

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation des Einsatzes und das Outcome verschiedener Therapiemodalitäten beim
Pankreaskarzinom über einen Zeitraum von 10 Jahren

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jaqueline Heinz
aus Bingen am Rhein

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 07. Dezember 2021

Widmung

Zu Dank an meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | VII |
| Abbildungsverzeichnis | IX |
| Tabellenverzeichnis | XII |
| 1 Einleitung | 1 |
| 2 Literaturdiskussion | 4 |
| 2.1 Epidemiologie des Pankreaskarzinoms | 4 |
| 2.2 Klassifikationen und Stadieneinteilungen | 6 |
| 2.3 Ätiologie und Pathogenese | 9 |
| 2.4 Risikofaktoren | 10 |
| 2.4.1 Erworbene Risikofaktoren | 10 |
| 2.4.2 Genetische Risikofaktoren | 10 |
| 2.5 Pathologie | 11 |
| 2.6 Diagnostik | 12 |
| 2.7 Tumormarker | 14 |
| 2.8 Therapie | 15 |
| 2.8.1 Kurativ intendierte Verfahren | 15 |
| 2.8.1.1 Pankreatoduodenektomie | 18 |
| 2.8.1.2 Pankreaslinksresektion | 20 |
| 2.8.1.3 Totale Duodenopankreatektomie | 20 |
| 2.8.2 Neoadjuvante Therapie | 21 |
| 2.8.3 Adjuvante Therapie | 21 |
| 2.8.4 Palliative Chemotherapie | 23 |
| 2.8.4.1 Gemcitabine mono | 24 |
| 2.8.4.2 Kombination von Gemcitabine mit Erlotinib | 25 |
| 2.8.4.3 Kombination von Gemcitabine mit nab-Paclitaxel | 26 |
| 2.8.4.4 FOLFIRINOX-Protokoll | 27 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.8.5 | Zweitlinientherapien | 29 |
| 2.8.6 | Best Supportive Care | 30 |
| 2.8.7 | Palliative strahlenmedizinische Interventionen | 31 |
| 3 | Materialien und Methoden | 32 |
| 3.1 | Allgemeines | 32 |
| 3.2 | Beschreibung des Patientenkollektivs | 32 |
| 3.3 | Beschreibung der Datenerfassung | 33 |
| 3.4 | Datenbankprogramm „WS Register“ | 34 |
| 3.4.1 | Gesamte Patientenkollektiv | 34 |
| 3.4.2 | Patientenstammdaten | 35 |
| 3.4.3 | Datenerfassung der Erstdiagnose | 36 |
| 3.4.3.1 | Datenerfassung der TNM/UICC-Klassifikation | 38 |
| 3.4.3.2 | Datenerfassung der Gefäßbeteiligung | 39 |
| 3.4.4 | Erfassung der Metastasierung | 39 |
| 3.4.5 | Wichtigste Laborbefunde | 41 |
| 3.4.6 | Erfassung des Therapieverlaufes | 41 |
| 3.5 | Beobachtungszeitraum | 44 |
| 3.6 | Auswertung der Datenbank und Statistik | 45 |
| 4 | Ergebnisse | 47 |
| 4.1 | Zusammensetzung des Patientenkollektivs | 47 |
| 4.1.1 | Geschlechts- und Altersverteilung | 47 |
| 4.1.2 | Risikofaktoren | 48 |
| 4.1.3 | Tumormarker | 49 |
| 4.1.4 | Tumorlokalisation | 49 |
| 4.1.5 | Klassifikation und Stadieneinteilung | 51 |
| 4.1.6 | Therapie | 54 |
| 4.2 | Explorative Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs | 55 |
| 4.2.1 | Alters- und Geschlechtsverteilung | 55 |
| 4.2.2 | Tumormarker | 57 |

| | |
|---|------------|
| 4.2.3 Tumorlokalisation..... | 59 |
| 4.2.4 Klassifikationen und Stadien..... | 60 |
| 4.2.5 Therapie..... | 60 |
| 4.2.5.1 Kurativ intendierte Verfahren | 62 |
| 4.2.5.2 Adjuvante Therapie..... | 66 |
| 4.2.5.3 Palliative Therapieintention | 69 |
| 5 Diskussion..... | 72 |
| 5.1.1 Die Geschlechts- und Altersverteilung | 72 |
| 5.1.2 Risikofaktoren | 74 |
| 5.1.3 Tumormarker | 75 |
| 5.1.4 Tumorlokalisation..... | 76 |
| 5.1.5 Klassifikation und Stadieneinteilung..... | 77 |
| 5.2. Therapie..... | 78 |
| 5.2.1 Kurativ intendierte Verfahren | 78 |
| 5.2.2 Adjuvante Therapien..... | 79 |
| 5.2.2.1 Radiochemotherapien | 81 |
| 5.2.3 Palliative Therapieintention..... | 81 |
| 5.3 Limitationen dieser Studie | 85 |
| 6 Zusammenfassung..... | 86 |
| 7 Danksagung..... | XI |
| 8 Lebenslauf | XII |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|---|
| % | Prozent |
| < | kleiner, kleiner als |
| > | größer, größer als |
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| A | Arteria |
| Abb | Abbildung |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BRCA | Breast Cancer |
| BSC | Best Supportive Care |
| CA 19-9 | Carbohydrate-Antigen 19-9 |
| ca | circa |
| CEA | Carcino-Embryonales-Antigen |
| cm | Zentimeter |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria of Adverse Events |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| ED | Erstdiagnose |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| ERCP | endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie |
| et al. | et alii (und andere) |
| FA | Folinsäure |
| FOLFIRINOX | Folinsäure, 5-Fluoruracil, Oxaliplatin und Irinotecan |
| HNPCC | Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer |
| HR | Hazard Ratio |
| IPMN | intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KM | Kaplan-Meier |
| kU/l | Kilo-Units pro Liter |
| LAPC | Locally Advanced Pancreatic Cancer |
| MEN | Multiple endokrine Neoplasie |
| mg | Milligramm |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| mg/m ² | Milligramm pro Quadratmeter |

