

**Diplomarbeit**

**Einfluss des Patientenalters aufs Outcome bei  
Pankreasresektionen**

eingereicht von

**Jakob Schagerl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie,**

**Universitätsklinik für Chirurgie Graz**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Peter Kornprat

Dr.<sup>in</sup>med.univ. Katharina Marsoner

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 26.02.2016*

*Jakob Schagerl eh.*



## Danksagungen

Heute ist der Tag gekommen, an dem meine akademische Laufbahn mit dieser Diplomarbeit einen ersten Höhepunkt erreicht. Sie ist das Finale einer spannenden Phase meiner wissenschaftlichen Laufbahn.

Doch so eine Arbeit schreibt sich nicht von alleine. Daher steht hinter ihr ein ganzes Team und deshalb ist es jetzt an der Zeit, mich bei allen zu bedanken, die mich in den vergangenen Monaten mit Rat und Tat unterstützt haben.

Mein Dank gilt meinen Betreuern Herrn Univ.-Prof. Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Peter Kornprat und im Besonderen Frau Dr.<sup>in</sup>med.univ. Katharina Marsoner, die meine Arbeit und somit auch mich betreut haben. Durch kritisches Hinterfragen und wertvolle Hinweise haben sie einen großen Teil zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen. Sie haben mich dazu gebracht, über meine Grenzen hinaus zu denken. Vielen Dank für die Geduld und Mühen.

Daneben gilt mein Dank meinem Vater Franz Schagerl BA, welcher die Arbeit Korrektur gelesen hat.

Mein Dank gebührt meinen Eltern und Großeltern, die mir das Studium ermöglicht haben und meiner Frau Pei-Hsin, die mich während meiner Studienzeit begleitet und mental unterstützt hat.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Der demografische Wandel mit steigender Lebenserwartung führte in den letzten Jahren zu einem immer höheren Durchschnittsalter der PatientInnen mit Pankreastumoren. Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss des Alters und von Komorbiditäten auf das Outcome nach Pankreasresektionen. **Methoden:** Diese retrospektive Single-Center-Analyse schloss insgesamt 222 PatientInnen ein, welche eine Pankreasresektion am Universitätsklinikum Graz aufgrund eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas im Zeitraum Jänner 2000 bis Dezember 2014 hatten.

**Ergebnisse:** Elf PatientInnen (5%) hatten ein Lebensalter  $\geq 80$  Jahre. Bei den Komorbiditäten hatten 155 PatientInnen (69%) einen Charlson-Comorbidity-Index (CCI)  $> 2$  bzw. 140 (64%) eine ASA-Klassifikation  $> 2$ . Bei PatientInnen mit fortgeschrittenem Alter ist nicht mit einer höheren Intrahospitalmortalität zu rechnen ( $< 80$ -Jährige: 5,4% versus  $\geq 80$ -Jährige: 9,1%;  $p=0,47$ ) und ebenso wenig mit einer höheren postoperativen Komplikationsrate (36% vs. 27%;  $p=0,75$ ). PatientInnen mit mehr Begleiterkrankungen weisen ebenfalls keine höhere Intrahospitalmortalität (CCI 0-2: 3% vs. CCI  $> 2$ : 7%;  $p=0,35$ ) und keine höhere Komplikationsrate (36% vs. 35%;  $p=0,96$ ) auf. PatientInnen mit einem höheren präoperativen Risiko haben eine höhere Intrahospitalmortalität (ASA 1-2: 1% vs. ASA  $> 2$ : 8%;  $p=0,04$ ), aber nicht mehr postoperative Komplikationen (31% vs. 38%;  $p=0,25$ ), jedoch einen komplizierteren Verlauf mit einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer ( $p=0,03$ ) und mit einem längeren postoperativen Intensivaufenthalt ( $p=0,01$ ). Das 1- und 5-jahresüberleben zwischen unter und über Achtzigjährigen ( $< 80$ -Jährige: 69% und 16% vs.  $\geq 80$ -Jährige: 53% und 13%; Log-Rank  $p=0,58$ ), sowie zwischen PatientInnen mit wenigen (CCI 0-2) und mehr Komorbiditäten (CCI  $> 2$ ) (CCI 0-2: 77% und 19% vs. CCI  $> 2$ : 65% und 19%;  $p=0,08$ ) bzw. ASA-Score (ASA 1-2: 77% und 22% vs. ASA  $> 2$ : 64% und 14%;  $p=0,051$ ) unterscheidet sich nicht signifikant.

**Diskussion:** Fortgeschrittenes Alter über 80 Lebensjahre und mehr Begleiterkrankungen bei einem CCI  $> 2$  haben keinen Einfluss aufs Outcome bei Pankreasresektionen aufgrund eines duktales Adenokarzinoms. Im Gegensatz zum CCI ist der ASA-Score besser zur Prädiktion einer Intrahospitalmortalität geeignet. Deshalb sollte diese einzige potenziell kurative Maßnahme für jede Patientin und für jeden Patienten unabhängig vom Alter individuell evaluiert werden.

## Abstract

**Introduction:** Demographic changes over the last years lead to a higher age average in patients presenting with pancreatic ductal adenocarcinoma for potential pancreatic resection. We aimed to evaluate the effect of age and comorbidities on outcome of pancreatic resection. **Methods:** We performed a retrospective single-centre analysis including a total of 222 patients, who underwent surgical resection of a pancreatic ductal adenocarcinoma at the University Hospital of Graz from January 2000 to December 2014.

**Results:** Eleven patients (5%) were aged  $\geq 80$  years. There also were 155 patients (69%) having a Charlson Comorbidity Index (CCI)  $> 2$  and 140 patients (64%) having an ASA Score  $> 2$ . Intra-hospital mortality did not differ significantly between non-octogenarians vs. octogenarians (5.4% vs. 9.1%;  $p=0.47$ ). Both groups showed comparable postoperative complication rates (36% vs. 27%;  $p=0.75$ ). A CCI  $> 2$  was not associated with a higher in-hospital mortality (CCI 0-2: 3% vs. CCI  $> 2$ : 7%;  $p=0.35$ ) or higher postoperative morbidities (36% vs. 35%;  $p=0.96$ ). An ASA Score  $> 2$  was associated with a significantly elevated risk for dying in hospital (ASA 1-2: 1% vs. ASA  $> 2$ : 8%;  $p=0.04$ ), but not with an elevated postoperative morbidity (31% vs. 38%;  $p=0.25$ ). However, it was associated with a longer in-hospital stay ( $p=0.03$ ) and a longer postoperative ICU stay ( $p=0.01$ ). No significant difference could be observed in one- and five-year survival rates compared to the categories of age (non-octogenarians: 69% and 16% vs. octogenarians: 53% and 13%; Log-Rank  $p=0.58$ ) or comorbidities reflected by CCI (CCI 0-2: 77% and 19% vs. CCI  $> 2$ : 65% and 19%;  $p=0.08$ ) or by ASA Score (ASA 1-2: 77% and 22% vs. ASA  $> 2$ : 64% and 14%;  $p=0.051$ ).

**Discussion:** Advanced age ( $> 80$  years) and more comorbidities at a CCI  $> 2$  do not influence outcome in pancreatic resections due to ductal adenocarcinoma. In contrast to the CCI the ASA Score is better suited for the prediction of intra hospital mortality. Therefore this only potentially curative procedure should be evaluated in every potential candidate at risk.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract.....	v
Abkürzungen .....	viii
Abbildungen .....	x
Tabellen .....	xi
1 Einleitung .....	1
1.1 Anatomie .....	1
1.2 Duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) .....	3
1.3 Ziele der Diplomarbeit .....	8
2 PatientInnen und Methoden .....	9
3 Ergebnisse .....	15
3.1 PatientInnendaten .....	15
3.1.1 Demografische Daten .....	16
3.1.2 Komorbiditäten.....	17
3.1.3 Symptome .....	18
3.1.4 Perioperative Daten .....	18
3.1.5 Follow-Up .....	20
3.2 Deskriptive Statistik.....	21
3.2.1 Unter und über Achtzigjährige .....	21
3.2.2 Komorbiditäten.....	24
3.3 Langzeitüberleben.....	30
3.4 Langzeitüberleben – unter und über Achtzigjährige .....	31
3.5 Langzeitüberleben – Komorbiditäten.....	32
3.5.1 Charlson Comorbidity Index .....	32
3.5.2 ASA Klassifikation.....	33

4	Diskussion.....	34
4.1	Limitationen und Stärken der Studie .....	39
4.2	Conclusio .....	40
5	Literaturverzeichnis .....	41
	Projektplan .....	48
	Anhang.....	51

## Abkürzungen

<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists physical status classification system
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BRAF</b>	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
<b>CA 19-9</b>	Carbohydrate antigen 19-9
<b>CACI</b>	Charlson Age Comorbidity Index
<b>CCI</b>	Charlson Comorbidity Index
<b>CDKN2A</b>	Zyklusabhängige Kinase 2 A
<b>CEA</b>	Carcinoembryonic Antigen
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>ERCP</b>	endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikografie
<b>GNAS</b>	Guanine Nucleotide Binding Protein
<b>IBM</b>	International Business Machines Corporation
<b>ICU</b>	Intensive Care Unit
<b>IPMN</b>	intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
<b>IQR</b>	Interquartile Range
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KRAS Onkogen</b>	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
<b>KU/l</b>	Kilo Units pro Liter
<b>MCN</b>	muzinöse zystische Neoplasie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>PanIN</b>	Pankreatische intraepitheliale Neoplasien
<b>PDAC</b>	Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

<b>PET-CT</b>	Positronen-Emissions-Tomografie
<b>PTC</b>	perkutane transhepatische Cholangiografie
<b>RR</b>	relatives Risiko
<b>SMAD4</b>	Mothers against decapentaplegic homolog 4
<b>SPN</b>	solide pseudopapilläre Neoplasie

## Abbildungen

Abbildung 1	Pancreas. (Quelle: Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th ed. Philadelphia and New York: Lea and Febiger; 1918; p 1098) (3, p1098).....	2
Abbildung 2	Diagram of pancreatic ductal anatomic variants. (Quelle: Yu J, Turner MA, Fulcher AS, Halvorsen RA. Congenital Anomalies and Normal Variants of the Pancreaticobiliary Tract and the Pancreas in Adults: Part 2, Pancreatic Duct and Pancreas. 2006; p1545) (4, p1545).....	2
Abbildung 3	Flussdiagramm.....	15
Abbildung 4	Altersgipfel.....	16
Abbildung 5	Komorbiditäten der Häufigkeit nach absteigend sortiert.....	17
Abbildung 6	Operationsmethoden – Häufigkeiten .....	18
Abbildung 7	Langzeitüberleben – allgemein.....	30
Abbildung 8	Langzeitüberleben – unter und über Achtzigjährige .....	31
Abbildung 9	Langzeitüberleben – Vergleich nach CCI .....	32
Abbildung 10	Langzeitüberleben – Vergleich nach ASA Klassifikation .....	33
Abbildung 11	Summary overview of survival and resection percentages of different groups of patients with pancreatic cancer. (Quelle: Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. 2010; p11) (43, p11).....	34

## Tabellen

Tabelle 1 NCCN Guidelines zur Resektabilität bei Pankreaskarzinomen – Stand 1.2013 (41).....	6
Tabelle 2 Karnofsky-Index (56) .....	10
Tabelle 3 ASA-Klassifikation (58, p5).....	10
Tabelle 4 Erhebung des CCI (60).....	11
Tabelle 5 Clavien-Dindo Klassifikation (62).....	13
Tabelle 6 Demografische Charakteristika.....	16
Tabelle 7 Komorbiditäten .....	17
Tabelle 8 Charlson Comorbidity Index – gruppiert .....	17
Tabelle 9 Präoperative Symptome .....	18
Tabelle 10 Charakteristika der Operation.....	19
Tabelle 11 Charakteristika des Krankenhausaufenthalts .....	19
Tabelle 12 Charakteristika zum Follow-Up.....	20
Tabelle 13 Demografische Daten und präoperative Symptomatik – aufgeschlüsselt in unter und über Achtzigjährige.....	22
Tabelle 14 Operationscharakteristika – unter und über Achtzigjährige .....	23
Tabelle 15 Follow-Up – aufgeschlüsselt in unter und über Achtzigjährige .....	23
Tabelle 16 Demografische Charakteristika – geteilt nach dem Charlson Index ..	25
Tabelle 17 Operationscharakteristika – geteilt nach dem Charlson Index.....	26
Tabelle 18 Follow-Up – geteilt nach dem Charlson Index .....	27
Tabelle 19 Demografische Charakteristika – geteilt nach ASA Klassifikation .....	28
Tabelle 20 Operationscharakteristika – geteilt nach ASA Klassifikation.....	29
Tabelle 21 Follow-Up – geteilt nach ASA Klassifikation .....	29
Tabelle 22 Lagemaße des Follow-UP .....	30
Tabelle 23 Postoperative Mortalität bei Pankreasresektionen für über 80-Jährige (65).....	36

# 1 Einleitung

Die Inzidenz, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, beträgt bei Männern 8,2 und bei Frauen 5,4 Neuerkrankungen pro 100 000 Menschen. Die Mortalität, die diese Erkrankung nach sich zieht, liegt bei 7,9 und 5,1 bei der gleichen Gesamtpopulation (1).

Neben dem duktalem Adenokarzinom des Pankreas sowie anderen selteneren Malignomen werden auch gutartige Tumore und in ausgewählten Fällen Pankreatitiden einer Resektion zugeführt. Zu den benignen Tumoren gehören das seröse oder muzinöse Zystadenom, das intraduktale papilläre muzinöse Adenom und das reife Teratom. Zu den Borderline-Tumoren zählt man die muzinöse zystische Neoplasie (MCN) mit mäßiger Dysplasie und die intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) mit mäßiger Dysplasie sowie die solide pseudopapilläre Neoplasie (SPN).

## 1.1 Anatomie

Das Pankreas liegt an der hinteren Bauchwand sekundär retroperitoneal, seine Vorderfläche ist mit Peritoneum überzogen. Es besteht aus dem Caput, das sich direkt dem C des Duodenums anlegt mit dem Processus uncinatus, der sich um die oberen Mesenterialgefäße schmiegt und aus Corpus und Cauda, welche bis zum Milzhilus reichen, mit einer Gesamtausdehnung von etwa 13-18 cm Länge, 3-4 cm Breite und einer Dicke von 1-2 cm. Aufgrund der engen topografischen Beziehung zu den großen Gefäßen wie Truncus coeliacus und seinen Abgängen Arteria hepatica communis, Arteria gastrica sinistra und Arteria lienalis sowie zur Arteria mesenterica superior, Vena lienalis, Vena mesenterica superior und der Vena portae als auch zu den Nachbarorganen, wie dem Duodenum, Milz, Gallenblase, Ductus choledochus und zu den Nebennieren sowie die ohnehin schon schlechte Abgrenzbarkeit zum peripankreatischen Fettgewebe, welche durch eine Begleitpankreatitis oft noch geringer ist, ist eine Operation am Pankreas meist schwierig und risikoreich (Abbildung 1) (2,3). Der Ductus pancreaticus mündet zusammen mit dem Ductus choledochus in die Ampulla hepatopancreatica und weiter in die Papilla duodeni maior Vateri. Entwicklungsbedingt sind hier viele Varianten möglich (Abbildung 2) (2,4).

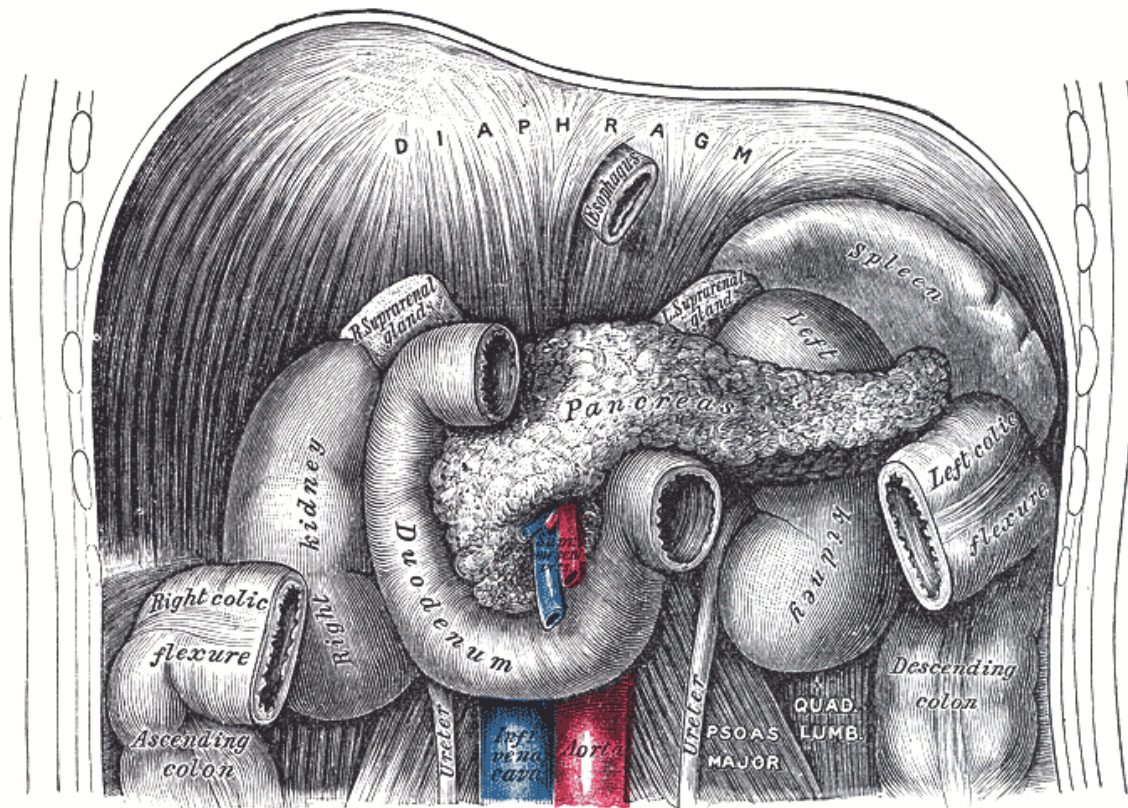


Abbildung 1 Pancreas. (Quelle: Gray H. *Anatomy of the Human Body*. 20th ed. Philadelphia and New York: Lea and Febiger; 1918; p 1098) (3, p1098)

