:167-72.
218. **Takashi T, Ishikara H, Kato H, et al.** *Intra-pancreatic, extratumoral perineural invasion.* *Acta Pathol Jpn* 1992; 42:99-103.
219. **Vanbeckevoort D.** *Solid pancreatic masses: benign or malignant.* *JBR-BTR* 2007; 90:487-489.
220. **Shamali A, De'Ath HD, Jaber B, Abuawad M, Marbaro S, Hamaday Z, Abu Hilal M.** *Elderly patients have similar short term outcomes and five-year survival compared to younger patients after pancreaticoduodenectomy.* *Int J Surg.* 2017 Sep; 45:138-143. .
221. **Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP.** *Complications of Pancreatic Cancer Resection.* *Dig Surg* 2002 19:138-146.

222. **Mangano DT, Goldman L.** *Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease.* *N Engl J Med* 1995; 333(26):1750–1756.
223. **De la Fuente SG, Bennett KM, Pappas TN, Scarborough JE.** *Pre- and intraoperative variables affecting early outcomes in elderly patients undergoing pancreaticoduodenectomy.* *HPB* 2011; 13:887–892.
224. **DiCarlo V, Balzano G, Zerbi A, et al.** *Pancreatic cancer resection in elderly patients.* *Br J Surg* 1998; 85:607–610.
225. **Brozzetti S, Mazzoni G, Miccini M, et al.** *Surgical treatment of pancreatic head carcinoma in elderly patients.* *Arch Surg* 2006; 141(2):137–42.
226. **Makary MA, Winter JM, Cameron JL, et al.** *Pancreaticoduodenectomy in the very elderly.* *J Gastrointest Surg* 2006; 10(3):347–56.
227. **Harbarth S.** *Postoperative Wundinfektionen: Epidemiologie und Prävention.* In: *Dettenkofer M., Frank U., Just HM., Lemmen S., Scherrer M. (eds) Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz.* 2016. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidel.
228. **Lee MK, Dinorcia J, Reavey PL, Holden MM, Genkinger JM, Lee JA, et al.** *Pancreaticoduodenectomy can be performed safely in patients aged 80 years and older.* *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2010; 14:1838 – 1846.
229. **Oguro S, Shimada K, Kishi Y, Nara S, Esaki M, Kosuge T.** *Perioperative and long-term outcomes after pancreaticoduodenectomy in elderly patients 80 years of age and older.* *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398:531 – 538.
230. **Yermilov I, Bentrem D, Sekeris E, Jain S, Maggard MA, Ko CY, et al.** *Readmissions following pancreaticoduodenectomy for pancreas cancer: a population-based appraisal.* *Ann Surg Oncol* 2009; 16:554–561.
231. **Aloia TA, Lee JE, Vauthey JN, Abdalla EK, Wolff RA, Varadhachary GR, et al.** *Delayed recovery after pancreaticoduodenectomy: a major factor impairing the delivery of adjuvant therapy?* *J Am Coll Surg* 2007; 204:347–355.
232. **Schlottmann F, Iovaldi ML, Capitanich P, McCormack L.** *Outcomes of pancreatic surgery in patients older than 70 years.* *Cir Esp* 2015; 93:638–642.
233. **Defez C, Fabbro-Peray P, Cazaban M, Boudemaghe T, Sotto A, Daures JP.** *Additional direct medical costs of nosocomial infections: an estimation from a cohort of patients in a French university hospital.* *J Hosp Infect* 2008; 68(2):130–136.
234. **Perencevich EN, Sands KE, Cosgrove SE, Guadagnoli E, Meara E, Platt R.** *Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge.* *Emerg Infect Dis* 2003; 9(2):196–203.
235. **Eber MR, Laxminarayan R, Perencevich EN, Malani A.** *Clinical and economic outcomes attributable to health care-associated sepsis and pneumonia.* *Arch Intern Med* 2010; 170(4):347–353.
236. **Seeliger H, Christians S, Angele MK, Kleespies A, Eichhorn ME, Ischenko I, Boeck S, Heinemann V, Jauch KW, Bruns CJ.** *Risk factors for surgical complications in distal pancreatectomy.* *Am J Surg* (2010) 200, 311–317.
237. **Van Berge Henegouwen MI, Allema JH, van Gulik TM, Verbeek PC, Obertop H, Gouma DJ.** *Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery.* *Br J Surg* 1995; 82:1527 – 1531.
238. **Shankar S, Russell RC.** *Haemorrhage in pancreatic disease.* *Br J Surg* 1989; 76:863 – 866.
239. **Brodsky JT, Turnbull AD.** *Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy. The ‘sentinel bleed’.* *Arch Surg* 1991; 126:1037 – 1040.
240. **Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI.** *Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy.* *J Am Coll Surg* 2004; 199:186 – 191.