| | |
|-------------|---|
| MRCT..... | Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| nab | nanoparticle albumin bound |
| ng/ml | Nanogramm pro Milliliter |
| NGF..... | Nerve-Growth-Factor |
| NYHA..... | New York Heart Association |
| OP | Operation |
| p..... | p-Wert |
| PAS | Periodic Acid Schiff |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SAP | Systemanalyse Programmentwicklung |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| Tab | Tabelle |
| TNM | Tumor (T), Nodes (N), Metastasen (M) |
| U/ml..... | Units pro Milliliter |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| V | Vena |
| vgl..... | vergleiche |
| vs | versus |
| WHO | World Health Organization |
| z.B | zum Beispiel |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Das Pankreas, Übersicht des Aufbaus, Quelle: (15) | 7 |
| Abbildung 2: Übersicht diverser Onkogene und Tumor-Suppressor-Gene (16) | 9 |
| Abbildung 3: Resektionskriterien anhand anatomischer Gegebenheiten (18) | 17 |
| Abbildung 4: Partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple | 19 |
| Abbildung 5: Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire | 19 |
| Abbildung 6: Pankreaslinksresektion | 20 |
| Abbildung 7: Darstellungsübersicht Patientenliste | 35 |
| Abbildung 8: Darstellungsübersicht Patientenstammdaten | 36 |
| Abbildung 9: Darstellungsübersicht Erstdiagnose | 36 |
| Abbildung 10: Datenerfassung TNM-Status | 38 |
| Abbildung 11: Datenerfassung Klassifikation | 39 |
| Abbildung 12: Datenerfassung Metastasen und der spezifischen Therapie | 39 |
| Abbildung 13: Datenerfassung Metastase | 40 |
| Abbildung 14: Datenerfassung Laborbefunde | 41 |
| Abbildung 15: Datenerfassung Onkologische Therapie | 42 |
| Abbildung 16: Datenerfassung onkologische Therapie | 42 |
| Abbildung 17: Datenerfassung onkologische Verläufe anonymisiert. BMI = Body-Mass-Index, RR = Blutdruck, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, Z/c = Zyklus, d = Tag, Ca = Karzinom | 44 |
| Abbildung 18 Darstellung der Erstdiagnosestellungen im Zeitraum von 2005- 2015 | 47 |
| Abbildung 19 Geschlechterverteilung bei Diagnosestellung Pankreaskarzinom | 47 |
| Abbildung 20: Alter bei Erstdiagnose in Jahren | 48 |
| Abbildung 21: Altersverteilung bei Erstdiagnosestellung. Trennung anhand des Geschlechtes | 48 |
| Abbildung 22: Lokalisationshäufigkeit Pankreaskarzinom | 50 |
| Abbildung 23: Lokalisationshäufigkeit, Auftrennung nach Geschlechtern | 51 |
| Abbildung 24: Stadieneinteilung nach UICC bei Erstdiagnose | 52 |
| Abbildung 25: Primäre Organmanifestation bei Erstdiagnose | 54 |
| Abbildung 26: Therapieansatz bei Erstdiagnose | 54 |
| Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten unabhängig von der durchgeführten Therapie | 55 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit nach Geschlecht aufgetrennt. Unabhängig von der durchgeführten Therapie. | 56 |
| Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven: Überlebenswahrscheinlichkeit aufgetrennt in Altersgruppen <65 Jahre vs. > 65 Jahre | 56 |
| Abbildung 30: KM-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit CA 19-9, aufgetrennt nach Median | 57 |
| Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des CEA's aufgetrennt nach Median | 58 |
| Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven, Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Lokalisation. Unabhängig von der durchgeführten Therapie | 59 |
| Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit getrennt nach Stadium | 60 |
| Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit, je nach Therapieintention: palliativ vs. Kurativ | 61 |
| Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve geschlechterbezogenes Überleben, Auftrennung je nach Intervention | 62 |
| Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskopfkarcinom aufgetrennt nach den Operationsverfahren | 63 |
| Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve nach allen operativen Verfahren getrennt | 63 |
| Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, die eine operative R0-Resektion erhielten, getrennt nach Lokalisation | 64 |
| Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operation, getrennt nach Lymphknotenbefall | 64 |
| Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben nach operativer Intervention, getrennt nach dem T-Stadium, vereinfacht | 65 |
| Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben nach operativer Intervention, getrennt nach dem T-Stadium | 66 |
| Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben aufgetrennt nach adjuvanter Therapie | 67 |
| Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit, Trennung nach Beginn der adjuvanten Therapie (<90 vs. > 90 Tage) | 67 |
| Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach adjuvanter Therapie getrennt nach Geschlechtern | 68 |
| Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve adjuvante Therapie, Trennung anhand der Therapie | 68 |
| Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit aufgetrennt in Chemotherapie vs. BSC | 69 |
| Abbildung 47 Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben gegliedert nach den eingesetzten palliativen Chemotherapieprotokollen: Folfirinox vs. Gemcitabin vs. Gemcitabin-Kombination | 70 |

*Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben gegliedert nach den eingesetzten palliativen
Chemotherapieprotokollen* _____ 70

*Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve, palliative Chemotherapie: Gemcitabin-Mono gegenüber Gemcitabin-
Kombination* _____ 71