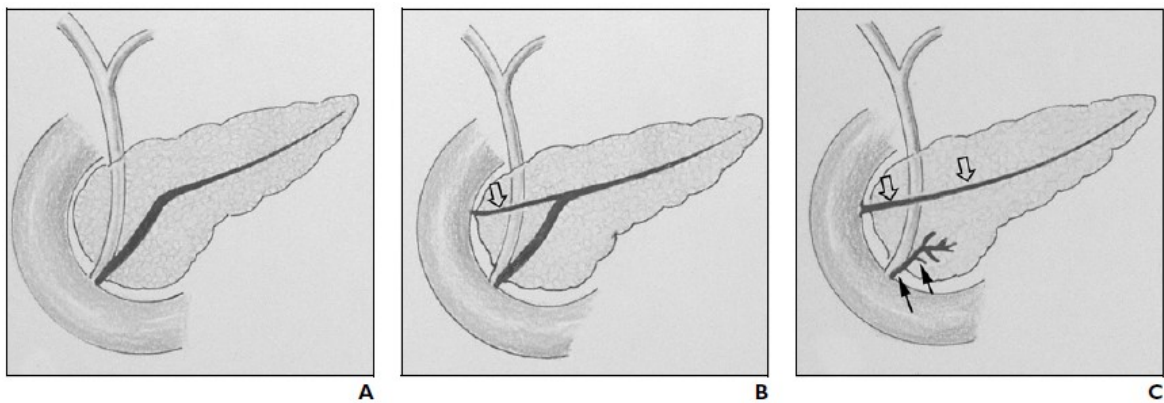


Abbildung 2 Diagram of pancreatic ductal anatomic variants. **A**, Main pancreatic duct joining common bile duct drains via major papilla. **B**, Main pancreatic duct drains via major papilla. Accessory duct (duct of Santorini) (open arrow) is patent and drains via minor papilla. **C**, Typical pancreatic divisum with small ventral duct (arrows) drains via major papilla. Larger dorsal duct (open arrows) drains via minor papilla. (Quelle: Yu J, Turner MA, Fulcher AS, Halvorsen RA. *Congenital Anomalies and Normal Variants of the Pancreaticobiliary Tract and the Pancreas in Adults: Part 2, Pancreatic Duct and Pancreas*. 2006; p1545) (4, p1545)

## **1.2 Duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC)**

Mit einer weltweiten Häufigkeit von etwa 85% ist das duktales Adenokarzinom das häufigste Malignom der Bauchspeicheldrüse.

Trotz bedeutender Weiterentwicklungen der medikamentösen Therapie stellt die chirurgische Resektion die einzige potentiell kurative Therapieform beim PDAC dar. Laut Statistik Austria ist das PDAC für 4,2% der Krebserkrankungen in Österreich verantwortlich, jedoch wird aufgrund der Symptomarmut im Frühstadium die Diagnose in 33% der Fälle erst in Spätstadien gestellt. Die Inzidenz in Österreich beträgt 10 bei 100 000 und das Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr beträgt 1,1% bei einer Mortalität von 9,1 pro 100 000. Die Ein- und Dreijahresüberlebensrate beträgt 30,6% und 11% (5).

Als Risikofaktoren für das Erkranken an einem PDAC gelten Rauchen mit einem relativen Risiko (RR) von 2,2 (6), Diabetes Mellitus (RR 1,94) (7), chronische nicht hereditäre Pankreatitis (RR 1,43) (8), Fettleibigkeit und körperliche Inaktivität (RR 2) (9) oder eine andere Blutgruppe als Null (AB0-System) (10). Das Risiko erhöht sich auch, wenn Verwandte ersten Grades an Pankreaskrebs erkrankten. Bei einem betroffenen Verwandten besteht ein relatives Risiko von 1,7 bei zwei oder mehr Betroffenen erhöht sich das Risiko auf 4,3 (11).

Außer den oben genannten Faktoren sind auch genetische Syndrome bekannt, welche mit einem erhöhten Risiko für ein PDAC assoziiert sind. Neben der hereditären Pankreatitis (RR 50) (12), dem hereditären Brust-Ovarialkarzinom-Syndrom (RR 2-2,5) (13), dem Peutz-Jeghers-Syndrom (RR 132; 44-261 bei 95% KI) (14), dem Lynch-Syndrom (RR 3,7) (15), dem Li-Fraumeni-Syndrom (16), dem Syndrom der familiären multiplen atypischen Naevi und Melanome (RR 17) (17) ist auch für die Ataxie-Teleangiektasie eine Assoziation mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für das PDAC beschrieben (18).

*„An estimated 10% of all PDAC show a familial background.“ (19,  
p13836)*

Das klinische Erscheinungsbild des PDAC ist unspezifisch und abhängig von seiner Lokalisation im Pankreas. Die häufigsten Symptome sind unspezifische

abdominelle Beschwerden, (meist schmerzloser) Ikterus, Diabetes Mellitus, Gewichtsverlust, akute Pankreatitis, Malabsorptionsstörungen etc. (20–24)

Analog zu der vom kolorektalen Karzinom bekannten Adenom-Karzinom-Sequenz-Theorie nach Vogelstein (25,26) wird auch für das PDAC eine solche Karzinogenese beschrieben. Als Vorläuferläsionen gelten die pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN) als häufigste Form sowie das intraduktale papilläre muzinöse Neoplasma (IPMN) und die muzinöse zystische Neoplasie (MCN) (19).

Die PanIN wird in drei Stufen, beginnend von niedrig über mittel bis hochgradig, eingeteilt. Meistens sind in Operationspräparaten von PatientInnen ohne genetische Prädisposition für PDAC multiple PanIN in allen Stufen zu finden. Typischerweise gehen mit ihrer Entstehung bestimmte genetische Mutationen einher. In etwa 90% der Fälle ist in den drittgradigen PanIN eine Mutation des KRAS Onkogens zu detektieren, wobei man beinahe in allen Fällen von niedriggradigen Stufen zumindest eine Mutation der Genloci von KRAS, p16/CDKN2A, GNAS oder in BRAF nachweisen kann. Diese Mutationen sind auch in etwa 60% in den IPMN zu finden (27). Gerade in PanIN II und PanIN III zeigen sich Inaktivierungen der Tumorsuppressorgene CDKN2A, p53 und SMAD4 (28).

Eine weitere Art der Vorläuferläsion stellt das intraduktale papilläre muzinöse Neoplasma dar. Diese relativ häufige zystische Läsion des Pankreas wächst gleich wie die PanIN meist symptomfrei, ist jedoch regelhaft radiologisch detektierbar. Die Entartungstendenz in ein PDAC ist beim Hauptstyp höher als beim Seitenasttyp (23). Die häufigsten Genmutationen, die gefunden wurden, sind in 40-65% im KRAS-Onkogen und in etwa 66% im GNAS-Onkogen zu finden. Bei 96% Prozent aller IPMN konnte entweder eine Mutation im KRAS, GNAS oder in beiden Genen identifiziert werden (29).

Tumore mit KRAS-Überexpression zeigen ein schnelleres Tumorstadium und klinisch eine schlechtere Prognose (30). Im Tiermodell führte ein Wegfall der KRAS Überexpression durch das Ausschalten eines speziell für solche Versuche verwendeten KRAS Allels, welches gezielt manipuliert werden kann, zu einem massiven und schnellen Zellzerfall und zu einem Proliferationsstopp. Es kam zu einer Regression der Tumorerkrankung (31). Durch eine Umprogrammierung des

zellulären Metabolismus wird zur Energiegenerierung weniger der Citratzyklus, dafür mehr die Glykolyse verwendet (31). Des Weiteren fördert eine KRAS-Überexpression in den Tumorzellen die Makropinozytose, die aktive, endozytotische Aufnahme von extrazellulären Nährstoffen wie Glukose, Proteinen und Serumlipiden (32,33) und zusammen mittels Autophagozytose auch deren Wiederverwertung (34).

Ein histopathologisches Charakteristikum des PDAC ist sein außerordentlich dichtes Stroma. Es besteht größtenteils aus proliferierenden Myofibroblasten, den pankreatischen Sternzellen, Entzündungszellen wie Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen und aus einer festeren Extrazellulärmatrix, bestehend aus dicken, unelastischen Kollagen-Typ-I-Fasern, Hyaluronsäure und anderen Bestandteilen (19,23,35).

In dieser Umgebung entsteht aufgrund einer niedrigen Mikrovaskularisierung und durch die hohe Dichte der Extrazellulärmatrix eine zusätzliche Limitation der Perfusion und dadurch eine ausgeprägte Hypoxie (23). Dieses besondere Milieu mit reduzierter Blutversorgung und gesteigertem interstitiellem Druck führt nicht zuletzt direkt und indirekt dazu, dass eine lokale Wirkung einer medikamentösen Tumorthherapie deutlich herabgesetzt wird (36,37).

Die American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA), die Society of Surgical Oncology (SSO) und die Society for Surgery of Alimentary Tract (SSAT) trafen in einem gemeinsamen Kongress im Jahr 2009 die Übereinkunft, neben den radiologischen Definitionen für die Entitäten "resektabel" und "unresektabel" die Sammelbezeichnung "borderline resektabel" für alle anderen Karzinome, die nicht nach den nachfolgenden Eigenschaften kategorisiert werden können, einzuführen (38). Der allgemeine Konsensus darüber, ob ein Pankreaskarzinom resektabel ist, hängt in unterschiedlichen Wertigkeitsstufen von der Progression des Tumorgeschehens ab (39–41). Neben der abdominalen Ultrasonografie, Magnetresonanztomografie und endoskopischen Ultrasonografie eignet sich die Multi-Detektor-Computertomografie am besten zur präoperativen Staginguntersuchung bzw. zur Beurteilung, ob ein PDAC resektabel ist (42). Sind die umliegenden Organe und Gefäße noch nicht tumorinfiltriert, ist eine Resektabilität eindeutig gegeben, wenn keine systemische Streuung des

Primärtumors nachgewiesen werden kann. Eingeschränkt wird die Resektabilität durch das Angrenzen des Karzinoms an die umgebenden anatomischen Strukturen. Eine nächste Stufe bildet eine nachgewiesene Beteiligung der portalvenösen Gefäße, im günstigen Fall eine Tumoradhärenz, im schlechteren Fall eine Invasion der genannten Gefäße. Eine weitere Einschränkung nach allgemeinem Konsensus bedeutet eine radiologisch nachgewiesene Beteiligung der großen Arterien Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und der Arteria hepatica communis. Beim Vorliegen von Fernmetastasen ist nach allgemeinem Konsensus von einer kurativen Resektion abzusehen. Die Tumordinfiltration arterieller Gefäße erlaubt nur in selektiven Fällen eine erweiterte, potentiell kurative Resektion. In Anlehnung an die Guidelines des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zur chirurgischen Therapie von Pankreaskarzinomen – Stand 1.2013 (Tabelle 1) - gab die International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) im Jahr 2014 zur Borderlineresektabilität folgende Empfehlung ab (41): Für die Erhebung dürfen nur maximal vier Wochen alte Aufnahmen mittels Computertomografie unter Verwendung eines speziellen Pankreasprotokolls verwendet werden. Zudem muss eine Besprechung im Tumorboard an einem High-Volume Zentrum abgehalten werden.

	<b>resektabel ohne Organüberschreitung</b>	<b>borderline resektabel</b>	<b>unresektabel</b>
<i>venöse Beteiligung</i>	keine Einengung der VP oder VMS	Einengung oder Verschluss der VP oder VMS mit anschlussfähigen Gefäßen	unrekonstruierbarer Verschluss der VP oder VMS, Beteiligung der V. cava inferior
<i>arterielle Beteiligung</i>	intakte Fettlamellen um den TC, die AH und AMS	Umschließen der A. gastroduodenalis oder kurzstreckiges Umschließen der AH aber nicht des TC; Kontakt zu weniger als 180° der Zirkumferenz der AMS	Kontakt zu mehr als 180° der Zirkumferenz der AMS, Beteiligung von TC oder Aorta abdominalis
<i>Metastasen</i>	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen	Fernmetastasen vorhanden
<i>Abkürzungen: VP V. portae; VMS V. mesenterica superior; TC Truncus coeliacus; AH A. hepatica; AMS A. mesenterica superior;</i>			

Tabelle 1 NCCN Guidelines zur Resektabilität bei Pankreaskarzinomen – Stand 1.2013 (41)

Ist wie in etwa zehn bis zwanzig Prozent der PatientInnen mit PDAC eine Resektion primär möglich (43), so stellt dies im Moment die einzige potentiell kurative

Therapieform dar (23,44). Das chirurgische Grundprinzip bei Pankreasresektionen ist eine radikale Entfernung der Läsion unter möglichst weitgehender Erhaltung der endokrinen und exokrinen Funktionen des Restorgans und anschließend die Rekonstruktion einer möglichst physiologischen Magen-Darm-Passage. Häufige Operationsverfahren, die zur Anwendung kommen, sind die Pankreasresektion nach Kausch-Whipple (45,46), die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie („pyloruserhaltender Whipple“) (47,48), die Pankreaslinksresektion mit und ohne Splenektomie und die totale Pankreatektomie.

Standardmäßig erhalten die Erkrankten vorwiegend eine auf Gemcitabine basierte oder eine auf 5-Fluoropyrimidin basierte Chemotherapie (49). Dabei führen eine adjuvante Gemcitabine-Therapie und eine adjuvante 5-Fluorouracil-Therapie im Vergleich zu einem etwa gleich langen Lebenszeitgewinn (50). Eine adjuvante, kombinierte Chemoradiotherapie brachte bislang keine gesicherten Erfolge in Bezug auf Lebenszeitgewinn im Vergleich zu einer Chemotherapie alleine und wird kontroversiell diskutiert (50–52). Aufgrund der Tendenz des duktaalen Adenokarzinoms, früh zu metastasieren, ist bei lokal fortgeschrittenen, borderline resektablen Tumoren eine neoadjuvante Chemotherapie angezeigt. Diese wird in Form von FOLFIRINOX (Folsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin) oder Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel verabreicht. Nach meist drei Therapiezyklen erfolgt eine erneute Bildgebung mittels CT. Damit kann im günstigsten Fall ein Downstaging zu einem resektablen Tumorstadium möglich werden. Bei Tumorerkrankungen, in denen bereits Fernmetastasierungen stattgefunden haben, zeigen Studien, dass eine palliative Chemotherapie aus Gemcitabine plus Oxaliplatin (GEMOX) im Vergleich zu einer Gemcitabine Monotherapie eine leicht lebensverlängernde Wirkung erreicht (42). Im Median beträgt das Überleben bei Vorliegen von Fernmetastasen, was in mehr als der Hälfte der entdeckten PDAC der Fall ist, nur mehr fünf bis neun Monate (43). Die Therapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel erzielte in diversen Studien ebenfalls ein längeres Überleben als Gemcitabine alleine, jedoch wurde für besagte Studien ein junges PatientInnengut mit guter Performance ausgewählt. Das FOLFIRINOX Schema ist jedoch mit einer höheren Toxizität und konsekutiv einem höheren Spektrum an Nebenwirkungen assoziiert. Gemcitabine alleine stellt die Standardmedikation der älteren PatientInnen oder der PatientInnen mit schlechterem Allgemeinzustand oder

Ernährungsstatus dar, da eine solche Therapie als weniger toxisch anzusehen ist (42). Bei Versagen der palliativen First-Line Chemotherapie (ca. 40-50% der PatientInnen mit metastasiertem PDAC) kann durch eine Umstellung auf eine Second-Line Therapie mit FOLFIRI (5-Fluorouracil, Irinotecan und Leukovorin) oder eine Kombination aus 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin ein Therapieerfolg erreicht werden. Bei Therapieversagen des FOLFIRINOX Schemas kann auch auf eine Second-Line Gemcitabine Monotherapie umgestellt werden (53).

Neben der medikamentösen Therapie ist das Vermeiden einer Tumorkachexie durch adäquate Ernährung sowie ggf. Substitution von Pankreasenzymen bei exokriner und Insulin bei endokriner Insuffizienz wichtig (54). Hauptziel der palliativen Tumorthherapie ist einerseits eine Prognoseverbesserung durch Verlängern des progressionsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens und andererseits die möglichst weitgehende Erhaltung der Lebensqualität durch Reduktion der tumorbedingten Krankheitssymptome (42).

### **1.3 Ziele der Diplomarbeit**

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, altersbedingte Unterschiede im Outcome bei Pankreasresektionen aufgrund eines duktales Adenokarzinoms aufzuzeigen. Dabei wird unterschieden:

1. zwischen unter- und über achtzigjährigen PatientInnen und
2. zwischen PatientInnen mit einem Charlson Comorbidity Index von 0-2 und > 2, bzw. ASA 1-2 und ASA > 2.

Dabei sollen Unterschiede im perioperativen ebenso wie im Langzeitüberleben in Bezug auf das Alter und die Komorbiditäten untersucht werden.

## **2 PatientInnen und Methoden**

Die vorliegende Studie wurde an der klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt und umfasst alle PatientInnen, die von Jänner 2000 bis Dezember 2014 eine Pankreasresektion aufgrund eines PDAC erhalten hatten. Ausgeschlossen wurden PatientInnen, welche Pankreasresektionen aufgrund anderer Tumorentitäten, wie anderen Malignomen (Azinuszellkarzinomen, IPMN, Karzinome der Papilla Vateri etc.), Metastasen sowie Adenomen hatten, aber auch PatientInnen mit der Diagnose eines PDAC, bei denen keine Resektion an der Bauchspeicheldrüse vorgenommen wurde. Von Seiten der Ethikkommission bestand keinerlei Einwand gegen die Durchführung der Studie in der geplanten Form (Ethikvotum EK Nr. 25 -404 ex 12/13). Es wurde keine studienbezogene Intervention an PatientInnen durchgeführt.