241. **Tohme S, Varley PR, Landsittel DP, Chidi AP, Tsung A.** *Preoperative anemia and postoperative outcomes after hepatectomy. HPB (Oxford).* 2016 Mar; 18(3):255-61.
242. **Liu L, Wang Z, Jiang S, Shao B, Liu J, Zhang S, Zhou Y, Zhang Y.** *Perioperative allogeneic blood transfusion is associated with worse clinical outcomes for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. PLoS One.* 2013; 8(5):e64261.
243. **Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al.** *Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet* 2011; 378:1396–1407.
244. **Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM.** *Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. J Surg Res* 2002; 102:237-244.
245. **Kow AW, Sadayan NA, Ernest A, Wang B, Chan CY, Ho CK, et al.** *Is pancreaticoduodenectomy justified in elderly patients? Surgeon* 2012; 10:128-136.
246. **Kulier A, Gombotz H.** *Perioperative Anämie. Anaesthesist.* 2001. Feb. 50(2): 73-86. German.
247. **Cerullo M, Gani F, Chen SY, Canner JK, Yang WW, Frank SM, Pawlik TM.** *Physiologic correlates of intraoperative blood transfusion among patients undergoing major gastrointestinal operations. Surgery.* 2017 Aug; 162(2):211-222.
248. **Woodfork K.** *Delayed Gastric Emptying. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference,* 2007.
249. **Mehdikhani E, Walter M.** *Gastroparesis. What surgical procedures are associated with postoperative gastroparesis?. GI/Liver Secrets (Fourth Edition),* 2010.
250. **Batignani G, Fratini G, Zuckermann M, Bianchini E, Tonelli F.** *Comparison of wirsung-jejunal duct to mucosa and dunking technique for pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4:450 – 455.
251. **Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al.** *Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. Ann Surg.* 1997; 226:248–257. .
252. **Berberat PO, Friess H, Kleef J, Uhl W, Büchler MW.** *Prevention and treatment of complications in pancreatic cancer surgery. Dig Surg* 1999; 16:327 – 336.
253. **Bottger TC, Junginger T.** *Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. World J Surg* 1999; 23:164 – 171.
254. **Neoptolemos JP, Russell RC, Bramhall S, Theis B.** *Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. UK Pancreatic Cancer Group. Br J Surg* 1997; 84:1370 – 1376.
255. **Buchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagnener V, Z'Graggen K.** *Pancreatic fistula after pancreatic head resection. Br J Surg* 2000; 87:883 – 889.
256. **Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al.** *Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. Rev Esp Cardiol* 2016; 69:247–255.
257. **Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D.** *Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. Arch Surg* 1992; 127:945 – 949.
258. **Bakkevold KE, Kambestad B.** *Morbidity and mortality after radical and palliative pancreatic cancer surgery. Risk factors influencing the short-term results. Ann Surg* 1993; 217:356 – 368.
259. **Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF.** *Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg* 1999; 3:496-505.
260. **Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al.** *Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA* 2010; 304:1073-81.