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| <i>Tabelle 1: Statistische Übersicht Pankreaskarzinom in Deutschland, im Jahr 2016 (Quelle: 2).....</i> | <i>5</i> |
| <i>Tabelle 2: TNM-8-Klassifikation 2017.....</i> | <i>8</i> |
| <i>Tabelle 3: Tumormarker CA 19-9 (in kU/l) und CEA (in ng/ml) bei Erstdiagnose.....</i> | <i>49</i> |
| <i>Tabelle 4: Betroffene Lokalisation.....</i> | <i>50</i> |
| <i>Tabelle 5: T-Stadium bei Erstdiagnose.....</i> | <i>51</i> |
| <i>Tabelle 6: Stadieneinteilung nach UICC, getrennt nach der Geschlechterhäufigkeit.....</i> | <i>52</i> |
| <i>Tabelle 7: Lymphknotenbeteiligung bei Erstdiagnose, N0=keine Lymphknotenbeteiligung, N1-2 Lymphknotenbeteiligung, NX: nicht angegeben.....</i> | <i>53</i> |
| <i>Tabelle 8: M-Stadium bei Erstdiagnose, M0= keine Metastasierung, M1=Fernmetastasierung.....</i> | <i>53</i> |
| <i>Tabelle 9: Adjuvante Chemotherapie-Studien im Vergleich</i> | <i>80</i> |

1 Einleitung

Das Pankreaskarzinom ist die dritthäufigste Tumorentität im Gastrointestinaltrakt mit 8370 Fällen in Deutschland im Jahr 2016 und es ist die vierthäufigste Krebstodesursache im Jahr 2008 (1, 2). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Jahr 2014 zwischen 9-10 % (2). Weltweit ist das Pankreaskarzinom einer der Tumore mit der schlechtesten Prognose sowie der höchsten krebsspezifischen Mortalität (1, 3).

Gründe für die schlechte Überlebenswahrscheinlichkeit sind zum einen eine sehr späte Diagnosestellung, denn der Tumor wird oft erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch, so dass in vielen Fällen eine kurative Therapie meist nicht möglich ist. Zum anderen besitzt der Tumor durch verschiedene Mechanismen eine ausgeprägte Resistenz gegenüber vielen Therapiemodalitäten wie Chemotherapeutika, Bestrahlung und gegen neu entwickelte zielgerichtete Therapien sowie Immuntherapien (1). Das Überleben wird vor allem durch eine rasch voranschreitende Organmetastasierung mit einem daraus resultierenden Organversagen sowie auftretenden paraneoplastischen Symptomen limitiert (4).

Obwohl es große Fortschritte in der Früherkennung der Tumorerkrankungen im Bereich der Diagnostik gibt und die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten voranschreitet, bleibt die Prognose und die daraus verbundene Lebenserwartung ungenügend (5).

Sofern es sich bei dem neu diagnostizierten Pankreaskarzinom um einen lokal begrenzten Tumor ohne Vorliegen von Fernmetastasen handelt, gibt es die Möglichkeit eines kurativen operativen Konzepts.

Die Rezidivrate nach erfolgreicher Operation kann durch eine adjuvante Chemotherapie gesenkt und das Intervall bis zum Rezidiv verlängert werden. Dies ist jedoch in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und des postoperativen Verlaufes nicht immer möglich. Eine erfolgreiche adjuvante Therapie kann sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität vor allem durch eine Schmerzreduktion der Patienten steigern (5–9).

Palliative Therapieansätze beinhalten vor allem die zytostatische und zytotoxische Therapie mittels Chemotherapien.

Trotz des medizinischen Fortschritts mit neuen, zielgerichteten Substanzen oder immuntherapeutischen Therapieansätzen, die bei anderen Tumorentitäten große Erfolge erzielen konnten, sind die Ergebnisse dieser Therapien beim Pankreaskarzinom bislang enttäuschend und haben bislang keinen großen Stellenwert erlangen können.

Zum aktuellen Zeitpunkt kann durch eine rein medikamentöse Therapie keine Kuration erreicht, jedoch eine Verbesserung des Überlebens und eine Verzögerung der Verschlechterung des Allgemeinzustandes, werden (7). In Abhängigkeit vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten ist nicht bei jedem Patienten eine systemische Therapie möglich, in diesem Fall wird eine symptomatische Therapie im Sinne eines BSC (Best Supportive Care) als Therapiekonzept eingeleitet.

Um eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Lebensqualität zu erzielen, sollte der Frage der optimalen Therapie nachgegangen werden. Eine wichtige Fragestellung wäre hier z.B. welche Kombinationen von Zytostatika den größtmöglichen Benefit erbringen, welche Sequenz eingehalten werden sollte und mit welchen Toxizitätsraten zu rechnen ist.

In klinischen Studien wurde eine Vielzahl von Substanzen zur Therapie des Pankreaskarzinoms untersucht. Im Rahmen dessen konnten schon erste Verbesserungen sowohl der Remissionsraten als auch der progressionsfreien Überlebenszeit beobachtet werden. Der zeitliche Benefit einer solchen Therapie erscheint allerdings noch äußerst insuffizient (3).

Diese Promotionsarbeit beschäftigt sich mit der Evaluation der Therapiemöglichkeiten bei Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2015 aufgrund eines Pankreaskarzinoms in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie sowie in der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Mainz behandelt wurden. Insgesamt werden nicht nur die Patienten betrachtet, bei denen eine kurative Therapiemöglichkeit bestand, sondern auch Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium und daraus folgendem palliativen Therapiekonzept. Diese sollen nach der verwendeten Therapiestrategie aufgeschlüsselt und analysiert werden. Betrachtet werden mögliche Einflussfaktoren, die das Outcome und den klinischen Verlauf der Patienten bestimmen. Insbesondere soll eine Erhebung

stattfinden, mit welcher Therapiemöglichkeit das längste beschwerdefreie Überleben, im Sinne einer verbesserten Lebensqualität, erzielt werden kann.