### **Präoperative demographische PatientInnendaten**

Es wurden in einer Excel Database die demografischen Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht gesammelt, weiters die präoperative Symptomatik (Emesis, Abdominalschmerz, präoperativer Gewichtsverlust, Pankreatitis, Ikterus, chron. Diarrhoe). Zur Beurteilung der krankheitsbedingten Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung der PatientInnen wurde der Karnofsky-Index erhoben (Tabelle 2) (55,56). Alle PatientInnen wurden im Rahmen der präoperativen anästhesiologischen Untersuchung nach dem ASA Score (American Society of Anaesthesiologists) klassifiziert (Tabelle 3) (57).

<b>Allgemein</b>	<b>Index</b>	<b>spezifische Kriterien</b>
normale Aktivität; keine spezielle Betreuung notwendig	<b>100</b>	normale Aktivität, keine Einschränkungen, keine Krankheitszeichen
	<b>90</b>	normale Aktivität, leise Symptome der Grunderkrankung
	<b>80</b>	normale Leistung nur unter Anstrengung, leichte Symptome der Grunderkrankung
nicht mehr in der Lage einer Arbeit nachzugehen, sich selbst zu versorgen und den meisten persönlichen Bedürfnissen nachzukommen; ein gewisses Grad an Unterstützung notwendig	<b>70</b>	Selbstversorgung, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, keine normale Arbeit möglich
	<b>60</b>	benötigt gelegentlich Hilfe von anderen, erledigt die meisten seiner Bedürfnisse selbst
	<b>50</b>	benötigt erhebliche Unterstützung, regelmäßige medizinische Pflege;
nicht imstande, um sich selbst zu kümmern, stationäre Pflege notwendig; ein rasches Fortschreiten der Grunderkrankung zu erwarten	<b>40</b>	Invalidität, benötigt spezielle Pflege und Unterstützung
	<b>30</b>	stark invalid, Hospitalisation indiziert, Tod absehbar
	<b>20</b>	schwer krank, Hospitalisation erforderlich, aktiv unterstützende Maßnahmen erforderlich
	<b>10</b>	moribunde Patientin, moribunder Patient
	<b>0</b>	Tod

*Tabelle 2 Karnofsky-Index (56)*

<b>ASA 1</b>	gesunde Patientin, gesunder Patient
<b>ASA 2</b>	PatientIn mit leichter Systemerkrankung
<b>ASA 3</b>	PatientIn mit schwerer Systemerkrankung (z.B. Angina Pectoris)
<b>ASA 4</b>	PatientIn mit schwerer, beeinträchtigender, lebensbedrohlicher Erkrankung (z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz)
<b>ASA 5</b>	moribundeR PatientIn, bei dem die Lebenserwartung ohne Behandlung geringer als 24 Stunden ist (z.B. rupturiertes Aortenaneurysma)
Bei notfallsmäßigen Operationen wird der ASA Klasse ein "E" für "emergency" angehängt.	

*Tabelle 3 ASA-Klassifikation (58, p5)*

Weiters wurden patientInnenbezogene Risikofaktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus und Begleiterkrankungen (chronische Pankreatitis, chronische Hepatitis oder Thyreoiditis; eine anamnestische oder aktuelle extrapancreatische Malignität, Diabetes Mellitus, kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale und

andere Komorbiditäten) erfasst. Zur besseren Vergleichbarkeit und Evaluation der Begleiterkrankungen wurde für jede Patientin und jeden Patienten individuell der Charlson-Comorbidity-Index (CCI) berechnet (Tabelle 4) (59,60).

<b>jeweils 1 Punkt</b>	Myokardinfarkt, kongestiver Herzfehler, periphere vaskuläre Verschlusskrankheit, demenzielles Syndrom, zerebrovaskuläre Erkrankung, chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Bindegewebserkrankungen, peptische Ulzerationen, Diabetes Mellitus ohne Endorganschädigung, milde Lebererkrankung;
<b>jeweils 2 Punkte</b>	Diabetes Mellitus mit Endorganschädigung, mittelgradig bis schwere chronische Nierenerkrankung, Hemiplegie, Leukämie, malignes Lymphom, solider Tumor;
<b>3 Punkte</b>	mittelgradige oder schwere Lebererkrankung;
<b>jeweils 6 Punkte</b>	maligner Tumor, Metastase, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS);
Jeder Begleiterkrankung wird die jeweilige Punktezahl zugeordnet. Die Summe aus allen Punktezahlen ergibt den Charlson-Comorbidity-Index.	

*Tabelle 4 Erhebung des CCI (60)*

Zu den kardiovaskulären Komorbiditäten wurden periphere arterielle Verschlusskrankheit, arterieller Hypertonus, Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit etc. gezählt, zu den pulmonalen Komorbiditäten wurden chronische obstruktive Bronchitis (COPD) und Asthma bronchiale und zu den gastrointestinalen Komorbiditäten wurden gastroösophageale Refluxkrankheit (GÖR), peptische Ulzerationen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) etc. gezählt.

Andere, seltenere Begleiterkrankungen wie Stoffwechselstörungen, Krankheiten des Bewegungsapparats u. a. wurden ebenfalls erfasst.

Die Bestimmung des CCI erfolgte retrospektiv aus den Krankenakten anhand der oben angeführten Klassifikation: Jeweils ein Punkt wurde Diabetes Mellitus, gastrointestinalen, kardiovaskulären und pulmonalen Begleiterkrankungen zugeordnet. Bei einer verminderten Albuminkonzentration < 3,5 g/dl in Kombination mit einer erhöhten Bilirubinkonzentration > 1,1 mg/dl im Serum wurde davon ausgegangen, dass zumindest ein leichter Leberschaden vorliegt und somit 1 Punkt vergeben. Für eine hämatologische Malignität wurden 2 Punkte vergeben, für eine extrapancreatische Malignität 6 Punkte und bei einem Vorliegen von Metastasen (pM1 Status) ebenfalls 6 Punkte.

Standardmäßig wurde bei allen PatientInnen präoperativ eine Labordiagnostik mit großem Blutbild, leberspezifischen (Bilirubin, Transaminasen, Gerinnung), pankreasspezifischen Parametern (pankreatische Amylase und Lipase) Eiweißstatus (Gesamteiweiß, Albumin) und Infektparameter (CRP) erhoben, sowie eine Bestimmung der für das Pankreaskarzinom spezifischen Tumormarker (CEA, CA19-9).

Weiters wurde für jede Patientin und für jeden Patienten für das Tumorstaging eine Multi-Slice-CT Aufnahme mit speziellem Pankreasprotokoll angefertigt. Zudem wurde noch in der Datenbank erhoben, welche anderen diagnostischen (MRT, Endosonografie, PET-CT) oder interventionellen radiologischen Maßnahmen (ERCP, PTC) durchgeführt wurden. Dabei wurden auch stagingrelevante Parameter festgehalten wie Tumorgröße, Lokalisation und Befall von Nachbarstrukturen, insbesondere von Gefäßen. Für jede Patientin und jeden Patienten erfolgte eine Besprechung der therapeutischen Vorgangsweise im interdisziplinären Tumorboard.

### **Intra- und postoperative demografische PatientInnendaten**

Erfasst wurden hier die skin-to-skin time, Operationsverfahren, sowie Konsistenz und Beschaffenheit des Pankreas oder Infiltration umgebender Strukturen insbesondere der Gefäße, sowie Verwendung eines Websinger Drainage-Systems, intraoperativer Bedarf von Blutprodukten oder von Inotropika und postoperative Daten (ICU Aufenthalt, postoperative Ventilationsdauer oder Komplikationen wie Nachblutungen, Abszesse, Pankreasfisteln, postoperativer Ileus etc.). Zur besseren Vergleichbarkeit und zum Zweck der Klassifikation von operationsbedingten Komplikationen wurden annähernd alle PatientInnen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDK) eingeteilt (Tabelle 5) (61,62).

### **Histopathologische Daten**

Des Weiteren wurden tumorspezifische histopathologische und makroskopische Daten gesammelt wie Art der Krebserkrankung, Histologie, pTNM-Klassifikation, Stadium der Erkrankung nach UICC 2010, Lymphknotenstatus, histologisch verifizierte Gefäßinvasion und Organüberschreitung, histologisch verifizierte

Pankreatitis, Beschaffenheit des Ductus pancreaticus, Tumorgröße und Lokalisation.

<b>Stufe I</b>	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf; keine medikamentöse, chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig; erlaubte Medikation: antiemetische, antipyretische, analgetische, diuretische Therapie und Elektrolytsubstitution sowie Physiotherapie; in dieser Stufe auch enthalten: Wundinfektionen, die am Bett geöffnet werden;
<b>Stufe II</b>	Bedarf einer medikamentösen Therapie, welche nicht bei Grad I angeführt ist. In dieser Stufe auch enthalten: Bluttransfusion und parenterale Ernährung;
<b>Stufe III</b>	Bedarf einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention;
<b>Stufe IIIa</b>	nicht in Allgemeinnarkose
<b>Stufe IIIb</b>	in Allgemeinnarkose
<b>Stufe IV</b>	Lebensbedrohliche Komplikation (inklusive Zentralnervensystem-Komplikation), bedarf einer Intensivpflege an einer ICU;
<b>Stufe IVa</b>	Einzelorgandysfunktion (inklusive Dialyse)
<b>Stufe IVb</b>	Multiorganversagen
<b>Stufe V</b>	Tod der Patientin, Tod des Patienten
<b>Suffix "d"</b>	(=disability) Wenn durch die postoperative Komplikation bleibende Schäden auftreten, die nach Entlassung aus der stationären Pflege persistieren.

Tabelle 5 Clavien-Dindo Klassifikation (62)

## Follow-Up Daten

Das Follow-Up der PatientInnen begann am Tag der Operation und endete am Tag des Todes der PatientInnen oder am Tag der letzten Behandlung an einer Einrichtung der Steiermärkischen Krankenhausanstaltengesellschaft m.b.H., die im internen Netzwerk gefunden werden konnte. Dabei wurde der aktuelle Status der PatientInnen (alive with no signs of disease, alive with disease, death of disease) festgehalten. Bei einer Tumorrezidiv wurde das Datum der Diagnose des Rezidivs festgehalten, sowie die progressionsfreie Überlebenszeit bis dorthin und ob eine Rezidiv symptomatisch war oder asymptomatisch, also im Rahmen eines klinisch-radiologischen Follow-Ups detektiert wurde.

## **Statistische Analyse**

Die Datenkollektion erfolgte anonymisiert in einer Excel Datenbank. Die statistische Auswertung wurde anonymisiert mit SPSS 22.0 für Windows (IBM Inc. Somers, USA) durchgeführt. In einem ersten Schritt wurden die gesammelten metrischen Daten auf Normalverteilung überprüft und der Median sowie die interquartile Range erhoben. Die dichotomen Daten wurden je nach Merkmal summiert und die prozentuellen Häufigkeiten innerhalb der Gruppen bestimmt.

Im nächsten Schritt wurde das PatientInnenkollektiv in zwei Kohorten aufgeteilt. Die erste umfasste alle PatientInnen, deren Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation unter achtzig Jahre betrug und die zweite PatientInnen über achtzig Jahre. Nun wurden die beiden Gruppen verglichen. Für dichotome Daten wurde aufgrund der kleinen Vergleichsgruppe der Fisher Exact Test herangezogen, für normal verteilte Daten der t-Test für zwei unverbundene Stichproben und für nicht normal verteilte Proben der Mann-Whitney-U-Test. Zur Bestimmung einer Signifikanz wurde ein Konfidenzintervall von 95% angenommen.

Als Nächstes wurde das Gesamtkollektiv in zwei weitere Gruppen geteilt. In der einen Kohorte sind jene PatientInnen enthalten, welche nach dem Charlson Index 0-2 Punkte erhielten und in der anderen jene, welche > 2 Punkte erhielten. Aufgrund der Gruppengrößen konnte für die dichotomen Daten das Signifikanzniveau mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bestimmt werden. Für die parametrischen Daten wurde der t-Test für zwei unverbundene Stichproben angewendet und für nicht parametrische skalare Daten der Mann-Whitney-U-Test. Zur Bestimmung einer Signifikanz wurde ebenfalls wieder ein Konfidenzintervall von 95% angenommen. Das gleiche Verfahren wurde auch für die Gruppen ASA Klassifikation 1-2 sowie ASA Klassifikation > 2 angewendet.

Zur Erhebung des Langzeitüberlebens wurden Kaplan-Meier Funktionen erstellt. Die Überlebensraten wurden aus Sterbetafeln abgeleitet. Zum Vergleich und zur Bestimmung eines signifikanten Unterschiedes im Outcome zwischen den definierten Gruppen erfolgte eine Berechnung mittels Log-Rank-Tests.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 PatientInnendaten

Von den insgesamt 511 erfassten PatientInnen hatten 222 PatientInnen eine Resektion am Pankreas aufgrund eines duktales Adenokarzinoms. In Abbildung 3 wird der Selektionsprozess zur Auswahl der Daten bildlich dargestellt.

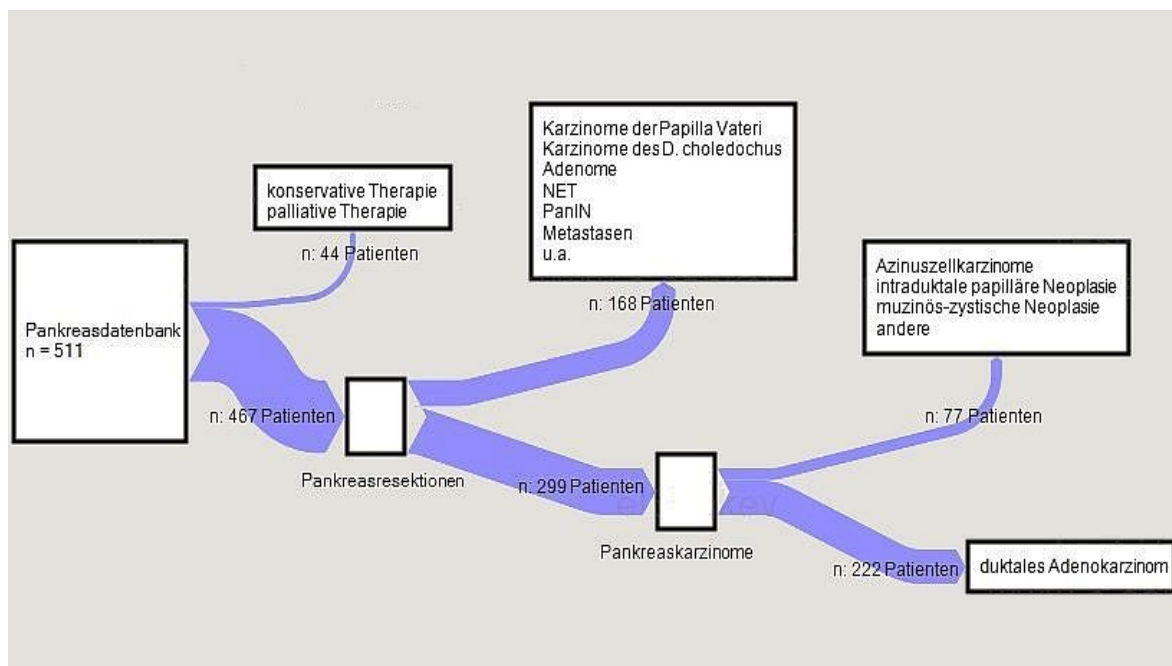


Abbildung 3 Flussdiagramm

### 3.1.1 Demografische Daten

Das mediane Alter des PatientInnenkollektivs betrug 67 Jahre bei einer Interquartile Range (IQR) von 60-73. Somit liegt es im für das duktale Adenokarzinom typischen Altersgipfel (Abbildung 4) (63).

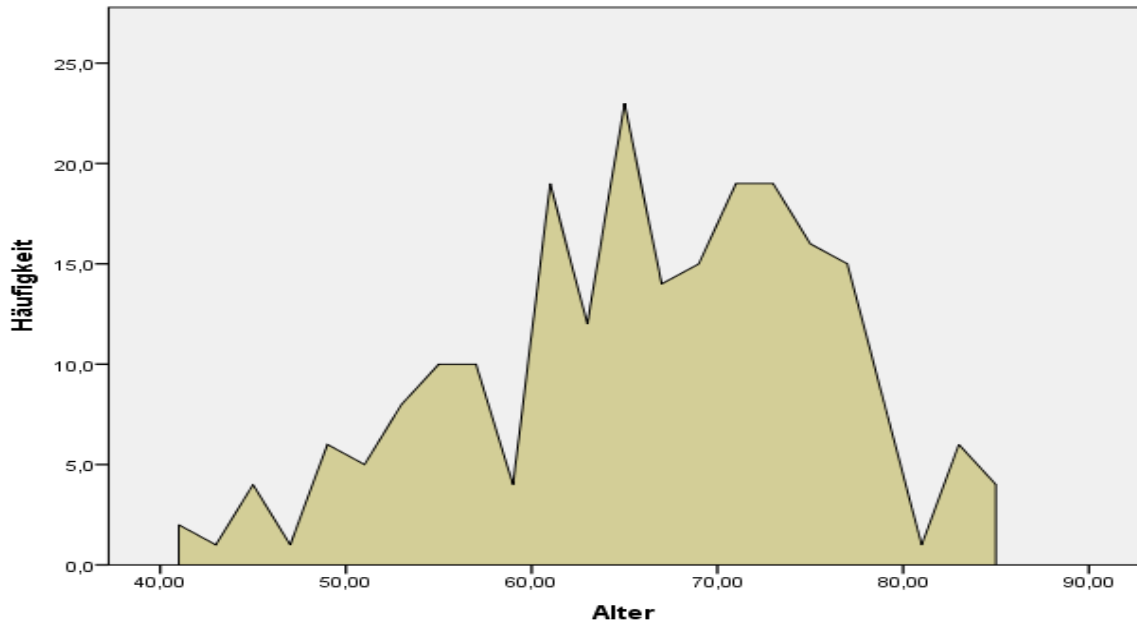


Abbildung 4 Altersgipfel

Von den 222 PatientInnen sind 114 Frauen (51%). Der mediane BMI des Gesamtkollektivs liegt bei 24 kg/m<sup>2</sup>. Es wurden 140 PatientInnen (64%) der Gruppe ASA  $\geq$  3 zugeteilt (Tabelle 6).