261. **Di Mola FF, Tavano F, Rago RR, et al.** *Influence of Preoperative Biliary Drainage on Surgical Outcome After Pancreaticoduodenectomy: Single Centre Experience.* *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399:649-657.
262. **Tani M, Kawai M, Hirono S, Ina S, Miyazawa M, Nishioka R, et al.** *A pancreaticoduodenectomy is acceptable for periampullary tumors in the elderly, even in patients over 80 years of age.* *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16:675-680.
263. **Belyaev O, Herzog T, Kaya G, Chromik AM, Meurer K, Uhl W, et al.** *Pancreatic surgery in the very old: face to face with a challenge of the near future.* *World J Surg* 2013; 37:1013-1020.
264. **Beltrame V, Gruppo M, Pastorelli D, Pedrazzoli S, Merigliano S, Sperti C.** *Outcome of pancreaticoduodenectomy in octogenarians: single institution's experience and review of the literature.* *J Visc Surg* 2015; 152:279-284.
265. **Usuba T, Takeda Y, Murakami K, Tanaka Y, Hanyu N.** *Clinical outcomes after pancreaticoduodenectomy in elderly patients at middle- volume center.* *Hepatogastroenterology* 2014; 61:1762 – 1766.
266. **Gangl O, Froschl U, Fugger R.** *Surgical quality data and survival after pancreatic cancer resections: a comparison of results for octogenarians and younger patients.* *Wien Klin Wochenschr*, 126 (2014), 757-761.
267. **Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al.** *The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after.* *Surgery*. 2016 Dec 28. pii: S0039- 6060(16)30757-7.
268. **Icard P, Dubois F.** *Pancreaticogastrostomy following pancreatoduodenectomy.* *Ann Surg* 1988; 207:253 – 256.
269. **Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al.** *A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy.* *Ann Surg* 1995; 222:580 – 588.
270. **Reid-Lombardo KM, Ramos-De la Medina A, Thomsen K, Harmsen WS, Farnell MB.** *Long-term anastomotic complications after pancreaticoduodenectomy for benign diseases.* *J Gastrointest Surg*, 11 (2007), pp1704-1711.
271. **Antolovic D, Koch M, Galindo L, Wolff S, Music E, Kienle P, et al.** *Hepaticojejunostomy—analysis of risk factors for postoperative bile leaks and surgical complications.* *J Gastrointest Surg*, 11 (2007), pp. 555-561.
272. **Hatzaras I, Schmidt C, Klemanski D, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, et al.** *Pancreatic resection in the octogenarian: a safe option for pancreatic malignancy.* *J Am Coll Surg* 2011; 212:373 – 377.
273. **Girard TD, Opal SM, Ely EW.** *Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management.* *Clin Infect Dis* 2005; 40:719-727.
274. **Costi R, De Pastena M, Malleo G, Marchegiani G, Butturini G, Violi V, Salvia R, Bassi C.** *Poor Results of Pancreatoduodenectomy in High-Risk Patients with Endoscopic Stent and Bile Colonization are Associated with E. coli, Diabetes and Advanced Age.* *J Gastrointest Surg*. 2016 Jul; 20(7):1359-67.
275. **Chen PY, Luo CW, Chen MH, Yang ML, Kuan YH.** *Epidemiological characteristics of postoperative sepsis.* *Open Med (Wars)*. 2019;14:928-938.
276. **Fried E, Weissman C, Sprung C.** *Postoperative sepsis.* *Current Opinion in Critical Care*. 2011, Volume 17, Issue 4, p 396-401.
277. **Adham M, Bredt LC, Robert M, Perinel J, Lombard-Bohas C, Ponchon T, Valette PJ.** *Pancreatic resection in elderly patients: should it be denied?* *Langenbecks Arch Surg* (2014) 399:449–459.