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie des Pankreaskarzinoms

Insgesamt erkranken weltweit jährlich schätzungsweise ca. 450.000 Menschen an einem Pankreaskarzinom. Von diesen Erkrankten sind 2017 insgesamt ca. 441.000 an der Folge der Erkrankung verstorben (8). Neben dem Mesotheliom handelt es sich beim Pankreaskarzinom um einen Tumor mit der höchsten Mortalität weltweit (2, 3, 10, 11). Eine mediane Überlebenszeit wird bei einem fortgeschrittenen Stadium ohne Therapie mit drei bis fünf Monaten angegeben. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit resektablem Tumor beträgt durchschnittlich 15 bis 19 Monate. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren beträgt die 5-Jahres-Überlebenszeit sechs bis zehn Monate. Liegen bereits bei Erstdiagnose Metastasen vor, verkürzt sich die mittlere Überlebenszeit auf drei bis sechs Monate (5, 12).

Betrachtet man die Zahlen bezogen auf Deutschland, steht die Diagnose eines Pankreaskarzinoms bei Frauen an fünfter Stelle der Krebsneuerkrankungen, hinter Tumoren der Brustdrüse, des Darms, der Lunge, der Gebärmutter und Malignomen der Haut. Bei Männern wird das Pankreaskarzinom an der achten Stelle aufgeführt, hinter Tumoren der Prostata, der Lunge, des Darms, der Blase, Malignomen der Haut, Nierenkarzinomen, Non-Hodgkin-Lymphomen und bösartigen Veränderungen des Mund- und Rachenraums (1). Bösartige Entartungen des Pankreas gehören nach Kolon- und Magenkarzinomen zu den dritthäufigsten Tumoren des Gastrointestinaltraktes (10).

Bei Frauen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei ca. 76 Jahren. Männer erkranken im Vergleich vier Jahre früher (2, 3, 11). Im Jahr 2016 betrug die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland 18.370. Auch die Zahlen im Jahr 2017 zeigen einen sich ähnelnden Verlauf. Laut dem statistischen Bundesamt gab es in Deutschland im Jahr 2017 18.005 Verstorbene aufgrund einer bösartigen Neubildung des Pankreas. Das Pankreaskarzinom steht somit an dritter Stelle der am häufigsten durch Krebs verursachten Todesfälle in Deutschland, nach den Karzinomen im respiratorischen Trakt und der Brust (3, 10, 13). In den deutschsprachigen Ländern zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Erkrankungs- und Sterberate. Folglich ist in den letzten 10 Jahren eine Zunahme der Inzidenz um insgesamt 2,1 % mit einem ungefähren Anstieg der Sterberate von 0,7 % (jeweils für Deutschland) festzustellen. Man vermutet einen

Zusammenhang zwischen der Zunahme an Personen im höheren Lebensalter und dem dadurch entstandenen demographischen Wandel (2, 3, 11).

Eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 9 % und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 7 % für beide Geschlechter zeigen die äußerst schlechte Prognose (2, 5, 10, 11).

| Pankreaskarzinom im Jahr 2016 | | |
|--------------------------------------|---------------|---------------|
| | Frauen | Männer |
| Neuerkrankungen | 9.190 | 9.180 |
| Sterbefälle | 9.044 | 9.008 |
| 5-Jahres-Prävalenz | 10.600 | 11.500 |
| 10-Jahres-Prävalenz | 13.500 | 14.200 |
| relative 5-Jahres-Überlebensrate | 9 % | 9 % |
| relative 10-Jahres-Überlebensrate | 7 % | 7 % |

Tabelle 1: Statistische Übersicht Pankreaskarzinom in Deutschland, im Jahr 2016 (Quelle: 2)

Aufgrund der anatomischen Situation, die durch die freie Lage im Retroperitonealraum gegeben ist, hat das Pankreaskarzinom eine sehr weite Ausbreitungsmöglichkeit. So kann es zu einem sehr langen unentdeckten Wachstum ohne jegliche Symptome kommen. Erst in weit fortgeschrittenen Stadien bemerken die Erkrankten erste Symptome (5).

Es kann zu lokalen Symptomen kommen wie z.B. Oberbauchschmerzen, die sich zum Teil gürtelförmig in den Rücken ausbreiten. Ein schmerzloser Ikterus mit Verfärbung des Urins und eine Gelbfärbung der Haut und Skleren sind weitere typische Symptome der Erkrankung bei einem Prozess im Pankreaskopfbereich. Pankreas- und Gallengangkarzinome sind mit 20 % die häufigste Ursache eines Verschlussikterus. Durch den Cholestase-Anstieg im Blut kann es zu einem generalisierten Pruritus kommen. Ferner berichten Patienten über Diarrhöen (3). Da die exokrine Funktion des Pankreas in Mitleidenschaft gezogen werden kann, kommt es bei einem Teil der Patienten zu Steatorrhöen (1, 14). Außerdem kann das Courvoisier-Zeichen positiv