Demografische Charakteristika	Median (IQR); n (%)
Alter	67 (60-73)
Weibliches Geschlecht	114 (51%)
BMI	24 (22-28)
Karnofsky-Index	90 (70-90)
ASA-Klassifikation $\geq$ 3	140 (64%)

Tabelle 6 Demografische Charakteristika

### 3.1.2 Komorbiditäten

Unter dem Gesamtkollektiv von 222 PatientInnen bestand in 29 Fällen (13%) ein Alkohol- und in 44 Fällen ein Nikotinabusus (20%). In 47 Fällen (21%) lag eine gastrointestinale Komorbidität vor.

Bei 65% der PatientInnen lag eine kardiovaskuläre Komorbidität vor (Tabelle 7; Abbildung 5).

	n (%)
Alkohol	29 (13%)
Nikotin	44 (20%)
Pankreatitis	28 (13%)
Diabetes Mellitus	58 (26%)
Leber-/Nierenzysten	20 (9%)
gastrointestinale Komorbiditäten	47 (21%)
kardiovaskuläre Komorbiditäten	135 (61%)
pulmonale Komorbiditäten	33 (15%)
andere Komorbiditäten	75 (36%)
extrapancreatische Malignome	39 (18%)
chronische Hepatitis/Thyreoiditis	38 (17%)

Tabelle 7 Komorbiditäten

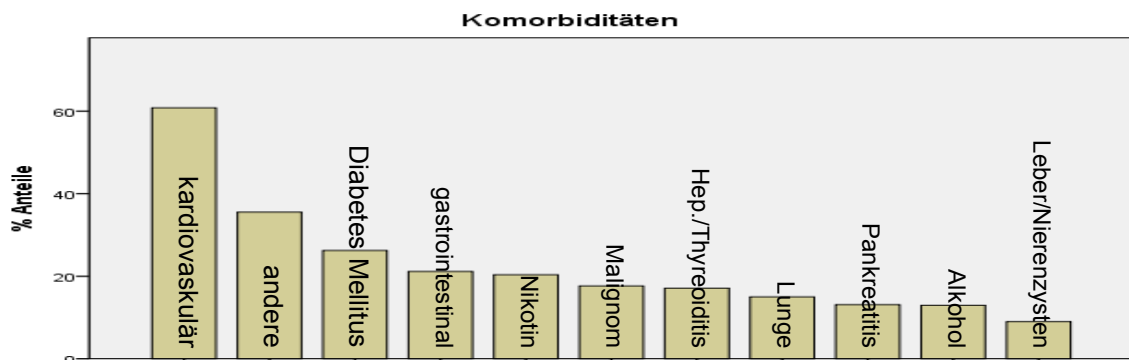


Abbildung 5 Komorbiditäten der Häufigkeit nach absteigend sortiert

Anamnestisch oder zeitgleich hatten 39 ein anderes Malignom zusätzlich zum duktalem Adenokarzinom in ihrem Körper (18%). 75 StudienteilnehmerInnen (38%) hatten andere Komorbiditäten,

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) beträgt im Median 4 bei einer IQR von 2-8 (Tabelle 8).

	n (%)
Charlson Index 0-2	67 (31%)
Charlson Index > 2	155 (69%)

Tabelle 8 Charlson Comorbidity Index – gruppiert

### 3.1.3 Symptome

70% aller PatientInnen (n 146) gaben präoperative Symptome an (Tabelle 9). Am häufigsten waren Bauchschmerzen (51%), gefolgt von Gewichtsverlust (34%), Ikterus (33%), Emesis (11%) und Diarrhoe (9%).

Der mediane Gewichtsverlust betrug 6 kg bei einer IQR von 3-10 kg.

Der Tumormarker CA 19-9 war präoperativ im Median 170,5 kU/l (IQR 26,6-931,4) und in 107 Fällen (48%) erhöht. Die CEA Konzentration war im Median 3 ng/ml (IQR 1,45-5,05) und in 35 Fällen (16%) erhöht.

Symptome	Median (IQR); n (%)
präoperative Symptome	146 (70%)
Gewichtsverlust	74 (34%)
Gewichtsverlust in kg	6 (3-10)
Bauchschmerzen	110 (51%)
Ikterus	72 (33%)
Emesis	23 (11%)
Diarrhoe	20 (9%)
CA 19-9 in kU/l	170,5 (26,6-931,4)
CA 19-9 > 37 kU/l	107 (48%)
CEA in ng/ml	3,0 (1,45-5,05)
CEA > 5 ng/ml	35 (16%)

Tabelle 9 Präoperative Symptome

### 3.1.4 Perioperative Daten

Im Median betrug die Operationsdauer 317 Minuten bei einer IQR von 250-360 min (Tabelle 10).

Die häufigste operative Therapie zur Behandlung eines duktales Adenokarzinoms war die klassische Operation nach Whipple mit einem Anteil von 33% (n 74), gefolgt von der Pylorus-erhaltenden partiellen Pankreatikoduodenektomie mit 31% (n 69). Eine Pankreaslinksresektion wurde in 20% der Fälle (n 45) durchgeführt, eine totale

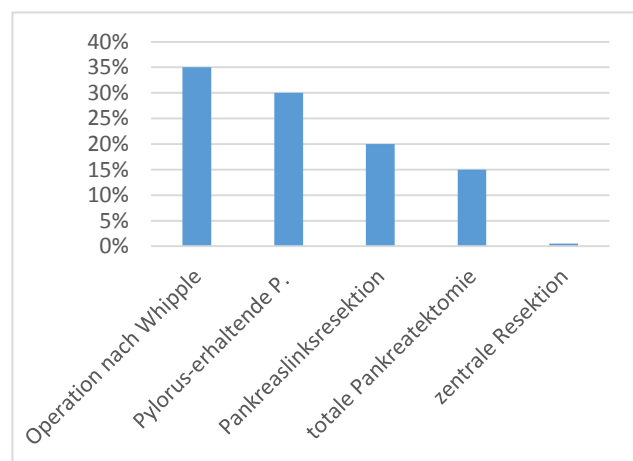


Abbildung 6 Operationsmethoden – Häufigkeiten

Pankreatektomie in 15% (n 33) und eine zentrale Resektion ein Mal (Abbildung 6). Begleitend zur Pankreasresektion wurde bei 71 PatientInnen (33%) die Milz mit entnommen.

Intraoperativ wurden in 50 Eingriffen (23%) Vasopressoren verabreicht und in 114 Operationen war es notwendig, Erythrozyten in Form von Erythrozytenkonzentraten zu substituieren, im Median zwei Konserven (IQR 1-4) (Tabelle 10).

<b>Operationscharakteristika</b>	<b>Median (IQR); n (%)</b>
Operationsdauer (skin-to-skin time) in Minuten	317 (250-366)
Operation nach Whipple	74 (33%)
Pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie	69 (31%)
zentrale Resektion	1 (0,5%)
Pankreaslinksresektion	45 (20%)
totale Pankreatektomie	33 (15%)
Splenektomie	71 (33%)
intraoperative Vasopressorengabe	50 (23%)
intraoperative Erythrozytengabe	114 (51%)
intraoperative Erythrozytenkonzentrate (numerisch)	2 (1-4)

*Tabelle 10 Charakteristika der Operation*

Der mediane Krankenhausaufenthalt der PatientInnen betrug 25 Tage bei einer IQR von 18-31 Tagen (Tabelle 11).

Es wurde 78 PatientInnen (35%) ein Clavien-Dindo Index > 0 zugeordnet, was bedeutet, dass eine postoperative Komplikation unbestimmten Grades auftrat.

Der mediane postoperative Intensiv-Aufenthalt betrug 3 (IQR 2-5) Tage; die PatientInnen mussten im Median 24 Stunden (IQR 6-48) postoperativ beatmet werden.

Die 30-Tage-Mortalität betrug 6% (n 12).

<b>Postoperative Charakteristika</b>	<b>Median (IQR); n (%)</b>
Krankenhausaufenthalt in Tagen	25 (18-31)
Morbidität (Clavien Dindo > 0)	79 (36%)
Komplikation	61 (28%)
ICU Aufenthalt in Tagen	3 (2-5)
postoperative Ventilationszeit in Stunden	24 (6-48)
30-Tage-Mortalität	12 (6%)

*Tabelle 11 Charakteristika des Krankenhausaufenthalts*

### 3.1.5 Follow-Up

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich über 12 Monate bei einer IQR von 6-23 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 7 Monaten (IQR 4-14). In dieser Zeitspanne zwischen Operation und Wiederauftreten der Erkrankung konnte kein Krankheitsfortschritt detektiert werden.

Insgesamt sind 134 PatientInnen im Beobachtungszeitraum verstorben (60%) (Tabelle 12).

<b>Follow-Up</b>	<b>Median (IQR); n (%)</b>
Follow-Up (in Monaten)	12 (6-23)
progressionsfreies Überleben (Monate)	7 (4-14)
Exitus letalis	134 (60%)

*Tabelle 12 Charakteristika zum Follow-Up*

## **3.2 Deskriptive Statistik**

### **3.2.1 Unter und über Achtzigjährige**

Die Kohorte der „Unter Achtzigjährigen“ umfasst 211 und die der „Über Achtzigjährigen“ 11 PatientInnen. Das mediane Alter der Gruppe der „Unter Achtzigjährigen“ beträgt 66 Jahre bei einer IQR von 60-72 Jahren und das der „Über Achtzigjährigen“ 83 Jahre bei einer IQR von 82 bis 84 Jahren.

Bezüglich der demografischen Daten wie Geschlecht, BMI oder der ASA-Klassifikation zeigte die berechnete deskriptiv vergleichende Statistik keine signifikanten Unterschiede. Bei den Komorbiditäten und patientInnenbezogenen Risikofaktoren wie übermäßiger Alkoholkonsum, Nikotinabusus, präoperative Pankreatitis, Diabetes Mellitus, Leber-/Nierenzysten, gastrointestinale Komorbiditäten, kardiovaskuläre Komorbiditäten, pulmonale Komorbiditäten und andere Begleiterkrankungen sowie extrapankreatische Malignome zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. In keiner Altersgruppe waren signifikant mehr oder weniger PatientInnen mit einem CCI > 2.

Ebenso wenig zeigen sich signifikante Unterschiede beim Vergleich von präoperativen Symptomen und Gewichtsverlust. Auch bei den PatientInnen, die einen Gewichtsverlust hatten, war dieser in keiner Gruppe signifikant höher oder niedriger. Der Vergleich der beiden Altersgruppen hinsichtlich weiterer präoperativer Symptome, wie Bauchschmerzen, Ikterus, Emesis und Diarrhoe ergab keinen signifikanten Unterschied.

Die beiden Kohorten hatten weitgehend ähnliche Konzentrationen der Tumormarker CA 19-9 oder CEA im Blut; ebenfalls waren in keiner Gruppe die Tumormarker signifikant öfter erhöht als in der jeweils anderen (Tabelle 13).

Demografische Charakteristika	unter 80-Jährige	über 80-Jährige	p-Wert (2-seitig)
	n 211	n 11	
	Median (IQR); n (%)	Median (IQR); n (%)	
Alter	66 (60-72)	83 (82-84)	
Weiblich	107 (51%)	7 (64%)	0,54
BMI	24 (22-27)	25 (21-29)	0,92
Karnofsky-Index	90 (70-90)	-	-
ASA-Klassifikation $\geq 3$	132 (63%)	8 (73%)	0,75
<b>Komorbiditäten</b>			
Charlson Index > 2	146 (70%)	9 (82%)	0,51
Alkohol	29 (14%)	0	0,36
Nikotin	44 (21%)	0	0,12
Pankreatitis	27 (13%)	1 (9%)	1
Diabetes Mellitus	56 (26%)	2 (18%)	0,73
Leber-/Nierenzysten	20 (10%)	0	0,6
gastrointestinale Komorbiditäten	45 (21%)	2 (18%)	1
kardiovaskuläre Komorbiditäten	126 (60%)	9 (82%)	0,2
pulmonale Komorbiditäten	33 (16%)	0	0,37
andere Komorbiditäten	71 (36%)	4 (36%)	1
extrapankreatische Malignome	38 (18%)	1 (9%)	0,69
chronische Hepatitis/Thyreoiditis	37 (18%)	1 (9%)	0,69
<b>Symptome</b>			
präoperative Symptome	139 (70%)	7 (64%)	0,73
Gewichtsverlust	71 (34%)	3 (27%)	0,75
Gewichtsverlust in kg	6 (3-10)	5,5 (2-9)	0,52
Bauchschmerzen	106 (52%)	4 (36%)	0,36
Ikterus	68 (33%)	4 (36%)	1
Emesis	22 (11%)	1 (9%)	1
Diarrhoe	18 (9%)	2 (18%)	0,27
CA 19-9 in kU/l	169 (27-820)	397 (1,99-1100)	0,79
CA 19-9 > 37 kU/l	104 (74%)	3 (60%)	0,6
CEA in ng/ml	3 (1,5-5)	5 (0,8-5,9)	0,7
CEA > 5 ng/ml	33 (24%)	2 (40%)	0,59

Tabelle 13 Demografische Daten und präoperative Symptomatik – aufgeschlüsselt in unter und über Achtzigjährige

Die Operationen dauerten im Vergleich der beiden Kohorten der unter und über Achtzigjährigen nicht signifikant länger oder kürzer. Bei der Wahl der Operationsverfahren, die angewendet wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In beiden Gruppen folgte etwa gleich häufig der Pankreasresektion

eine Splenektomie. In der Kohorte der über 80-Jährigen mussten tendenziell häufiger intraoperativ Blutprodukte verabreicht werden ( $p = 0,09$ ), die Anzahl transfundierter EK Einheiten pro PatientIn unterschied sich jedoch nicht (Tabelle 14).

Operationscharakteristika	unter 80-Jährige	über 80-Jährige	p-Wert (2-seitig)
	n 211	n 11	
	Median (IQR); n (%)	Median (IQR); n (%)	
Operationsdauer in Minuten	320 (250-368)	314 (199-351)	0,48
Operation nach Whipple	70 (33%)	4 (36%)	1
Pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie	66 (31%)	3 (27%)	1
zentrale Resektion	1 (0,5%)	0	1
Pankreaslinksresektion	41 (19%)	4 (36%)	0,24
totale Pankreatektomie	33 (16%)	0	0,37
Splenektomie	67 (33%)	4 (36%)	1
intraoperative Vasopressorengabe	47 (22%)	3 (27%)	0,71
intraoperative Erythrozytengabe	105 (50%)	9 (82%)	0,09
intraoperative Erythrozytenkonzentrate (numerisch)	2 (2-4)	3 (2-3)	0,94
<b>Postoperative Charakteristika</b>			
Krankenhausaufenthalt in Tagen	25 (18-31)	22 (15-40)	0,69
Morbidität (Clavien Dindo > 0)	76 (36%)	3 (27%)	0,75
Komplikation	59 (28%)	2 (18%)	0,73
ICU Aufenthalt in Tagen	3 (2-5)	3 (2-4)	0,96
postoperative Ventilationszeit in Stunden	24 (6-48)	1 (1)	0,09
30-Tage-Mortalität	11 (5,4%)	1 (9,1%)	0,47

Tabelle 14 Operationscharakteristika – unter und über Achtzigjährige

Im Follow-Up zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der unter und über Achtzigjährigen (Tabelle 15).

Follow-Up	unter 80-Jährige	über 80-Jährige	p-Wert (2-seitig)
	n 211	n 11	
	Median (IQR); n (%)	Median (IQR); n (%)	
Follow-Up (in Monaten)	12 (6-23)	6 (3-19)	0,31
progressionsfreies Überleben (Monate)	8 (4-14)	3 (1-9)	0,11
Exitus letalis	126 (60%)	8 (73%)	0,53

Tabelle 15 Follow-Up – aufgeschlüsselt in unter und über Achtzigjährige

## **3.2.2 Komorbiditäten**

### **3.2.2.1 Charlson Comorbidity Index**

Die erste Kohorte „CCI 0-2“, in der sich die PatientInnen mit weniger bzw. weniger schwerwiegenden Komorbiditäten befinden, umfasst 67 Probanden, was 31% aller Studienteilnehmer entspricht. Die zweite Gruppe „CCI > 2“ beinhaltet 155 PatientInnen, was einem Anteil von 69% des Gesamtkollektivs gleichkommt.

In der Gruppe der PatientInnen mit einem CCI > 2 waren die PatientInnen mit einem medianen Alter von 68 (IQR 56-71) Jahren sehr signifikant älter als in der anderen Gruppe mit einem medianen Alter von 64 (IQR 62-74) Jahren. Bei der Verteilung der Geschlechter in beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied, ebenso wenig auch beim BMI und bei der Einteilung nach dem Karnofsky-Index. Signifikant mehr PatientInnen mit einem Charlson Index > 2 hatten im Vergleich eine ASA-Klassifikation  $\geq 3$ .

Bei den Variablen der Komorbiditäten und krankheitsbeeinflussenden Faktoren zeigten sich unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens einzelner Elemente.

Präoperative Symptome gaben insgesamt in der ersten Kohorte 59% der Teilnehmer an. Im Vergleich dazu wurden solche Symptome von 74% in der zweiten Gruppe signifikant häufiger angeführt. Nach Untersuchung einzelner präoperativer Symptome, ob ein Gewichtsverlust stattfand, mittlerer Gewichtsverlust in kg, Bauchschmerzen, Ikterus, Emesis oder Diarrhoe zeigt sich bei einem ähnlichen Verteilungsmuster in beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied. Auch die Serumspiegel der Tumormarker CA 19-9 und CEA waren in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Ein signifikantes Ergebnis brachte der Vergleich der beiden Kohorten bezüglich des erhöhten CEA Spiegels im Blut (Tabelle 16).