278. **El Nakeeb A, Salah T, Sultan A, El Hemaly M, Askr W, Ezzat H, et al.** *Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, clinical predictors, and management (single center experience).* *World J Surg* 2013; 37:1405-1418. .
279. **Khan S, Sclabas G, Lombardo KR, Sarr MG, Nagorney D, Kendrick ML, Donohue JH, Que FG, Farnell MB.** *Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified?* *J Gastrointest Surg* 2010; 14:1826-1831 .
280. **Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J.** *One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality.* *Ann Surg* 1993; 217:430-438.
281. **Miyazaki Y, Kokudo T, Amikura K, Kageyama Y, Takahashi A, Ohkohchi N, Sakamoto H.** *Age does not affect complications and overall survival rate after pancreaticoduodenectomy: Single-center experience and systematic review of literature.* *BioScience Trends*. 2016 Sep 5; 10(4): 300-6.
282. **Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, et al.** *Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections.* *Ann Surg* 2007; 246:269–80.
283. **Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Long S, Edwards BK, Yates JW.** *Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study.* *Cancer* 1998; 82:2123 – 2134.
284. **Lund L, Borre M, Jacobsen J, Sørensen HT, Nørgaard M.** *Impact of comorbidity on survival of danish prostate cancer patients, 1995–2006: a population-based cohort study.* *Urology* 2008; 72:1258 – 1262.
285. **Tetsche MS, Norgaard M, Jacobsen J, Wogelius P, Sorensen HT.** *Comorbidity and ovarian cancer survival in Denmark, 1995–2005: a population-based cohort study.* *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:421 – 427.
286. **Patniak JL, Byers T, DiGuseppi C, Denberg TD, Dabelea D.** *The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer.* *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1101 – 1111.
287. **Jørgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J.** *Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality.* *Brit J of Cancer* 2012; 106:1353–1360.
288. **Sehgal R, Alsharedi M, Larck C, Edwards P, Gress T.** *Pancreatic cancer survival in elderly patients treated with chemotherapy.* *Pancreas* 2014; 43:306-310 .
289. **Nagrrial AM, Chang DK, et al.** *Adjuvant chemotherapy in elderly patients with pancreatic cancer.* *Br J Cancer* 2014; 110(2):313-319.
290. **Bergmann F, Aulmann S, Wente MN, Penzel R, Esposito I, Kleeff J, Friess H, Schirmacher P.** *Molecular characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma in patients under 40.* *Journal of Clinical Pathology* 2006; 59:580–584.
291. **Johnson RC, Steven AA.** *The case against preoperative biliary drainage with pancreatic resection.* *HPB(Oxford)* 2006; 8:426-431.
292. **Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, et al.** *Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage.* *Ann Surg* 2010; 252:840-849.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Entwicklung der Bevölkerungszahl und des Anteils älterer und hochaltriger Menschen (1953-2050), modifiziert nach Gerostat.....	12
Abb. 2: Inzidenz onkologischer Erkrankungen gesamt und des PC in Abhängigkeit vom Lebensalter im Saarland (8)	13
Abb. 3: Maligne epitheliale Tumoren des Pankreas nach histologischer WHO- Klassifikation 2019, modifiziert nach Bosman FT et al., Brcic I et al. (41; 42).....	20
Abb. 4: TNM-Klassifikation für das PC, 7. Auflage modifiziert nach Wittekind C (2017) (48).....	22
Abb. 5: Management und Prävention des DGE nach einer Pankreatikoduodenektomie, modifiziert nach Kim YH et al., Wente MN et al. (97; 98)	29
Abb. 6: Modifiziert nach Strobel O, Büchler MW. Postoperative Pankreasfistel, Update der Definition und Klassifikation. Chirurg 2017; 88: 257 (108)	31
Abb. 7: OP-Dauer (Min, Box-Whisker-Plot, Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).	43
Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse unabhängig von Therapie (kumulative Überlebensfunktion, Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).	48
Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).	49
Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe < 75-Jährige).	50
Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe ≥ 75-Jährige).	51
Abb. 12: OP-Dauer (Min, Box-Whisker-Plot, Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).	56
Abb. 13: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).....	62
Abb. 14: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe I: ≤ 59-Jährige).	63
Abb. 15: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe II: 60-69-Jährige).	63
Abb. 16: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie (Gruppe III: 70-79-Jährige).	64
Abb. 17: Kaplan-Meier-Analyse, kumulative Überlebensfunktion in Abhängigkeit einer postoperativen Chemotherapie Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).	64
Abb. 18: Inzidenz onkologischer Erkrankungen in Abhängigkeit vom Lebensalter, modifiziert nach Kolb (7)	65
Abb. 19: Pankreasdatenbank Access 1.....	116
Abb. 20: Pankreasdatenbank Access 2.....	116
Abb. 21: Pankreasdatenbank Access 3.....	117
Abb. 22: Pankreasdatenbank Access 4.....	117
Abb. 23: Pankreasdatenbank Access 5.....	118
Abb. 24: Pankreasdatenbank Access 6.....	118
Abb. 25: Pankreasdatenbank Access 7.....	119