sein. Im Detail handelt es sich hierbei um eine schmerzlose, prall ertastbare Gallenblase, in Kombination mit einem Ikterus. In seltenen Fällen demaskiert eine akute Pankreatitis als einziges Symptom ein Pankreaskarzinom (1, 5). Auch eine Vielzahl von eher unspezifischen Allgemeinsymptomen werden beschrieben. Dazu gehören insbesondere eine ungewollte Gewichtsabnahme sowie eine gestörte Glukosetoleranz bis hin zur Erstmanifestation eines Diabetes mellitus. Ferner kann es zu paraneoplastischen Syndromen kommen (1, 3, 5, 10). Oftmals fehlt die beschriebene klinische Symptomatik und das Karzinom macht sich erstmals durch eine bereits vorhandene Metastasierung bemerkbar. Die häufigste Manifestation einer Metastasierung zeigt sich in Form einer Peritonealkarzinose. Hier breitet sich das Pankreaskarzinom am ehesten per continuitatem aus. Daneben ist eine Infiltration der umliegenden Strukturen (Duodenum, Milz, Nebenniere, Colon) typisch. Des Weiteren kommt es früh zu einer lymphogenen und hämatogenen Aussaat von Tumorzellen. Über das Abflussgebiet der Pfortader bilden sich als erste Anlaufstelle zunächst Lebermetastasen, seltener liegen aufgrund der Filterfunktion der Leber Lungen-, Pleura-, Knochen-, Nebennieren oder Hirnmetastasen vor (5). Ebenso treten bereits früh Infiltrationen der arteriellen Gefäße ein, was für die spätere operative Planung von entscheidender Bedeutung ist (14). Ein äußerst tückisches Merkmal des Pankreaskarzinoms ist zudem die frühe Ausbreitung entlang der intra- und extrapankreatischen Nerven. Bei 43 % - 72 % der untersuchten Patienten zeigt sich eine Nerven-Plexusinfiltration entlang der Aortenabgänge. Außerdem lässt sich eine Assoziation durch eine Überproduktion von Nerve-Growth-Factor (NGF) aus Karzinomzellen feststellen. Dies hat die äußerst belastende Schmerzsymptomatik zur Folge (4).

2.2 Klassifikationen und Stadieneinteilungen

Das Pankreas hat insgesamt eine Größe von 15-20 cm. Es lässt sich in drei Abschnitte unterteilen. Die Unterteilung erfolgt in Kopf, Corpus und Schwanz, vgl. Abb. 1 (15).

Die Tumormanifestation unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Lokalisation. Der größte Anteil der Tumore betrifft, mit ca. 70 %, den Pankreaskopf, wohingegen der Corpus in 10% der Fälle betroffen ist. In weiteren 10 % der Fälle handelt es sich um ein Pankreasschwanz-Karzinom. Bei ca. 10% der Erkrankten ist das gesamte Pankreas bei Diagnosestellung infiltriert (1, 5,16).

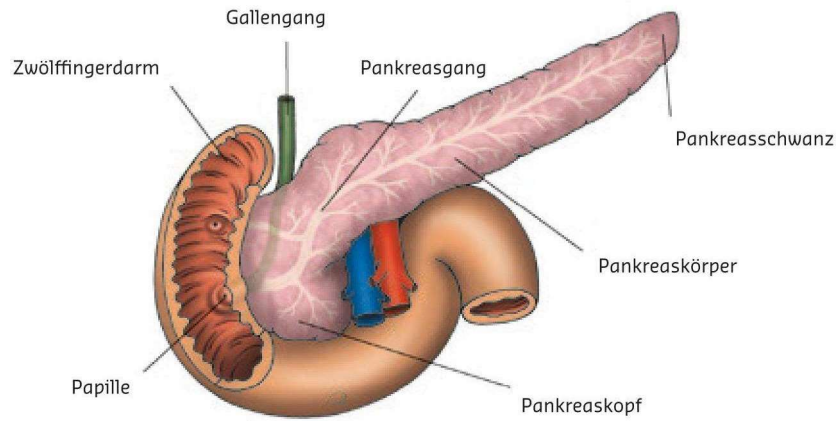


Abbildung 1: Das Pankreas, Übersicht des Aufbaus, Quelle: (15)

Zur Optimierung des klinischen Arbeitens haben sich standardisierte und international vergleichbare Klassifikationssysteme bewährt: Die TNM-Klassifikation und die Klassifikation nach UICC, die wiederum auf der TNM-Klassifikation aufbaut. Diese Klassifikationssysteme sind maßgeblich zur Prognoseabschätzung und entscheidend für die Wahl der passenden Therapie (1, 17).

Detaillierte Erläuterungen zu der Klassifikation TNM nach P. Denoix, das erstmals 1946 etabliert wurde, folgen im kommenden Abschnitt:

„T“ beschreibt den Primärtumor und gibt die Tumorgöße mit der Ausdehnung an. „N“ steht für den englischen Begriff „Node“, was den regionären Lymphknotenbefall widerspiegelt. Ob bereits Fernmetastasen vorliegen, wird durch ein „M“ gekennzeichnet. Die Kennzeichnung „M1“ weist auf das Vorliegen einer Fernmetastasierung hin, vgl. Abb. 2 (15, 17).

Eine Besonderheit besteht für das Stadium T4, denn das Pankreaskarzinom ist die einzige Tumorentität, bei der die arterielle Gefäßinfiltration und nicht die Infiltration benachbarter Strukturen berücksichtigt wird (4).

| TNM Klassifikation des Pankreaskarzinoms (AJCC/UICC) | |
|---|---|
| TNM | Ausdehnung |
| T 1 | Maximaler Tumordurchmesser < 2 cm |
| T 2 | Maximaler Tumordurchmesser < 4 cm |
| T 3 | Maximaler Tumordurchmesser > 4 cm |
| T 4 | Infiltration des Truncus coeliacus, der A. hepatica communis o. der A. mesenterica superior |
| N 1 | 1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen |
| N 2 | > 4 regionäre Lymphknotenmetastasen |
| M 1 | Fernmetastasen |

Tabelle 2: TNM-8-Klassifikation 2017

Die UICC-Stadieneinteilung gliedert sich wie folgt (10, 17):

- Stadium 0: Tis (Carcinoma in situ)
- Stadium I: T1 (IA) oder T2 (IB)
- Stadium II: T3 (IIA) oder N1 (IIB)
- Stadium III: T4, oder jedes T sobald N > 2
- Stadium IV: Jedes T, Jedes N, M1

Die pathologische Einteilung durch das Grading, dem Tumordifferenzierungsgrad, ist in der WHO-Klassifikation 2010 definiert. Hierbei handelt es sich um ein pathologisches Kriterium, das Mitoseanzahl sowie die zytologische und histopathologische Eigenschaften des Tumors miteinbezieht. Die Unterscheidung erfolgt in drei Stufen, diese korrelieren mit der Prognose (1,16).