Demografische Charakteristika	CCI 0-2	CCI > 2	p-Wert (2-seitig)
	n 67	n 155	
	Median (IQR); n (%)	Median (IQR); n (%)	
Alter	64 (56-71)	68 (62-74)	<b>0,004</b>
Weiblich	27 (40%)	87 (56%)	0,3
BMI	24 (21-27)	24 (22-28)	0,38
Karnofsky-Index	90 (75-90)	90 (70-90)	0,76
ASA-Klassifikation $\geq 3$	32 (47%)	108 (69%)	<b>0,003</b>
<b>Komorbiditäten</b>			
Alkohol	6 (9%)	23 (15%)	0,24
Nikotin	13 (21%)	31 (20%)	0,95
Pankreatitis	8 (13%)	20 (13%)	0,9
Diabetes Mellitus	9 (13%)	49 (32%)	<b>0,004</b>
Leber-/Nierenzysten	6 (9%)	14 (9%)	0,98
gastrointestinale Komorbiditäten	9 (13%)	38 (25%)	0,64
kardiovaskuläre Komorbiditäten	32 (48%)	103 (66%)	<b>0,009</b>
pulmonale Komorbiditäten	5 (8%)	28 (18%)	<b>0,04</b>
andere Komorbiditäten	6 (9%)	69 (47%)	<b>&lt;0,001</b>
extrapankreatische Malignität	0	39 (25%)	<b>&lt;0,001</b>
chronische Hepatitis/Thyreoiditis	11 (16%)	27 (17%)	0,85
<b>Symptome</b>			
präoperative Symptome	38 (59%)	108 (74%)	<b>0,03</b>
Gewichtsverlust	23 (34%)	51 (33%)	0,88
Gewichtsverlust in kg	5,5 (3-13)	6,5 (3,5-10)	0,74
Bauchschmerzen	28 (44%)	82 (54%)	0,18
Ikterus	18 (28%)	54 (36%)	0,26
Emesis	4 (6%)	19 (13%)	0,17
Diarrhoe	6 (9%)	14 (9%)	0,98
CA 19-9 in kU/l	171 (20-1013)	180 (29-767)	0,64
CA 19-9 > 37 kU/l	33 (70%)	74 (74%)	0,63
CEA in ng/ml	2 (2-4)	3 (1-5)	0,09
CEA > 5 ng/ml	6 (14%)	29 (30%)	<b>0,04</b>

Tabelle 16 Demografische Charakteristika – geteilt nach dem Charlson Index

Aus den Daten, die die Operation betreffen, errechnet sich kein statistisch signifikanter Unterschied. So ist in beiden Kohorten eine etwa gleich lange Operationsdauer, gemessen an der „skin-to-skin time“, von etwa fünfeinviertel bis fünfeinhalb Stunden mit ähnlicher Interquartal Range nachzuweisen. In ein ähnliches Verteilungsmuster fallen die PatientInnen auch bei den angewendeten Operationsverfahren, der klassischen Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple, der partiellen Pylorus erhaltenden Pankreatikoduodenektomie, der zentralen Resektion, distalen Pankreasresektion und der totalen Pankreatektomie.

Außerdem war auch etwa gleich häufig in beiden Gruppen zusätzlich zur Pankreasresektion eine Mitentfernung der Milz notwendig. Eine intraoperative Vasopressorengabe war in keiner Kohorte signifikant häufiger nötig, ebenso wenig die intraoperative Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten.

Insgesamt war die Dauer des Krankenhausaufenthalts in beiden Kohorten etwa gleich lange. Postoperativ traten in keiner Gruppe häufiger Komplikationen auf. Bei einem errechneten p-Wert von 0,04 zeigt sich, dass PatientInnen der zweiten Gruppe dort eine signifikant längere Zeit verbrachten, nämlich im Median 3 Tage mit einem Interquartilsabstand von 2-5 Tagen. Bei PatientInnen der ersten Gruppe betrug die Aufenthaltsdauer im Median 3 Tage mit einer IQR von 2-4 Tagen. Die Gruppe „CCI > 2“ musste sehr signifikant länger beatmet werden. Hinsichtlich der Sterblichkeit innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation errechnet sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 17).

Operationscharakteristika	CCI 0-2	CCI > 2	p-Wert (2- seitig)
	n 67	n 155	
	Median (IQR); n (%)	Median (IQR); n (%)	
Operationsdauer	329 (237-368)	316 (250-366)	0,99
Operation nach Whipple	25 (37%)	49 (31%)	0,41
Pylorus erhaltenden Whipple OP	22 (33%)	47 (30%)	0,71
zentrale Resektion	0	1 (1%)	1
Pankreaslinksresektion	13 (19%)	32 (20%)	0,83
totale Pankreatektomie	7 (10%)	26 (17%)	0,22
Splenektomie	21 (31%)	50 (34%)	0,7
Intraoperative Vasopressoren	13 (19%)	37 (24%)	0,46
Intraoperative Erythrozytengabe	30 (45%)	84 (54%)	0,22
intraoperative Erythrozytenkonzentrate (numerisch)	2 (2-4)	2 (2-4)	0,31
<b>Postoperative Charakteristika</b>			
Krankenhausaufenthalt (Tage)	25 (18-31)	25 (17-32)	0,99
Morbidität (Clavien Dindo > 0)	24 (36%)	55 (35%)	0,96
Komplikation	19 (28%)	42 (27%)	0,85
ICU Aufenthalt in Tagen	3 (2-4)	3 (2-5)	<b>0,04</b>
postoperative Ventilationszeit in Stunden	0 (0-0)	4 (0-24)	<b>0,009</b>
30-Tage-Mortalität	2 (3%)	10 (7%)	0,35

Tabelle 17 Operationscharakteristika – geteilt nach dem Charlson Index

Aus den Daten, die das Follow-Up betreffen, errechnet sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 18).

Follow-Up	CCI 0-2	CCI > 2	p-Wert (2-seitig)
	n 67	n 155	
	Median (IQR); n (%)	Median (IQR); n (%)	
Follow-Up (in Monaten)	15 (7-27)	11 (5-20)	0,09
progressionsfreies Überleben (Monate)	1 (0-10)	0 (0-5)	0,15
Exitus letalis	36 (54%)	98 (63%)	0,18

Tabelle 18 Follow-Up – geteilt nach dem Charlson Index

### 3.2.2.2 ASA Klassifikation

Die Gruppe „ASA 1-2“ umfasst 79 PatientInnen und die Gruppe „ASA > 2“ 140 PatientInnen. Das mediane Alter in der Gruppe ASA > 2 ist hoch signifikant höher als das in der Gruppe ASA 1-2. Sehr signifikant niedriger ist der Karnofsky Performance Score in der Gruppe ASA > 2. In ihr waren auch signifikant mehr Raucher.

Es errechnen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Begleiterkrankungen und Risikofaktoren. Bei den präoperativen Symptomen treten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf, ausgenommen die signifikant höhere Frequenz an erhöhten CA 19-9 Spiegel in der Gruppe „ASA > 2“ (Tabelle 19).

demografische Charakteristika	ASA 1-2	ASA > 2	p-Wert (2 seitig)
	n 79	n 140	
	Median (IQR); n (%)	Median (IQR); n (%)	
Alter	62 (55-71)	68 (63-74)	<b>&lt; 0,001</b>
weiblich	36 (46%)	74 (53%)	0,34
BMI	24 (22-36)	25 (22-29)	0,17
Karnofsky-Index	90 (80-100)	80 (70-90)	<b>0,006</b>
<b>Komorbiditäten</b>			
Charlson Index > 2	45 (58%)	108 (77%)	<b>0,003</b>
Alkohol	8 (10%)	21 (15%)	0,31
Nikotin	10 (13%)	34 (25%)	<b>0,035</b>
Pankreatitis	8 (10%)	20 (15%)	0,36
Diabetes Mellitus	8 (10%)	47 (34%)	<b>&lt; 0,001</b>
Leber-/Nierenzysten	6 (8%)	14 (10%)	0,57
gastrointestinale Komorbiditäten	13 (17%)	34 (24%)	0,19
kardiovaskuläre Komorbiditäten	36 (46%)	98 (70%)	<b>0,001</b>
pulmonale Komorbiditäten	6 (8%)	27 (19%)	<b>0,021</b>
andere Komorbiditäten	23 (31%)	52 (39%)	0,26
extrapankreatische Malignome	6 (8%)	33 (24%)	<b>0,003</b>
chronische Hepatitis/Thyreoiditis	12 (15%)	26 (19%)	0,55
<b>Symptome</b>			
präoperative Symptome	49 (66%)	94 (71%)	0,5
Gewichtsverlust	27 (35%)	46 (33%)	0,84
Gewichtsverlust in kg	5 (3-9)	7 (4-10)	0,16
Bauchschmerzen	38 (51%)	69 (51%)	0,95
Ikterus	19 (25%)	52 (38%)	0,055
Emesis	5 (7%)	17 (13%)	0,17
Diarrhoe	9 (12%)	11 (8%)	0,37
CA 19-9 in kU/l	87 (19-536)	200 (43-1050)	0,087
CA 19-9 > 37 kU/l	30 (39%)	74 (53%)	<b>0,029</b>
CEA in ng/ml	2,8 (1,3-4,9)	3,1 (1,5-5,4)	0,34
CEA > 5 ng/ml	9 (12%)	25 (18%)	0,25

Tabelle 19 Demografische Charakteristika – geteilt nach ASA Klassifikation

Die Operationsdauer gestaltete sich in beiden Gruppen etwa gleich lange. Auch die Wahl der Operationsverfahren zeigt ein ähnliches Verteilungsmuster. Insgesamt gestaltete sich der Krankenhausaufenthalt in der Kohorte ASA > 2 signifikant länger, ebenso wie ein Aufenthalt an einer ICU. Es errechnete sich eine signifikant höhere postoperative Mortalität in der Gruppe ASA > 2 (Tabelle 20).

<b>Operationscharakteristika</b>	<b>ASA 1-2</b>	<b>ASA &gt; 2</b>	<b>p-Wert (2-seitig)</b>
	n 79	n 140	
	<b>Median (IQR); n (%)</b>	<b>Median (IQR); n (%)</b>	
Operationsdauer in Minuten	316 (240-368)	322 (257-366)	0,32
Operation nach Whipple	29 (37%)	43 (31%)	0,33
Pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie	27 (35%)	41 (29%)	0,41
zentrale Resektion	0	1 (1%)	1
Pankreaslinksresektion	14 (18%)	30 (21%)	0,53
totale Pankreatektomie	8 (10%)	25 (18%)	0,13
Splenektomie	21 (28%)	49 (36%)	0,27
intraoperative Vasopressorengabe	16 (21%)	34 (24%)	0,52
intraoperative Erythrozytengabe	37 (60%)	77 (65%)	0,41
intraoperative Erythrozytenkonzentrate (numerisch)	2 (1-3)	2 (2-4)	<b>0,001</b>
<b>Postoperative Charakteristika</b>			
Krankenhausaufenthalt in Tagen	23 (16-28)	25,5 (18,5-32)	<b>0,037</b>
Morbidität (Clavien Dindo > 0)	24 (31%)	54 (38%)	0,25
Komplikation	20 (26%)	41 (29%)	0,56
ICU Aufenthalt in Tagen	2 (2-4)	3 (2-5)	<b>0,012</b>
postoperative Ventilationszeit in Stunden	20 (6-24)	24 (6-101)	0,33
30-Tage-Mortalität	1 (1%)	11 (8%)	<b>0,045</b>

Tabelle 20 Operationscharakteristika – geteilt nach ASA Klassifikation

Die Zeit des Follow-Up war in der Gruppe ASA 1-2 signifikant länger (Tabelle 21).

<b>Follow-Up</b>	<b>ASA 1-2</b>	<b>ASA &gt; 2</b>	<b>p-Wert (2-seitig)</b>
	n 79	n 140	
	<b>Median (IQR); n (%)</b>	<b>Median (IQR); n (%)</b>	
Follow-Up (in Monaten)	14 (7-25)	10 (4-22)	<b>0,05</b>
progressionsfreies Überleben (Monate)	8,5 (4-16)	7 (4-13)	0,23
Exitus letalis	42 (54%)	91 (65%)	0,1

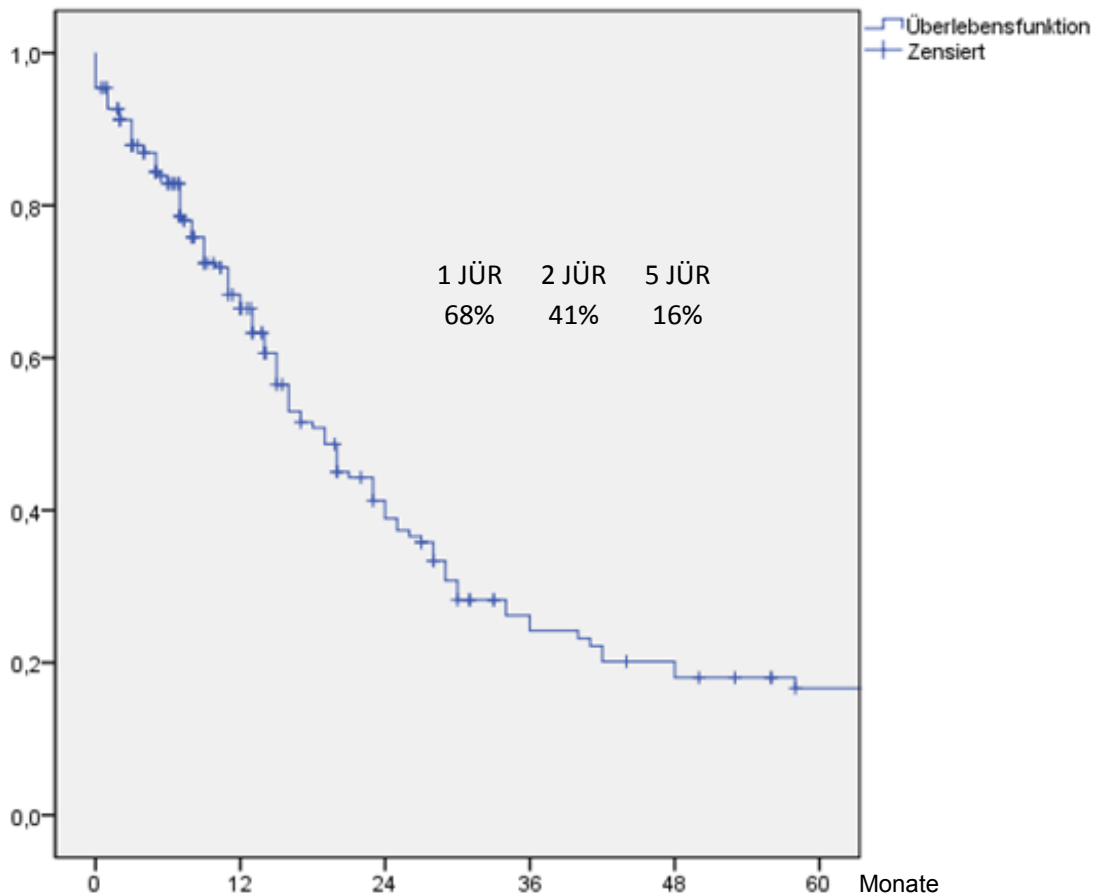
Tabelle 21 Follow-Up – geteilt nach ASA Klassifikation

### 3.3 Langzeitüberleben

Das mediane Follow-Up der Studie betrug 12 Monate mit einer interquartile Range von 0 bis 148 Monaten (Tabelle 22).

	Median (Min. - Max.)
Follow Up (Monate)	12 (0-148)

Tabelle 22 Lagemaße des Follow-UP



dem Risiko ausgesetzte PatientInnen					
219	113	53	26	19	11

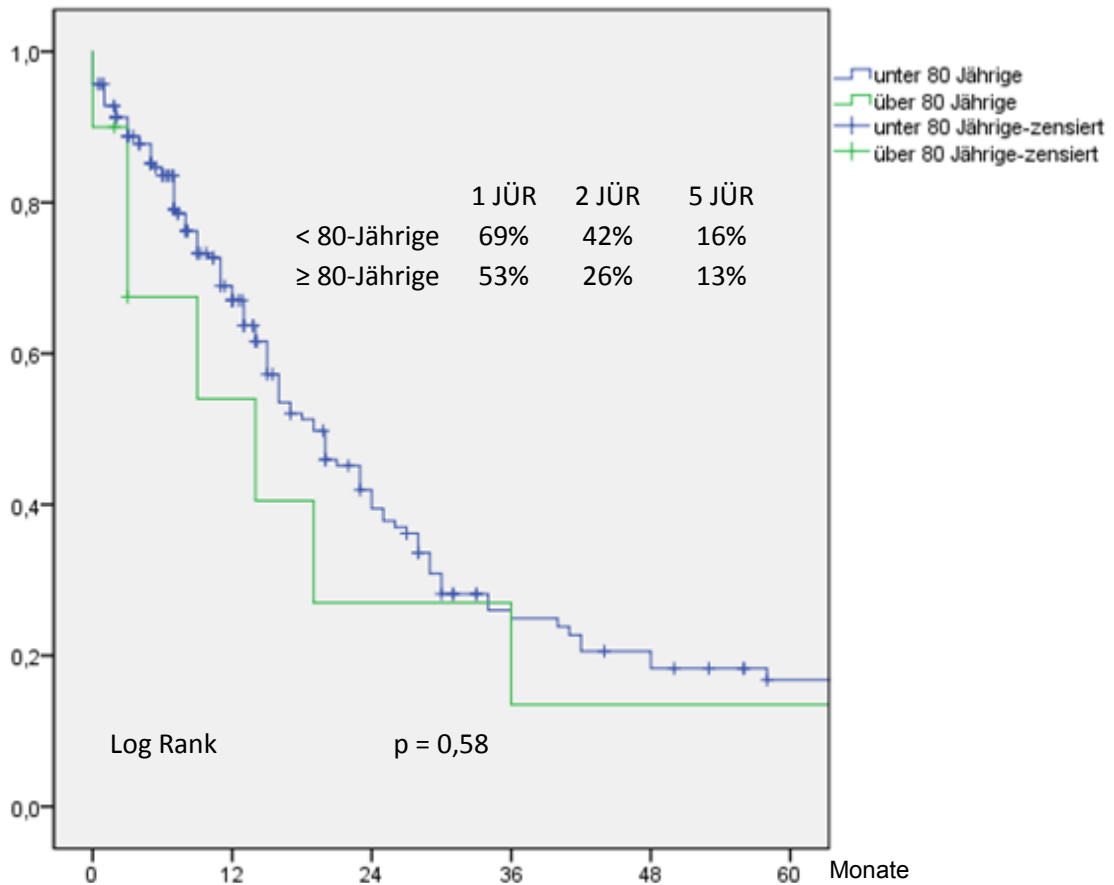
Abbildung 7 Langzeitüberleben – allgemein

Die mediane Gesamtüberlebenszeit nach Pankreasresektionen bei duktalem Adenokarzinom am LKH-Universitätsklinikum beträgt 19 Monate bei einer IQR von 9-36 Monaten.