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Parameter der Pankreasdatenbank	36
Tab. 2: Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich Geschlecht, ASA-Stadium, Größe und Gewicht (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).....	38
Tab. 3: Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich bestehender Komorbiditäten und bekannter Risikofaktoren (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).....	40
Tab. 4: Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich abdomineller Voroperationen und bestehender Komorbiditäten (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).....	41
Tab. 5: Überblick über präoperativ erhobene Laborparameter (Tumormarker CEA bzw. CA19-9) (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).....	41
Tab. 6: Überblick Voroperationen und Tumoranamnese (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige)	42
Tab. 7: Operationsverfahren, Pankreasanastomose, Operationsdauer und intraoperativer Blutverlust (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).....	43
Tab. 8: Operative Charakteristika, histopathologische Befundung (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).	44
Tab. 9: Anzahl und Art der postoperativen Komplikationen (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige). ...	46
Tab. 10: Intensivliegedauer, Gesamtliegezeit (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).	47
Tab. 11: Intrahospitale Mortalität und Entlassungsstatus (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).....	47
Tab. 12: Vergleich postoperative Chemotherapie (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).	48
Tab. 13: Vergleich mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit Chemotherapie (Gruppe < 75-Jährige, Gruppe ≥ 75-Jährige).	50
Tab. 14: Vergleich der Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und ASA-Stadium, Größe, Gewicht, Gewichtsverlust, CEA, CA19-9 und Bilirubin systemisch (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).....	53
Tab. 15: Vergleich der Gruppen hinsichtlich bestehender Komorbiditäten und bekannter Risikofaktoren (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).....	54
Tab. 16: Vergleich der Gruppen hinsichtlich einer bestehenden Vormedikation (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).....	55
Tab. 17: Vergleich der Gruppen hinsichtlich Operationsverfahren, Pankreasanastomose, Operationsdauer, intraoperativer Transfusionsrate, PDA/PDK (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).	56
Tab. 18: Vergleich der Gruppen hinsichtlich operativer Charakteristika, histopathologische Befundung (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).....	58
Tab. 19: Vergleich der Gruppen hinsichtlich postoperativer Komplikationen (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).....	59
Tab. 20: Vergleich der Gruppen hinsichtlich Intensiv- und Gesamtliegezeit (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).....	60
Tab. 21: Vergleich der Gruppen hinsichtlich intrahospitaler Mortalität und dem dokumentierten Entlassungsstatus (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).	61
Tab. 22: Vergleich der Gruppen hinsichtlich medianen Überlebens, medianen Überlebens mit und ohne Chemotherapie (Gruppe I: ≤ 59-Jährige, Gruppe II: 60-69-Jährige, Gruppe III: 70-79-Jährige, Gruppe IV: ≥ 80-Jährige).....	62

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Anhang

frm_Gesamt

ID: (Neu) Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

präoperative Diagnostik

Name: Vorname: Geburtsdatum: Geschlecht: Straße: PLZ: Wohnort: Telefon: Patienten-Nr SAP: Fallnummer SAP: Hausarzt Nummer SAP: Keine Hausarzt Nummer eingetragen

OP-Indikation:

Erstsymptomatik: Erstsymptomatik 2: Dauer seit Erstsymptomatik: [Tage] Gewichtsverlust: [kg] Größe: [m] Gewicht: [kg] ASA-Score:

CEA: CA 19-9: CRP: [mg/l] Bilirubin ges: [mg/dl] Leukos: [10⁹/l] Lipase: U/l

☐ Sono ☐ ÖGD ☐ ERCP ☐ MRT ☐ CT ☐ Endosono ☐ MRCP

☐ Biopsie ☐ Echo ☐ LuFu andere Diagnostik:

Lokalisation: max. Tumordurchmesser: cm

T: N: M: Lokalisation Metastasen: Grading: Histo präop:

☐ Infiltration Pfortader Infiltration viszerale Arterien: präop Galleableitung: Beginn preop Galleableitung: Anzahl Stentwechsel preop:

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abb. 19: Pankreasdatenbank Access 1

frm_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

Risikofaktoren

KHK: Arrhythmie: Hypertonus: andere Tumorerkrankung in der Vorgeschichte: welche?: Datum ED: Radio- u/o Chemotherapie i. R. einer anderen Tumorerkrankung: Voroperation Abdomen: Freitext Vorop: neoadjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms: Radiatio präop: Dosis: Zeitraum: Chemo präop: Schema u. Zeitraum:

Herzinsuffizienz NYHA: Apoplex: pulmonale RF: Nikotin: py: Alkohol: Hepatitis: Leberzirrhose Child: Chron. Pankreatitis: Diabetes m.: Niereninsuffizienz: Dialysepflicht: Immunsuppression oder Cortison als Dauermedikation: Thrombozytenaggregationshemmer: Antikoagulanzen: Thrombozytenaggregationshemmer präop pausiert: andere Risikofaktoren:

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abb. 20: Pankreasdatenbank Access 2

frm_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

Therapie:

Operateur: OP Dauer: [min]

Assistent1: Blutverlust nach Operateur in ml:

Antibiose: PDA/PDK: Blutverlust nach Anaesthesieprotokoll:

Zugang: Anzahl EK: FFP: TK:

Basisoperation: Lokalisation Tachosil oder andere Hämostyptika:

Lymphadenektomie: Metastasierung:

Grund für Exploration: Leber Peritoneum andere:

Pankreasanastomose:

OP-Erweiterungen

Pyloroplastik Splenektomie Kolonteilresektion Lebereingriffe

Magenteilresektion multiviszerales Resektion

Eingriff Pfortader Eingriff Vena mesenterica arterielle Rekonstruktion

Gefäßrekonstruktion:

sonstige Erweiterungen:

Rekonstruktion

orthotop transmesokolisch antekolisch

in Serie Y-Roux mit Braun'schem Fußpunkt

Beschaffenheit Pankreas:

Gangdurchmesser:

intraoperativ eingebrachte Drainagen

T-Drainage Endlos-Drainage Röder-Drainage

intraop Komplikationen:

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abb. 21: Pankreasdatenbank Access 3

frm_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

Histo-Befund:

Tumorart:

T: N: Anzahl N entnommen: Anzahl tumorpositive N:

M: Lokalisation Metastasen: L: V: Pn:

R: Lokalisation R wenn Rx, R1 oder R2: Grading:

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abb. 22: Pankreasdatenbank Access 4

frm_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

postop. Liegedauer: Tage Intensivliegezeit gesamt: Tage Dauer wiederholter Intensiv-Aufenthalt: Tage

Beatnungszeit: Std. Datum Re-Intubation: Dialysetage postop:

Gastroschluck am: Befund:

Datum Kostaufbau:

Magensonde entfernt am: erneute MS am: gesamt Liegezeit MS: 0

Sandostatin

Indikation: Dosierung: Dauer der Therapie: Tage

Datum der Drainagedarstellung: Befund Drainardarstellung:

Entfernung Drainage links am: rechts am:

EStatus: Todesursache: wenn während des stat. Aufenthaltes verstorben

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abb. 23: Pankreasdatenbank Access 5

frm_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

☐ Folge-OP: Art Folge-OP:

Datum OP1: Therapie OP1: weitere OPs:

Datum OP2: Therapie OP2:

Datum OP3: Therapie OP3:

Anastomosen-Insuffizienz: Therapie:

Fistel: Auftreten am: POPF Grad: Therapie d. Fistel: Therapiedauer der Fistel: [d]

Blutung post: Auftreten am: Lokalisation d. Blutung: EK: FFP: TK:

delayed gastric emptying: Pfortaderthrombose: Auftreten am:

Fasziendehiszenz: Auftreten am: Hautverschluss über Netz:

Wundheilungsstörung: Auftreten am: Vacuseal-Therapie:

pulmonale Kompl: Auftreten am: punktionswürdiger Pleuraerguss: kardiale Kompl: Auftreten am:

Sepsis: Fokus: andere Komplikationen:

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abb. 24: Pankreasdatenbank Access 6

frm_Gesamt

ID: 1733 Name: Vorname: Geb.-Datum: OP-Datum: PatNr:

Stammdaten / Diagnostik Anamnese / Risikofaktoren OP Histologie post-OP 1 post-OP 2 Nachbeobachtung Eingabe-Hilfe

Zeitraum nach OP [mon]	Größe [m]	Gewicht [kg]	BMI	Karnofsky Index [%]	Datum	CEA	CA 19-9	Sono	ÖGD	Endo Sono	ERCP	CT	MRT	PET	andere Diagnostik	Befund:	M hep	M p
						0	0											

postoperative Chemotherapie:

Substanzen / Protokoll:

Anzahl Zyklen postop CTx:

Zeitraum postop CTx:

☐ vorzeitiger Abbruch der postop CTx

Grund:

postoperative Radiotherapie:

Gesamtdosis:

Anzahl Bestrahlungen:

Zeitraum postop RTx:

follow-up / aktuelle Situation

aktSituation:

follow up Datum:

Sterbedatum:

Todesursache:

Datensatz: 1094 von 1094 Ungefiltert Suchen

Abb. 25: Pankreasdatenbank Access 7

FRAGEBOGEN

Klinik für Allgemeine Chirurgie im Universitätsklinikum des Saarlandes

Patient Müller, Martin
geb. am 01.01.1945

operiert am 01.10.2010

Erhielt der Patient eine postoperative Chemotherapie JA* NEIN

Welche Substanzen / nach welchem Protokoll

Anzahl der Zyklen _____

Zeitraum postoperativ _____

Vorzeitiger Abbruch der postoperativen Chemotherapie JA NEIN

Wenn JA, aus welchem Grund?

Erhielt der Patient eine postoperative Radiotherapie JA NEIN

Gesamtdosis _____

Anzahl der Bestrahlungen _____

Zeitraum postop. RTx _____

Aktuelle Situation lebend JA NEIN

Sterbedatum _____

Todesursache _____

* Zutreffendes ankreuzen

Datum

Unterschrift/Stempel

Danksagung

Die vorliegende Dissertation hätte in dieser Form ohne die Unterstützung zahlreicher Personen nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Glanemann, meinem Doktorvater, für die Überlassung dieses Themas sowie die konstruktive Kritik im Rahmen der Datenauswertung.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dr. med. Scherber für sein großes Engagement, seine fachlichen Hinweise und wertvollen Hilfestellungen sowie sein professionelles Lektorat, welche ganz wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Dissertation beigetragen haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Ing. Jakob, den kooperierenden Hausärzten, Frau Wagner und den Damen des Klinikarchivs für die Hilfe im Aufbau der Datenbank bedanken.

Mein besonderer Dank gilt schließlich meiner Familie, die mich im Rahmen meines Studiums stets unterstützt und an mich geglaubt haben; hervorzuheben Herrn Dipl.-Journ. Horst Freude sowie Herrn WP, StB Tobias Genz, die mit ihrer unermüdlichen Unterstützung ebenfalls ganz bedeutend zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Daher widme ich diese Dissertation meiner Familie.

Tag der Promotion:	16. November 2021
Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Matthias Glanemann Prof. Dr. med. Martin Krawczyk