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Generell beruht die Entstehung einer malignen Neoplasie auf einer multifaktoriellen Genese. Unter karzinogenen Einflüssen kann es zu einer Überaktivität protoonkogener Vorgänge kommen. Vorwiegend wird eine Transformation duktaler Epithelzellen ausgelöst, unter vorheriger Entstehung präkanzeröser Vorstufen, wie z.B. eine pankreatische intraepitheliale Neoplasie (panIN) oder eine muzinöse zystische Neoplasie (MCN) (12, 16). Je invasiver solche Vorstufen wachsen, desto wahrscheinlicher ist eine Karzinomentstehung. Sollten diese maligne entarteten Zellen Anschluss an ein Lymph- oder Blutgefäß erhalten, kommt es leicht zu einer Metastasierung.

Bisherige Analysen konnten über 1000 Genmutationen nachgewiesen, die das Pankreaskarzinom vom normalen Pankreasgewebe differenziert. Hierbei handelt es sich um äußerst dynamische Analysen, so dass stetig neue Mutationen erforscht werden. Bei > 90 % der Patienten konnte eine Mutation im K-ras-Onkogen nachgewiesen werden (12, 18, 19). Ferner konnten Mutationen in Regulator-Komplexen erkannt werden, die im ursprünglichen Gewebe zu einer Suppression der Onkogenese führen. Am häufigsten findet sich eine Mutation im Tumorsuppressor-Gen p16 = CDKN2A, aber auch Mutationen in p53, SAD4, DPC4/SMAD4, seltener in BRCA2, waren nachweisbar (12, 18, 19). Abbildung 2 zeigt einen Ausschnitt der möglichen Mutationen.

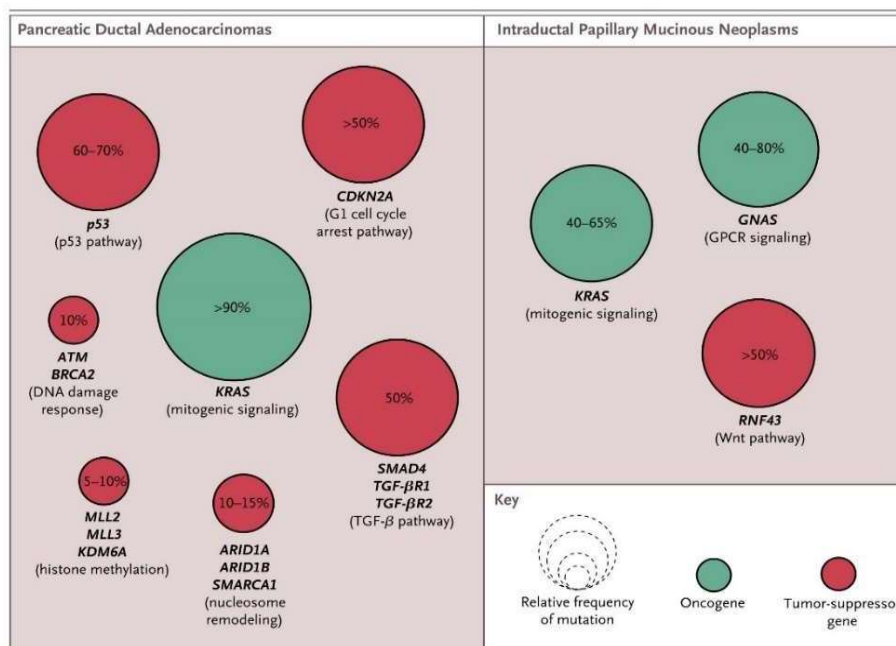


Abbildung 2: Übersicht diverser Onkogene und Tumor-Suppressor-Gene (16)

Diese Transformation unterliegt vielen Regulationen, die durch bestimmte Risikofaktoren beeinflusst werden. Es lassen sich erworbene von genetischen Risikofaktoren unterscheiden:

2.4 Risikofaktoren

2.4.1 Erworbene Risikofaktoren

Patienten mit langjähriger chronischer Pankreatitis haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms. Statistisch gesehen ist das Risiko, im Verlauf einer chronischen Pankreatitis eine maligne Entartung des Pankreas zu entwickeln, um den Faktor 1,4 bis 8,2 erhöht (5, 12, 14). Auch Diabetes gilt als Risikofaktor, insbesondere bei Patienten < 50 Jahren (1). In Studien konnte nachgewiesen werden, dass Diabetiker ein 8-fach höheres Risiko gegenüber der Normalbevölkerung haben, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (3, 8, 10, 11). Eine gestörte Glukosetoleranz kann ein Anzeichen eines paraneoplastischen Syndroms sein und als Symptom eines Pankreaskarzinoms erstmals in Erscheinung treten (1, 5). Weitere wichtige Risikofaktoren sind Rauchen und Übergewicht. Vor allem ein BMI > 30 stellt ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms dar. Raucher haben ein 2-fach erhöhtes Risiko zu erkranken (1, 3, 5, 10, 11, 18, 20). Ebenso wird ein hoher Alkoholkonsum, ein sogenanntes "Binge drinking", sowie ein chronischer Alkoholabusus mit dem Auftreten von malignen Veränderungen des Pankreas assoziiert (1, 4, 11). Herbizide, Fungizide, Pestizide, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Chrom und Chromverbindungen, Kraftstoffdämpfer sowie der Umgang mit elektromagnetischen Feldern können bei chronischer Exposition potentielle Ursachen für die Entstehung einer malignen Entartung des Pankreas im Sinne einer Berufserkrankung darstellen (10).