Das kumulative Gesamtüberleben nach einem Jahr beträgt 68%, nach zwei Jahren 41% und nach fünf Jahren 16% (Abbildung 7).

### 3.4 Langzeitüberleben – unter und über Achtzigjährige

Der Vergleich der Altersgruppen der unter Achtzigjährigen und Achtzig-/über Achtzigjährigen zeigt keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Langzeitüberleben (Abbildung 8).



dem Risiko ausgesetzte PatientInnen						
< 80 Jährige	209	109	51	24	18	10
≥ 80 Jährige	10	4	2	2	1	1

Abbildung 8 Langzeitüberleben – unter und über Achtzigjährige

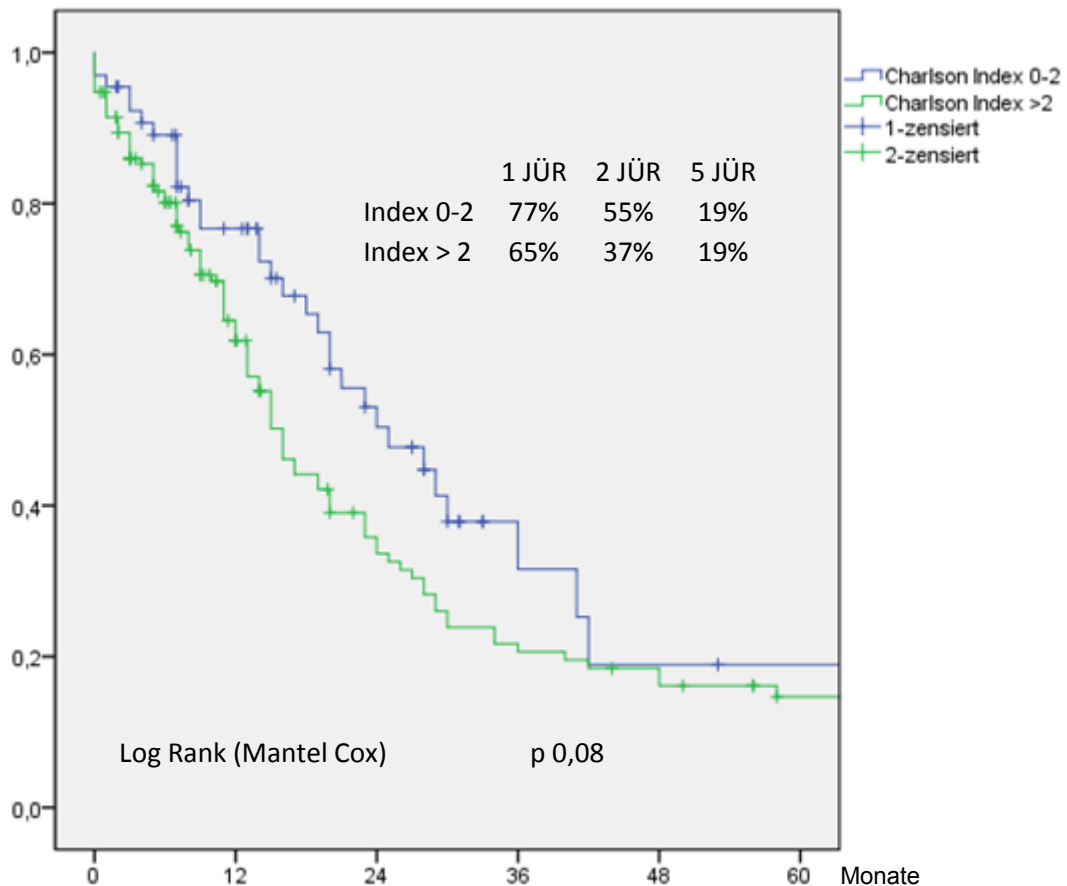
Das mediane Überleben der unter Achtzigjährigen beträgt 19 Monate bei einer IQR von 9-36 Monaten und das der Achtzigjährigen und älteren 14 Monate bei einer IQR von 3-36 Monaten.

Das kumulative Überleben der oben genannten Gruppen beträgt bei den Jüngeren beziehungsweise Älteren nach einem Jahr 69% bzw. 53%, nach zwei Jahren 42% bzw. 26% und nach fünf Jahren 16% bzw. 13%.

### 3.5 Langzeitüberleben – Komorbiditäten

#### 3.5.1 Charlson Comorbidity Index

Bei der Analyse des Langzeitüberlebens der Kohorten „CCI 0-2“ und „CCI > 2“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im 1-, 2- und 5-Jahresüberleben (Abbildung 9).



dem Risiko ausgesetzte PatientInnen

CCI 0-2	60	35	15	6	2	2
CCI > 2	137	67	33	19	14	5

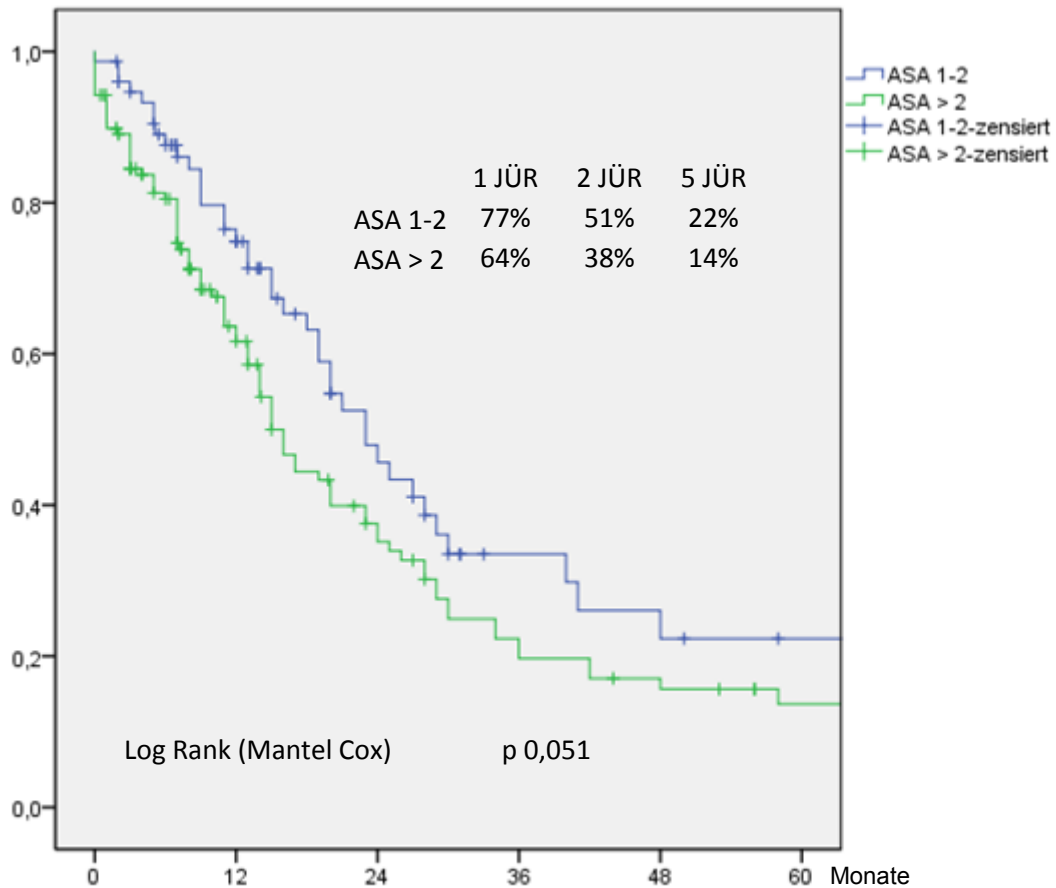
Abbildung 9 Langzeitüberleben – Vergleich nach CCI

Das mediane Überleben in der Gruppe „CCI 0-2“ beträgt 25 (IQR 14-42) Monate und das in der Kohorte „CCI > 2“ beträgt 16 (IQR 8-30) Monate.

Das Gesamtüberleben beträgt nach einem Jahr 77% bei den PatientInnen mit einem Index 0-2 bzw. 65% bei den PatientInnen mit einem Index > 2, nach zwei Jahren 55% in der ersten bzw. 37% in der zweiten Gruppe und nach fünf Jahren in beiden Kohorten 19%.

### 3.5.2 ASA Klassifikation

Rechnerisch zeigt der Vergleich des Langzeitüberlebens der beiden Gruppen „ASA 1-2“ und „ASA > 2“ keinen signifikanten Unterschied. Das mediane Überleben der Kohorte „ASA 1-2“ betrug 23 Monate bei einer IQR von 23-48 und das der Kohorte „ASA > 2“ 15 Monate bei einer IQR von 7-30 (Abbildung 10).



dem Risiko ausgesetzte PatientInnen

ASA 1-2	70	41	18	9	6	3
ASA > 2	124	60	30	17	11	5

Abbildung 10 Langzeitüberleben – Vergleich nach ASA Klassifikation

Während in der Gruppe „ASA 1-2“ nach dem ersten Jahr ein Gesamtüberleben von 77% zu erwarten ist, beträgt es in der Gruppe „ASA > 2“ 64%, nach 2 Jahren 51% bzw. 38% und nach 5 Jahren 22% bzw. 14%.

## 4 Diskussion

Die Diagnose „duktales Adenokarzinom des Pankreas“ ist nach wie vor in vielen Fällen trotz vieler Weiterentwicklungen in der chirurgischen und medikamentösen Therapie mit einer infausten Prognose assoziiert. Gillen et al. analysierten 2010 in einer Metaanalyse (n 4394 PatientInnen) das mediane Überleben je nach Art der Therapie bzw. nach dem Erkrankungsstadium (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) (43). So sind 10-20% der Pankreaskarzinome primär und weitere 10-13% nach neoadjuvanter Chemotherapie sekundär resektabel. Nach einer Pankreasresektion kann mit einem medianen Überleben von 20-24 Monaten gerechnet werden (Abbildung 11).

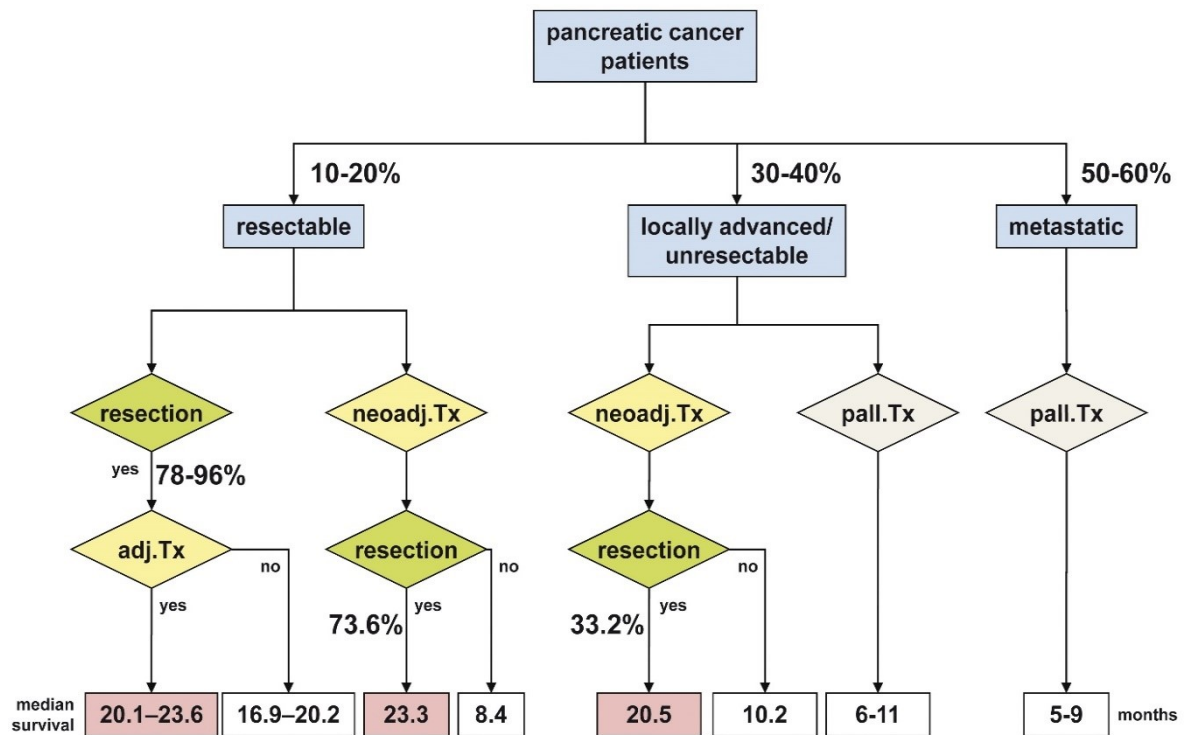


Abbildung 11 Summary overview of survival and resection percentages of different groups of patients with pancreatic cancer. (Quelle: Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. 2010; p11) (43, p11)

In der Viszeralchirurgie wird bis zum Jahr 2050 aufgrund der allgemein gesteigerten Lebenserwartung für die PatientInnen, welche für eine Operation zu evaluieren sind, mit einer Verdreifachung der PatientInnen über 65 Lebensjahren gerechnet (64). Die Entscheidung für oder gegen eine Resektion ist multifaktoriell. Das individuelle Operationsrisiko muss gerade bei älteren PatientInnen dem zu erwartenden Überlebensvorteil durch die Operation gegenübergestellt werden.

Beide Kohorten in unserem PatientInnenkollektiv der unter und über 80-Jährigen zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der demografischen Daten, Begleiterkrankungen und patientInnenbezogenen Risikofaktoren. Der Vergleich zeigte, dass keine der beiden Kohorten jeweils gesünder bzw. kränker war. Bei der Verteilung der operativen Eingriffe ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

In dieser Studie findet sich kein signifikanter Unterschied betreffend des Langzeitüberlebens. Beide Gruppen weisen postoperativ ein ähnliches Überleben auf, im Median 19 Monate bei einer IQR von 9-36 Monaten bei den unter Achtzigjährigen und 14 Monate bei einer IQR von 3-36 Monaten bei den Achtzigjährigen und Älteren. Nach dem Log-Rank-Test ergibt sich rechnerisch ein p-Wert von 0,58. Somit ist kein Zusammenhang in Bezug auf Langzeitüberleben nach Pankreasresektionen bei unter Achtzigjährigen und Achtzig-/über Achtzigjährigen festzustellen, wie das eine Reihe ähnlicher Studien bestätigt, die zu einem entsprechenden Ergebnis bezüglich Überleben nach Pankreasresektion kamen (64–80). Einzelne Studien wie z. B. die von Lee et al. 2010 beschreiben einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,01$ ) im Langzeitüberleben im Median 11,6 Monate bei den Älteren und 18,6 Monate bei den Jüngeren (81). Die postoperative Mortalität von 9% bei den über Achtzigjährigen ist ebenfalls nicht signifikant erhöht im Vergleich zu den Jüngeren und liegt im Vergleich mit anderen Studien sogar unter der mittleren Mortalität bei einer Gesamtzahl von 3639 PatientInnen (Tabelle 23). Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (66–68,70,72,74–76,82) konnten in dieser Studie in keiner Gruppe weder eine erhöhte postoperative Komplikationsrate noch eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer als Folge ebendieser oder eine längere Aufenthaltsdauer an einer Intensivstation festgestellt werden.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>PatientInnenzahl</b>	<b>Mortalität n (%)</b>
Beltrame et al.	2015	23	0
Belyaev et al.	2013	35	4 (14%)
Chen et al.	2003	16	2 (13%)
Finlayson et al.	2007	2915	452 (16%)
Hardacre et al.	2009	27	0
Hatzaras et al.	2011	27	1 (4%)
Khan et al.	2010	53	1 (2%)
Lee et al.	2010	74	4 (5%)
Makary et al.	2006	207	8 (4%)
Melis et al.	2012	25	1 (4%)
Oguro et al.	2013	22	1 (5%)
Riall et al.	2008	154	24 (11%)
Stauffer et al.	2011	22	0
Tani et al.	2009	25	0
Turrini et al.	2013	56	3 (5%)
Aktuelle Studie	2016	12	1 (9%)
<b>Gesamt</b>		<b>3693</b>	<b>502 (14%)</b>

*Tabelle 23 Postoperative Mortalität bei Pankreasresektionen für über 80-Jährige (65)*

Im zweiten Teil der Studie wurden die Auswirkungen von Begleiterkrankungen auf das postoperative Outcome bei Pankreasresektionen wegen eines duktales Adenokarzinoms untersucht. Für die Untersuchung wurden jeweils zwei Kohorten nach CCI und ASA gebildet.

Die PatientInnen mit einem CCI > 2 waren signifikant älter, hatten jedoch eine vergleichbare Performance, Geschlechterverteilung und einen ähnlichen Body Mass Index. Signifikant häufiger hatten sie eine höhere Klassifikation nach ASA, was die Bedeutung des CCI unterstreicht. In der Kohorte CCI > 2 traten signifikant häufiger ein Diabetes Mellitus, kardiovaskuläre und pulmonale Komorbiditäten sowie andere Begleiterkrankungen und extrapankreatische Malignitäten auf.

In beiden Gruppen gab es keine Unterschiede in Bezug auf intraoperative Komplikationen. So war die mediane Operationsdauer in beiden Kohorten etwa gleich lange. Postoperativ gestaltete sich der Aufenthalt an einer Intensivstation für die PatientInnen mit dem höheren CCI etwas länger, auch wurden sie signifikant länger beatmet.

In dieser Studie konnte weder ein Zusammenhang zwischen einem CCI > 2 und der postoperativen Mortalität nachgewiesen werden noch zwischen einem CCI > 2 und postoperativen Komplikationen.

Für andere Krebsarten, wie das kolorektale Karzinom (83), das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (84) und das Mammakarzinom (85) wurde bereits ein Zusammenhang zwischen verkürztem Langzeitüberleben und Begleiterkrankungen mit Verwendung des Charlson-Comorbidity-Index nachgewiesen und dieser als prognostischer Faktor teilweise implementiert. Neben dem CCI und auch dem ASA Score, die beide in der aktuellen Studie verwendet wurden, um Unterschiede im Outcome nach Pankreasresektionen aufzuzeigen, sind in der Literatur noch andere Scores und Klassifikationen zu finden, um das perioperative Risiko bei Pankreasresektionen zu quantifizieren und solche, welche für diese Art der Anwendung noch nicht in prospektiven Multicenterstudien validiert wurden und somit nicht allgemein gültig sind. So konnte zum Beispiel der Preoperative Pancreatic Resection (PREPARE) Score von Uzunoglu et al. 2014 in einer prospektiven Multicenterstudie validiert werden (86). Mithilfe der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) zum Beispiel konnte kein Unterschied auf das Langzeitüberleben nach Pankreasresektionen nachgewiesen werden (87).

Umstritten ist der Einfluss von Adipositas auf das Langzeitüberleben nach Pankreasresektionen. Es konnte in einzelnen Studien gezeigt werden, dass Adipositas mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert ist (88). Andere Studien konnten hier keinen Zusammenhang feststellen (89). Die Studie von Kow et al. 2012 konnte zeigen, dass ältere PatientInnen mit mehr Begleiterkrankungen postoperativ eine höhere Komplikationsrate aufweisen (73). In der aktuellen Studie waren keine signifikanten Unterschiede im Komplikationsniveau nach der Clavien Dindo Klassifikation zu detektieren, was die Bedeutung der Komorbiditäten viel mehr als nur das chronologische Alter allein als Risikofaktor für die Entwicklung postoperativer Komplikationen unterstreicht. Die Untersuchung von Dias-Santos et al. 2015 ergab, dass bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom und einem Charlson-Age-Comorbidity-Index (CACI) > 4 postoperativ vermehrt mit Komplikationen, einem längeren Krankenhausaufenthalt und im ersten Jahr mit einer höheren Mortalität zu rechnen ist (90). Die Studien von Nakai et al. 2011 und Sandroussi et al. 2010 konnten ebenfalls zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen höherem CCI und einem kürzeren Überleben nach Pankreasresektionen besteht (91,92), wobei Nakai et al. auch PatientInnen mit Pankreaskarzinom ohne Resektion inkludierten (91).

Kos et al. 2014 errechneten in ihrer Single-Center-Analyse mit 106 PatientInnen, dass PatientInnen mit einem CCI > 2 ein mit im Median 6,2 Monate (95% KI: 4,0-8,3) ein signifikant kürzeres Langzeitüberleben (p 0,05) haben als solche mit einem CCI ≤ 2 mit im Median 9,4 Monate (95% KI: 6,7-12,1) (87).

Der ASA Score, der in der vorliegenden Studie verwendet wurde, ist ein gut etablierter und validierter anästhesiologischer Score und spiegelt ein exzellentes Bild über den aktuellen Gesundheitszustand der PatientInnen wider. Er klassifiziert nicht nur das anästhesiologische Risiko alleine, sondern kann auch das perioperative Risiko für Pankreasresektionen vorhersagen.

In der Gruppe der über Achtzigjährigen wiesen die meisten einen ASA Score von mehr als zwei auf, da in dieser Gruppe mehr Komorbiditäten, wie beispielsweise Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Komorbiditäten, präsent waren.

Die Gruppe ASA > 2 wies unabhängig vom Alter postoperativ einen komplizierteren Verlauf auf als die Gruppe ASA 1-2. Zu einem gleichen Ergebnis kamen auch die Autoren der Studien Uzunoglu et al. 2014 und Braga et al. 2011 (86,93). In der vorliegenden Studie waren sowohl der Krankenhausaufenthalt als auch der postoperative Intensivaufenthalt signifikant länger, die perioperative Mortalität war ebenso höher. Gleich wie in der aktuellen Studie zeigen Turrini et al. 2013, dass ältere PatientInnen mit mehr Begleiterkrankungen, gemessen an einem höheren ASA-Score, keine kürzere Lebenserwartung nach Pankreasresektionen haben als solche mit einem niedrigeren ASA-Score (80).

## 4.1 Limitationen und Stärken der Studie

*„Das Outcome nach Operationen von Älteren reflektiert das gute Zusammenspiel des Operationsteams und wird bestimmt durch die vorhandenen Kapazitäten der PatientInnen selbst, die einem so großen Eingriff zugeführt werden. Weiters ist das Ergebnis abhängig vom perioperativen Management, von der optimalen Pflege auf der Intensivstation, von der interventionellen Radiologie, von der optimalen Schmerztherapie und von der frühen enteralen Ernährung. Auch eine aggressive Physiotherapie trägt ihren Teil dazu bei, die postoperative Morbidität und Mortalität bei älteren PatientInnen zu reduzieren und eine frühere Genesung nach diesem schweren Eingriff einzuleiten.“ (80, p176)*

Typische Bias für Kohortenstudien sind auch für diese Studie nicht auszuschließen. Dem wurde durch die vorausgegangene erweiterte Analyse der Kohorten entgegengewirkt, durch welche jeweils eine homogene Struktur bezüglich demografischer, prä-, intra- und postoperativer Daten ohne wesentliche Unterschiede nachgewiesen werden konnte. Somit wird die Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse deutlich gestärkt. Natürlich sind die PatientInnen vorselektiert, da im Einzelfall entschieden werden muss, ob eine Erkrankte oder ein Erkrankter operiert werden kann. Dies geschieht aber in jeder chirurgischen Institution ähnlich. Da die durchgeführte Studie eine retrospektive Single-Center-Studie ist, ist es sicher schwierig, allgemein gültige Aussagen zu treffen, weil besondere lokale Gegebenheiten nicht berücksichtigt werden, obwohl Outcome und Überleben den internationalen Standards entsprechen.

Ein weiterer Grund, der zum Erreichen so homogener Vergleichsgruppen geführt hat, waren die streng gewählten Einschlusskriterien für diese Studie. So wurden nur PatientInnen untersucht, welche eine Pankreasresektion aufgrund eines duktales Adenokarzinoms hatten. Viele der oben angeführten Studien hatten jeweils alle Formen von Pankreastumoren als Einschlusskriterium.

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten ist sicher nicht sehr hoch, erklärt sich jedoch statistisch gesehen durch die deutlich steigenden Operationszahlen an unserer Institution in den letzten Jahren.

Beim Vergleich der Altersgruppen ist anzumerken, dass die Gruppe „über Achtzigjährige“ mit elf PatientInnen sehr klein ist. Sicher müssen die gewonnenen Ergebnisse insgesamt erst mit größeren Kohorten bestätigt werden.

Der Cut-Off für die Gruppen beim Vergleich nach Begleiterkrankungen wurde in Anlehnung an andere Studien (87) willkürlich bei einem CCI  $\leq 2$  und einem CCI  $\geq 3$  gewählt. Möglicherweise würde ein höher angelegter Cut-Off eindeutiger Ergebnisse bringen, so wie bei Dias-Santos et al. 2015 (90). Speziell für diesen Teil der Untersuchung muss festgehalten werden, dass für die Auswertung des CCI alle anderen Begleiterkrankungen, welche nicht den oben angeführten Kategorien entsprachen, im Punkt „andere Komorbiditäten“ zusammengefasst wurden und nicht differenziert, sondern pauschal gewertet wurden.

## **4.2 Conclusio**

Fortgeschrittenes Alter über achtzig Lebensjahre und Begleiterkrankungen, gemessen an einem Charlson-Comorbidity-Index  $> 2$  haben keinen negativen Einfluss auf das Outcome nach Pankreasresektionen aufgrund eines duktales Adenokarzinoms. In unserem Kollektiv konnte ein Zusammenhang zwischen ASA Score  $> 2$  und einer höheren Intra-hospitalmortalität nachgewiesen werden, was dem Score einen hohen prädiktiven Wert für postoperative Mortalität zuweist, aber keine Assoziation mit einem verkürzten Langzeitüberleben. Folglich sollte auch für jede einzelne Patientin und für jeden einzelnen Patienten über 80 Lebensjahre mit der Diagnose eines potentiell operablen PDAC die Möglichkeit einer kurativen Resektion evaluiert werden und die zu erwartende Prognoseverbesserung gegenüber dem perioperativen Risiko abgewogen werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69–90.
2. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. *Waldeyer - Anatomie des Menschen.* 17th ed. Berlin: Walter de Gyter; 2003.
3. Gray H. *Anatomy of the Human Body.* 20th ed. Philadelphia and New York: Lea and Febiger; 1918.
4. Yu J, Turner MA, Fulcher AS, Halvorsen RA. Congenital Anomalies and Normal Variants of the Pancreaticobiliary Tract and the Pancreas in Adults: Part 2, Pancreatic Duct and Pancreas. *Am J Roentgenol.* American Roentgen Ray Society; 2006 Dec 1;187(6):1544–53.
5. STATISTIK AUSTRIA. Österreichisches Krebsregister (Stand 02.10.2015). Erstellt am 14.10.2015. [Internet]. [cited 2015 Nov 29]. Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/bauchspeicheldruese/021691.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/bauchspeicheldruese/021691.html)
6. 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 Jul 1;23(7):1880–8.
7. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* Elsevier; 2015 Oct 8;47(13):1928–37.
8. 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). *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2964–70.
9. Aune D, Greenwood DC, Chan DSM, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012 Apr;23(4):843–52.
10. Klein AP, Lindström S, Mendelsohn JB, Steplowski E, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, et al. An Absolute Risk Model to Identify Individuals at Elevated Risk for Pancreatic Cancer in the General Population. *Real FX,* editor. *PLoS One.* Public Library of Science; 2013 Sep 13;8(9):e72311.
11. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, LaCroix A, McWilliams RR, Steplowski E, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer.* Wiley Online Library; 2010;127(6):1421–8.
12. Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, Ferec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of Pancreatic Adenocarcinoma in Patients With Hereditary Pancreatitis: A National Exhaustive Series. *Am J Gastroenterol.* The American College of Gastroenterology; 2008 Jan;103(1):111–9.
13. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Ghadirian P, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* Cancer Research UK; 2012 Dec 4;107(12):2005–9.

14. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker S V., et al. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1447–53.
15. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*. 2009 Oct 28;302(16):1790–5.
16. Ruijs MWG, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hogervorst FBL, et al. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li–Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet*. BMJ Publishing Group Ltd; 2010;47(6):421–8.
17. Vasen HFA, Gruis NA, Frants RR, van der Velden PA, Hille ETM, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer*. John Wiley & Sons, Inc.; 2000 Sep 15;87(6):809–11.
18. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia–telangiectasia. *N Engl J Med*. Mass Medical Soc; 1991;325(26):1831–6.
19. Esposito I, Konukiewicz B, Schlitter AM, Klöppel G. Pathology of pancreatic ductal adenocarcinoma: Facts, challenges and future developments. *World J Gastroenterol*. Baishideng Publishing Group Inc; 2014 Oct 14;20(38):13833–41.
20. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol*. 2008 Jan;3:157–88.
21. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* (London, England). Elsevier; 2004 Mar 27;363(9414):1049–57.
22. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2010 Apr 29;362(17):1605–17.
23. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2014 Sep 10;371(11):1039–49.
24. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:82–4.
25. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. Mass Medical Soc; 1988;319(9):525–32.
26. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. Elsevier; 1990;61(5):759–67.
27. Kanda M, Matthaei H, Wu J, Hong S, Yu J, Borges M, et al. Presence of Somatic Mutations in Most Early-Stage Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *Gastroenterology*. Elsevier; 2015 Oct 9;142(4):730–3.e9.
28. Hustinx SR, Leoni LM, Yeo CJ, Brown PN, Goggins M, Kern SE, et al. Concordant loss of MTAP and p16/CDKN2A expression in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence of homozygous deletion in a noninvasive precursor lesion. *Mod Pathol*. Nature Publishing Group; 2005 Jul 8;18(7):959–63.

29. Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med*. 2011 Jul 20;3(92):92ra66.
30. Ogura T, Yamao K, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H, et al. Prognostic value of K-ras mutation status and subtypes in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens from patients with unresectable pancreatic cancer. *J Gastroenterol*. Springer Japan; 2013;48(5):640–6.
31. Ying H, Kimmelman AC, Lyssiotis CA, Hua S, Chu GC, Fletcher-Sananikone E, et al. Oncogenic Kras Maintains Pancreatic Tumors through Regulation of Anabolic Glucose Metabolism. *Cell*. Elsevier; 2015 Oct 14;149(3):656–70.
32. Commisso C, Davidson SM, Soydaner-Azeloglu RG, Parker SJ, Kamphorst JJ, Hackett S, et al. Macropinocytosis of protein is an amino acid supply route in Ras-transformed cells. *Nature*. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved.; 2013 May 30;497(7451):633–7.
33. Son J, Lyssiotis CA, Ying H, Wang X, Hua S, Ligorio M, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. *Nature*. Nature Publishing Group; 2013;496(7443):101–5.
34. Yang S, Wang X, Contino G, Liesa M, Sahin E, Ying H, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth. *Genes Dev*. 2011 Apr 1;25(7):717–29.
35. Erkan M, Adler G, Apte M V, Bachem MG, Buchholz M, Detlefsen S, et al. StellaTUM: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. *Gut*. 2011 Nov 24;
36. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, Goel VK, Von Hoff DD, Hingorani SR. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*. Elsevier; 2012;21(3):418–29.
37. Feig C, Gopinathan A, Neesse A, Chan DS, Cook N, Tuveson DA. The pancreas cancer microenvironment. *Clin Cancer Res*. AACR; 2012;18(16):4266–76.
38. Vauthey J-N, Dixon E. AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: rationale and overview of the conference. *Ann Surg Oncol*. Springer; 2009;16(7):1725–6.
39. Callery M, Chang K, Fishman E, Talamonti M, William Traverso L, Linehan D. Pretreatment Assessment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol*. Springer-Verlag; 2009;16(7):1727–33.
40. Chun Y, Milestone B, Watson J, Cohen S, Burtness B, Engstrom P, et al. Defining Venous Involvement in Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. Springer-Verlag; 2010;17(11):2832–8.
41. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014 Jun;155(6):977–88.
42. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Löhr J-M, Neoptolemos J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for

- improving outcomes. *Pancreatology*. 2015 Jan;15(1):8–18.
43. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7(4):e1000267.
  44. Asbun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H, Shrikhande S V, Adham M, et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery*. Elsevier; 2015 Aug 27;155(5):887–92.
  45. Kausch W. Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir*. 1912;78:439–86.
  46. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg*. 1935;102(4):763–79.
  47. Watson K. Carcinoma of ampulla of vater successful radical resection. *Br J Surg*. 1944;31(124):368–73.
  48. Itani KM, Coleman RE, Meyers WC, Akwari OE. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. A clinical and physiologic appraisal. *Ann Surg*. 1986 Dec;204(6):655–64.
  49. Boeck S, Ankerst DP, Heinemann V. The Role of Adjuvant Chemotherapy for Patients with Resected Pancreatic Cancer: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Meta-Analysis. *Oncology*. 2007;72(5-6):314–21.
  50. Neoptolemos JP, Cox TF. Bayesian analysis unravels pancreas-cancer adjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1034–5.
  51. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2004 Mar 18;350(12):1200–10.
  52. Van Laethem J-L, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2010;28(29):4450–6.
  53. Lim K-H, Chung E, Khan A, Cao D, Linehan D, Ben-Josef E, et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? *Oncologist*. AlphaMed Press; 2012 Jan 1;17(2):192–200.
  54. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MGT, Sutton R, Neoptolemos JP, et al. Partial Pancreatic Resection for Pancreatic Malignancy Is Associated with Sustained Pancreatic Exocrine Failure and Reduced Quality of Life: A Prospective Study. *Pancreatology*. 2011;11(6):535–45.
  55. Karnofsky D, Abelmann W, Craver L, Burchenal J. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer*. 1948;1:634–56.
  56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 1984 May 1;53(9):2002–7.