2.4.2 Genetische Risikofaktoren

Etwa 20 % aller Pankreaskarzinom-Neuentstehungen haben eine erbliche Genese. Eine positive Familienanamnese findet sich bei ca. 5-10 % der Betroffenen. Es besteht eine Antizipation, worunter man ein jüngeres Erkrankungsalter je Generation versteht. Folglich wurde beobachtet, dass je jünger der Indexpatient (der erste Erkrankte einer Familie) erkrankt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der restlichen

Familienangehörigen ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (1, 12, 18). Daneben tritt das Pankreaskarzinom in 10 % der Fälle bei sehr selten vererbten Syndromen auf (12). Zu diesen hereditären Syndromen gehören: FAMMM (Familial Atypical Mole Multiple Melanom), Hippel-Lindau-Syndrom, FAC (familiäres Pankreaskarzinom), hereditäre Pankreatitis, hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom, Peutz-Jeghers-Syndrom, Ataxia Teleangiectatika und das Li-Fraumeni-Syndrom. Zugrunde liegt hier meist eine Keimbahnmutation (1, 3, 5, 18).

Eine evidenzbasierte Empfehlung zur Prophylaxe des Pankreaskarzinoms gibt es nicht. Generell sollte der Alkoholkonsum auf ein moderates Maß beschränkt, auf eine ausreichende Bewegung geachtet und eine Gewichtsreduktion auf einen BMI < 30 angestrebt werden. Des Weiteren sollte eine strikte Nikotinkarenz eingehalten werden (1).

2.5 Pathologie

Pathologisch werden Pankreastumore meist nach WHO eingeteilt. Bei 85-90 % aller Pankreastumore handelt es sich um duktales Adenokarzinome. Diese entstehen aus den maligne entarteten exokrinen Pankreasanteilen. Das Gewebe imponiert mit einer schleimbildenden, drüsigen Struktur und einem desmoplastischen Stroma (5, 10, 16). In 1-2 % der Fälle zeigen sich histologisch Azinuszellkarzinome mit PAS-positivem Zytoplasma oder neuroendokrine Neoplasien, z.B. Insulinome, Gastrinome, VIPome oder Glukagonome. Darüber hinaus zeigen sich infiltrative Veränderungen, die sich von einer intraduktalen papillären muzinösen Neoplasie (IPMN) oder von einer muzinösen-zystischen Neoplasie (MCN) ableiten (16).

2.6 Diagnostik

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten kann sich das Pankreaskarzinom lange unbemerkt ausbreiten und wird häufig erst in sehr späten, bereits metastasierten Stadien diagnostiziert. Ferner muss eine Läsion im Pankreas größer als 0,5 cm sein, um in einer routinemäßigen Bildgebung erkannt zu werden. Ohne klinischen Verdacht ist eine Detektion erschwert und wird somit selten als Zufallsbefund entdeckt (12). Die Trias aus folgenden Symptomen sollten stets Anhalt geben ein Pankreaskarzinom auszuschließen: abdominelle Beschwerden (wie Völlegefühl, Blähungen, Appetitlosigkeit), (meist gürtelförmige) Rückenschmerzen, sowie eine gestörte Glukosetoleranz, die sich z.B. durch eine Erstmanifestation oder eine Verschlimmerung eines bereits bestehenden Diabetes mellitus zeigt. Auch eine idiopathische akute Pankreatitis sollte bis zu einem Alter von <50 Jahren malignomverdächtig sein und zum diagnostischen Ausschluss eines Pankreaskarzinoms führen (1). Aufgrund fehlender laborchemischer Marker erfolgt die Diagnostik eines Pankreaskarzinoms meist mittels Bildgebung (14).

Entscheidende Anforderungen für ein passendes Verfahren sind zum einen die Detektion des Tumors selbst, zum anderen eine primäre Möglichkeit der Dignitätsbeurteilung. Auch eine erste Einschätzung der Resektionsmöglichkeit und die Aussage einer bereits eingetretenen abdominellen Metastasierung sollte durch das eingesetzte Verfahren gegeben sein (5).

Prinzipiell sollte als erstes eine Abdomensonographie durchgeführt werden, welche meist kostengünstig als Basisdiagnostik zur Verfügung steht und sich leicht durchführen lässt. Die Sonographie kann bereits erste Aufschlüsse auf eine Lymphknotenbeteiligung, einer vaskulären Infiltration und einer möglichen Metastasierung geben. Immer mehr Untersuchungen können durch Kontrastmittelunterstützung durchgeführt werden, was die Sensitivität verbessert (1, 10, 14). Sollte sich ein Malignomverdacht erhärten, empfiehlt es sich, ergänzend zur Komplettierung des leitliniengerechten Stagings, den Tumormarker CA 19-9 im peripheren Blut zu entnehmen, sowie eine Röntgenuntersuchung des Thorax durchzuführen. Wenn infolgedessen kein Metastasenverdacht besteht, sollte ergänzend eine CT-Bildgebung des Abdomens bzw. eine Endosonographie des Pankreas, zur Planung des operativen Procedere, erfolgen. In vielen Kliniken gehört

die CT-Untersuchung von Thorax, Abdomen und Becken zum Standard des Stagings bei einem Pankreaskarzinom.

Direkte bildgebende Zeichen einer Pankreasneoplasie können durch eine verminderte Kontrastmittelaufnahme erkenntlich werden. Allerdings zeigen ca. 11-14 % der Karzinome keinen Unterschied im Verhalten der Kontrastmittelaufnahme (21). In diesem Fall können indirekte Zeichen hilfreich sein. Als pathognomonisches indirektes bildmorphologisches Zeichen eines Pankreaskarzinoms gilt ein sogenanntes „double duct sign“. Hier kommt es durch den gestörten Sekretabfluss zur Dilatation des Pankreas- und Gallengangs, so dass man diese als zwei Rohre wahrnimmt. Ebenso gelten ein Lobulierungsverlust, ein Gallengangsaufstau oder eine Parenchymatrophie als indirekte Zeichen (14, 21). Die Durchführung einer MRT-Untersuchung, insbesondere in Kombination mit einer MRCT, ist sensitiv, allerdings nicht überall verfügbar (10, 14). Eine ERCP allein ist ungeeignet, da sie nur Veränderungen der Gangstruktur detektiert, nicht jedoch das Parenchym beurteilt (1).