57. ASA House of Delegates. ASA Physical Status Classification System [Internet]. 2014 [cited 2016 Jan 26]. Available from: [www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system](http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system)
58. Striebel HW. Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin. 8th ed. Stuttgart, Germany: Schattauer GmbH; 2013. 659 p.
59. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Jan;40(5):373–83.
60. Moltó a, Dougados M. Comorbidity indices. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6):6–9.
61. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992;111(5):518–26.
62. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;
63. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011 Aug;378(9791):607–20.
64. Makary M a., Winter JM, Cameron JL, Campbell K a., Chang D, Cunningham SC, et al. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(3):347–56.
65. 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 Nov;152(5):279–84.
66. 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(5):1013–20.
67. Chen J-W, Shyr Y-M, Su C-H, Wu C-W, Lui W-Y. Is pancreaticoduodenectomy justified for septuagenarians and octogenarians?. *Hepato-gastroenterology.* Department of Surgery, Taipei Veterans General Hospital, National Yang Ming University, Taipei, Taiwan, ROC.; 2003. p. 1661–4.
68. Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study. *J Am Coll Surg.* 2007 Dec;205(6):729–34.
69. Gangl O, Fröschl U, Függer R. Surgical quality data and survival after pancreatic cancer resections: a comparison of results for octogenarians and younger patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2014 Dec;126(23-24):757–61.
70. Hardacre JM, Simo K, McGee MF, Stellato TA, Schulak JA. Pancreatic resection in octogenarians. *J Surg Res.* 2009 Sep;156(1):129–32.
71. 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 Mar;212(3):373–7.
72. Khan S, Sclabas G, Lombardo KR, Sarr MG, Nagorney D, Kendrick ML, et al.

- Pancreatoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma in the Very Elderly; Is It Safe and Justified? *J Gastrointest Surg.* 2010;14:1826–31.
73. Kow AWC, Sadayan NA, Ernest A, Wang B, Chan CY, Ho CK, et al. Is pancreaticoduodenectomy justified in elderly patients? *Surgeon.* 2012 Jun;10(3):128–36.
  74. Melis M, Marcon F, Masi A, Pinna A, Sarpel U, Miller G, et al. The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits. *HPB (Oxford).* 2012;14(9):583–8.
  75. 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. *Langenbeck's Arch Surg. Springer-Verlag;* 2013;398(4):531–8.
  76. Riall TS, Reddy DM, Nealon WH, Goodwin JS. The Effect of Age on Short-term Outcomes After Pancreatic Resection: A Population-based Study. *Ann Surg.* 2008 Sep;248(3):459–67.
  77. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Talamini MA, Hruban RH, et al. Should pancreaticoduodenectomy be performed in octogenarians? *J Gastrointest Surg.* 1998;2(3):207–16.
  78. Stauffer JA, Grewal MS, Martin JK, Nguyen JH, Asbun HJ. PANCREAS SURGERY IS SAFE FOR OCTOGENARIANS. *J Am Geriatr Soc. Blackwell Publishing Inc;* 2011 Jan 1;59(1):184–6.
  79. 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(5):675–80.
  80. Turrini O, Paye F, Bachellier P, Sauvanet A, Sa Cunha A, Le Treut YP, et al. Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Feb;39(2):171–8.
  81. 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.* 2010;14(11):1838–46.
  82. Langan RC, Huang C-C, Mao WR, Harris K, Chapman W, Fehring C, et al. Pancreaticoduodenectomy hospital resource utilization in octogenarians. *Am J Surg.* 2016 Jan;211(1):70–5.
  83. Rieker R, Hammer E, Eisele R, Schmid E, Högel J. The impact of comorbidity on the overall survival and the cause of death in patients after colorectal cancer resection. *Langenbeck's Arch Surg. Springer-Verlag;* 2002;387(2):72–6.
  84. Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leighl NB, Winton TL, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol. American Society of Clinical Oncology;* 2008 Jan 1;26(1):54–9.
  85. Land LH, Dalton SO, Jensen M-B, Ewertz M. Influence of comorbidity on the effect of adjuvant treatment and age in patients with early-stage breast cancer.

- Br J Cancer. Nature Publishing Group; 2012;107(11):1901–7.
86. Uzunoglu FG, Reeh M, Vettorazzi E, Ruschke T, Hannah P, Nentwich MF, et al. Preoperative Pancreatic Resection (PREPARE) score: a prospective multicenter-based morbidity risk score. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):857–64.
  87. Kos FT, Yazici O, Civelek B, Seker M, Arik Z, Aksoy S, et al. Evaluation of the effect of comorbidity on survival in pancreatic cancer by using “charlson Comorbidity Index” and “cumulative Illness Rating Scale.” *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126(1-2):36–41.
  88. Mathur A, Luberic K, Paul H, Franka C, Rosemurgy A. Increasing body mass index portends abbreviated survival following pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2015 Jun;209(6):969–73.
  89. Khan S, Sclabas G, Reid-Lombardo K, Sarr MG, Nagorney D, Kendrick ML, et al. Does body mass index/morbid obesity influence outcome in patients who undergo pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg.* 2010;14(11):1820–5.
  90. Dias-Santos D, Ferrone CR, Zheng H, Lillemoe KD, Fernández-Del Castillo C. The Charlson age comorbidity index predicts early mortality after surgery for pancreatic cancer. *Surgery.* 2015 May;157(5):881–7.
  91. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Sasahira N, Tsujino T, Kogure H, et al. Comorbidity, not age, is prognostic in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine-based chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 Jun;78(3):252–9.
  92. Sandroussi C, Brace C, Kennedy E, Baxter N, Gallinger S, Wei A. Sociodemographics and Comorbidities Influence Decisions to Undergo Pancreatic Resection for Neoplastic Lesions. *J Gastrointest Surg.* Springer-Verlag; 2010;14(9):1401–8.
  93. Braga M, Capretti G, Pecorelli N, Balzano G, Doglioni C, Ariotti R, et al. A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2011 Nov;254(5):702–8.

# Projektplan

FB-OSL-04(06)  
Konzeptformular für wissenschaftliche Arbeiten



Medizinische Universität Graz

<b>(Arbeits-)Titel</b> <i>Das Thema der Diplomarbeit ist einem der im Curriculum festgelegten Prüfungsfächer zu entnehmen.</i>	<b>Einfluss des Patientenalters aufs Outcome bei Pankreasresektionen</b>
<b>Untertitel (optional)</b>	
<b>Konzept erstellt von:</b> <b>Erstellt am:</b> <b>Revisionsdatum bei Änderungen:</b> <b>Version:</b> <i>(Erste eingereichte Version ist „01“)</i> <b>Matrikelnummer:</b> <b>Studienkennzahl:</b>	Jakob Schagerl 12.02.2016  02 0833123 o202
<b>Betreuer/in:</b> <b>Institut/Klinik:</b> <b>Kontakt:</b> <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i> <b>Zweite/r Betreuer/in:</b> <b>Kontakt:</b> <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i> <b>MitarbeiterInnen:</b>	Univ.-Prof. Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Peter Komprat Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, LKH-Univ. Klinikum Graz 0171 Klin. Abt. für Allgemeinchirurgie, Auenbruggerplatz 29, 8036 Graz; Tel.: +43316 385 12755; e-Mail: peter.komprat@medunigraz.at  Dr.med.univ. Katharina Marsoner  0171 Klin. Abt. für Allgemeinchirurgie, Auenbruggerplatz 29, 8036 Graz; katharina.marsoner@medunigraz.at
<b>Kernfrage und Zielsetzung</b> <i>Wie lautet die Fragestellung? Warum ist diese Frage von Bedeutung? Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten? Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit?</i>  <i>Sind die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebte Zielsetzung für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam? Detaillierte Angaben!</i>	Die Frage danach, welchen Einfluss das Alter sowie Komorbiditäten auf das Outcome bei Pankreasresektionen aufgrund eines Pankreaskarzinoms haben, soll in dieser Diplomarbeit untersucht werden. Diese Fragestellung ist insofern von großer Bedeutung, da die Indikationsstellung zur Pankreasresektion in einem Patientenkollektiv mit fortgeschrittenem Alter genau mit dem perioperativen Risiko und dem zu erwartenden Prognosegewinn abgewogen werden muss. Die angestrebte Zielsetzung erweist sich für Frauen und Männer als gleichermaßen bedeutsam. Der theoretische Kern dieser Arbeit liegt in der Analyse und statistischen Auswertung von gesammelten patientenbezogenen Parametern. Es ist zu erwarten, dass das Alter der Patienten und etwaige Komorbiditäten einen signifikanten Einfluss auf das Outcome derer haben.
<b>Kurzbeschreibung (max. 20 Zeilen)</b> <i>Worin besteht der Neuwertigkeit?</i>	Bei Karzinomen des Pankreas stellt eine Operation mit Resektion des Tumors, so weit dieser operabel ist, die für die Prognose günstigste Form der Therapie dar. Da der Häufigkeitsgipfel des mit Abstand häufigsten Pankreaskarzinoms, des duktales Adenokarzinoms, zwischen dem 65. und 85. Lebensjahre liegt, betrifft es häufig Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter. Da in dieser Altersgruppe mit gesteigerten Komorbiditäten zu rechnen ist, soll in dieser Arbeit der Zusammenhang von Patientenalter und Komorbiditäten bei Pankreasresektionen in Bezug auf das Outcome analysiert werden. Dazu wird ein bereits in den vergangenen Jahren gesammeltes Kollektiv von Patienten mit Pankreasresektionen ergänzt und fort geführt. Aus den gesammelten Daten werden signifikante Zusammenhänge zu den oben genannten Zielgrößen errechnet und analysiert. Diese Arbeit soll helfen die Kalkulation des perioperativen Risikos gegenüber dem zu erwartenden Prognosegewinn bei einer Pankreasresektion zu präzisieren.

<p><b>Methodenwahl</b> Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung? Wieso wählen Sie genau diese Methode?</p>	<p>Das Studiendesign stellt eine retrospektive Kohortenstudie dar. Zur Untersuchung der Zusammenhänge werden die gesammelten Daten univariat bis multivariat analysiert.</p>
<p><b>Ethikkommissionsvotum</b> Ist ein Votum der Ethikkommission erforderlich? Siehe Informationsblatt „Genehmigung Ethikkommission“</p>	<p><input type="checkbox"/> Erforderlich <input type="checkbox"/> Nicht erforderlich <input checked="" type="checkbox"/> Bereits vorhanden</p>
<p><b>Datenerhebung (falls zutreffend)</b> Werden aufgrund der oben genannten Methodenwahl medizinische Daten benötigt? Wenn ja, welche? Mit welcher Fallzahl ist zu rechnen? Wie wurde die Fallzahl ermittelt? Wie ist das PatientInnenkollektiv zu beschreiben (Mindest-/Höchstalter, Geschlechtsverteilung, Begleiterkrankungen, etc.)? Bitte beachten Sie, dass eine Weitergabe der Daten an projektfremde Personen gemäß Datenschutzgesetz nicht zulässig ist. Das Bekanntwerden von PatientInnendaten ist durch Pseudonymisierung (Codierung mit fortlaufender Nummer) und ggf. Zugriffsbeschränkungen zu verhindern.</p>	<p>Aufgrund der verwendeten Methoden werden patientenbezogene medizinische Daten benötigt. Diese umfassen Daten bezüglich des Alters, Komorbiditäten, Laborwerte, etc., welche wichtig zur Beurteilung des Outcome sind, sowohl präoperativ, als auch im Follow up bis jeweils zum letzten Follow up Termins.</p> <p>Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasst alle Patienten, welche seit Jänner 2000 bis Dezember 2014 am LKH-Universitätsklinikum Graz eine Pankreasresektion erhielten.</p>
<p><b>Datenauswertung</b> Welche Hauptzielgröße wird analysiert (z.B. Alter bei Diagnosestellung/Alter bei Operation/Diagnose, etc.)? Wie wird die Hauptzielgröße analysiert? Welche Nebenzieleparameter sollen betrachtet werden? Mit welchen Methoden erfolgt die Auswertung?</p>	<p>Hauptzielgröße ist das Outcome der Patienten, wie postoperative Komplikationen, Mortalität und Langzeitüberleben. Dieses errechnet sich aus dem Follow up nach dem Eingriff. Dieses soll mit dem Alter und mit Komorbiditäten der Patienten verglichen werden.</p>
<p><b>Zeitplan (grob strukturiert)</b> Wann wird mit der Arbeit begonnen? Wann wird ein Antrag bei der Ethikkommission gestellt, sofern ein Votum erforderlich ist? Welche Meilensteine wurden zwischen dem/der Studierenden und den BetreuerInnen vereinbart? Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen? Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit notwendig?</p>	<p>Mit der Arbeit wurde bereits begonnen. Zu Beginn wird nach Erhalt eines openMEDOCS Zuganges die bereits bis Ende 2013 geführte Statistik für Pankreasresektionen vervollständigt und anschließend bis zur Beendigung der Arbeit fortgeführt. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt bereits vor.</p> <p>Zeitgleich wird mit die Diplomarbeit verfasst.</p> <p>Notwendig für die Arbeit ist ein openMEDOCS Zugang, bzw. Account für die Klin.-Abt. Allgemeinchirurgie des LKH-Univ. Klinikum Graz, sowie ein Windows Account.</p> <p>Mit der Fertigstellung der Arbeit ist demnächst zu rechnen.</p>
<p><b>Referenzen</b> Welche Literatur ist relevant? Gibt es Vergleichsstudien?</p>	<p>1. 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(5):1013–20.</p> <p>2. Chen J-W, Shyr Y-M, Su C-H, Wu C-W, Lui W-Y. Is pancreaticoduodenectomy justified for septuagenarians and octogenarians?. Hepato-gastroenterology. Department of Surgery, Taipei Veterans General Hospital, National Yang Ming University, Taipei, Taiwan, ROC.; 2003. p. 1661–4.</p> <p>3. Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in octogenarians</p>

	<p>undergoing high-risk cancer operation: a national study. J Am Coll Surg. 2007 Dec;205(6):729–34.</p> <p>4. Gangl O, Fröschl U, Függer R. Surgical quality data and survival after pancreatic cancer resections: a comparison of results for octogenarians and younger patients. Wien Klin Wochenschr. 2014 Dec;126(23-24):757–61.</p> <p>5. Hardacre JM, Simo K, McGee MF, Stellato TA, Schulak JA. Pancreatic resection in octogenarians. J Surg Res. 2009 Sep;156(1):129–32.</p> <p>6. 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 Mar;212(3):373–7.</p> <p>7. Khan S, Sclabas G, Lombardo KR, Sarr MG, Nagorney D, Kendrick ML, et al. 48 Pancreatoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma in the Very Elderly; Is It Safe and Justified? J Gastrointest Surg. 2010;14:1826–31.</p>
<p><b>Benötigte Ressourcen</b> <i>Werden Geld- oder Sachmittel von Einrichtungen der Med Uni Graz benötigt?</i> Die Vergabe ist nur zulässig, wenn die Leiterin/der Leiter dieser Einrichtung über die beabsichtigte Vergabe informiert wurde und diese nicht binnen eines Monats untersagt hat.</p>	<p>keine</p>

# Anhang

## Ethikkommission



Auenbruggerplatz 2, A-8038 Graz  
ethikkommission@meduni-graz.at  
Tel.: +43 / 316 / 385-13923, Fax: -14378

### VOTUM gültig bis 27.05.2014

**EK-Nummer:** 25-404 ex 12/13  
**Studientitel:** Die chirurgische Therapie bei Pankreastumoren - Analyse von Outcome und Korrelation der radiologischen und histopathologischen Diagnostik  
**Prüfer:** Doz. Dr. Peter Komprad  
Univ. Klinik für Chirurgie  
**Sponsor:** -  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Univ. Klinik für Chirurgie  
**Ansprechpartner:** Dr. Katharina Meszaros, 8038 Graz, Auenbruggerplatz 23

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 17.05.2013 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

#### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 30.04.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 17.05.2013	
✓ Antragsformular	29.04.2013
Originalprotokoll undatiert	
Dokumente eingegangen am 22.05.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 27.05.2013	
✓ Originalprotokoll 1.1	20.05.2013
✓ Informed Consent Form 1.0	20.05.2013
Dokumente eingegangen am 24.05.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 27.05.2013	
✓ Sonstiges: Meldung eines zusätzlichen Mitarbeiters - Langeder	24.05.2013

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiter machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der TeilnehmerInnen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Unmittelbar unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUGARs (AMG-Studien ab 1.1.2004) oder schwerwiegend unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

EK-Nummer: 25-404 ex 12/13      Votum: \_\_\_\_\_      Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8038 Graz, www.meduni-graz.at  
Rechtsanwaltschaft Prof. Dr. Barbara Löffelholz, 8038 Graz, In der Stadt 110, 1. Stock, 8038 Graz, Tel.: +43 (0)316 385-13923  
UR: 070 075-1173, Fax: 070 075-1173, E-Mail: [ethik@meduni-graz.at](mailto:ethik@meduni-graz.at), [ethik@ethik.meduni-graz.at](mailto:ethik@ethik.meduni-graz.at)



**FOLGEVOTUM**  
 gültig bis 27.05.2016

**EK-Nummer:** 25-404 ex 12/13  
**Studientitel:** Die chirurgische Therapie bei Pankreastumoren - Analyse von Outcomes und Korrelation der radiologischen und histopathologischen Diagnostik  
**Prüfer:** Doz. Dr. Peter Komppa  
 Univ. Klinik für Chirurgie  
**Sponsor:** -  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Univ. Klinik für Chirurgie  
**Ansprechpartner:** Dr. Katharina Meszaros, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 29

Die o.g. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 17.05.2013 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als betrogen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben, keine.

**Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:**

Dokumente eingegangen am 30.04.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 17.05.2013  
 ✓ Antragsformular 28.04.2013  
 Originalprotokoll und/oder:  
 Dokumente eingegangen am 27.05.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 27.05.2013  
 ✓ Originalprotokoll 1.1 26.05.2013  
 ✓ Informed Consent Form 1.0 26.05.2013  
 Dokumente eingegangen am 24.05.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 27.05.2013  
 ✓ Schriftliches Mitverständnis der beteiligten Mitarbeiter/-angehörigen 24.05.2013  
 Dokumente eingegangen am 02.02.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 24.02.2015  
 ✓ Zwischenbericht 02.02.2015

**Datum Erstvotum: 27.05.2013**

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG oder MPG handelt.

Das Votum der Ethikkommission beruht in keiner Weise auf der alleinigen Verantwortung der Prüfer/der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/innen erhöhen oder die Durchführung der Studie

EK-Nummer: 25-404 ex 12/13 ..... Votum ..... Seite 1 von 2