Eine histologische Sicherung, z.B. mittels Punktion, sollte bei einem potenziell resektablem Tumor nicht erfolgen. In diesem Fall wäre als Therapieempfehlung die primäre operative Resektion vorzuziehen (1, 5, 14). Beschreibt die Bildgebung einen primär resektablen Tumor mit einem laborchemisch nachgewiesenen exzessiv erhöhten CA 19-9, kann dies bereits Hinweise auf eine beginnende Peritonealkarzinose geben, die bildmorphologisch aufgrund der Größe nicht zu eruieren ist. Folglich sollte als weitere diagnostische Maßnahme eine explorative Laparoskopie durchgeführt werden. Bei eingetretener Metastasierung ist eine R0-Resektion nicht mehr gegeben und die Operation sollte nach Histologiegewinnung beendet werden (1, 5, 10, 14).

Bei primär nicht resektablen Tumoren ist eine Histologiegewinnung vor Einleitung einer zytotoxischen Therapie obligat. Um mögliche Komplikationen zu minimieren, sollte unter diesen Umständen immer der am risikoärmsten erreichbare Herd punktiert werden (1, 5, 14). Hier hat sich für die Histologiegewinnung aus dem Pankreas die endosonographische, transduodenale Tumorpunktion etabliert (4).

Zur Evaluation des Therapieansprechens genügen bei einem palliativen Ansatz regelmäßige Abdomensonographien (1, 10). Nach erfolgreicher R0-Resektion sollten jedes Quartal apparative Staging-Untersuchungen mittels einer CT-Bildgebung durchgeführt werden (3).

2.7 Tumormarker

Tumormarker sind biologische Substanzen, die bei Vorliegen von malignen Erkrankungen bei einem Teil der Patienten in erhöhten serologischen Konzentrationen nachgewiesen werden können. Bei dem Tumormarker CA 19-9, das auch GICA (Gastrointestinal Karzinom Antigen) genannt wird, handelt es sich um ein Carbohydrate-Antigen, ein Muzin und ein Glykolipid. Es ist ein Lewis-Antigen der A-Blutgruppen-Determinanten im MUC-1-Proteinkomplex, das vor allem von Schleimhäuten exprimiert wird. Die Bestimmung erfolgt meist mittels Antikörpertestungen und Immunoassays und ist nicht nur im Serum, sondern auch in Aszites oder in Pleuraflüssigkeit durchführbar (11).

CA 19-9 wird vor allem vor Therapieeinleitung und zur Verlaufskontrolle unter einer Therapie eingesetzt. Als Primär- oder Screening-Parameter eignet sich der CA 19-9-Wert nicht, da die Sensitivität und die Spezifität in bisherigen Studien zu gering waren, ebenso wie der positive prädiktive Wert. Eine starke Erhöhung oder Stagnierung der Serumkonzentration unter Therapie weist auf eine schlechte Prognose hin, wohingegen ein Abfall der Serumkonzentration unter Therapie auf ein Ansprechen hindeutet und eine bessere Prognose verspricht (11, 14, 18, 22).

Der Referenzwert der serologischen Konzentration bei einem gesunden Patienten sollte unter 37 U/ml liegen. Eine Erhöhung über 10.000 U/ml gibt erste Hinweise auf eine bereits eingetretene Metastasierung. Ein Wert oberhalb des Referenzwertes kann ebenso bei multiplen benignen Erkrankungen, wie z.B. bei einer chronischen Pankreatitis, einer cystischen Fibrose, in der Menstruation, während der Schwangerschaft, bei Leberzirrhose und bei Cholangitis auftreten. Auch bei anderen Malignomen kann es zu einem Anstieg des CA 19-9 kommen. Zu diesen Tumoren gehören vor allem hepatobiliäre Karzinome, Kolonkarzinome und Ovarialkarzinome. Die Bestimmung des CA 19-9 wird auch bei diesen Entitäten standardmäßig zur Verlaufskontrolle eingesetzt (11).

Ferner gibt es Patienten, die aufgrund der Blutgruppenderminanten nicht in der Lage sind, Lewis-Antigen zu produzieren. Dazu gehören ca. 3-7 % der Bevölkerung in Deutschland. Diese Personen zeigen somit zu keiner Zeit, auch nicht in fortgeschrittenen Tumorstadien, eine Erhöhung des CA 19-9 (11).

Seit 1970 gehört der CEA-Wert standardmäßig zur Prognoseabschätzung und Beurteilung des Therapieerfolges bei Patienten mit Pankreaskarzinomen. Im

Zeitablauf wurde dieser weitestgehend vom aussagekräftigeren CA 19-9-Wert abgelöst. CEA ist bei vielen Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes, aber auch beim Ovarialkarzinom, erhöht und wird hier ebenfalls zur Verlaufskontrolle verwendet (23). Dank seiner Bestimmung kann die Entartungswahrscheinlichkeit von zystischen Pankreasveränderungen (z.B. IPMN) abgeschätzt werden (24).

Vor geplanten Interventionen sollten stets beide Werte bestimmt werden (11, 24).

2.8 Therapie

Vor Einleitung der Therapie sollte jeder Patient in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt werden (21). Grundsätzlich sollten alle Patienten mit einem Pankreaskarzinom, sofern dies möglich ist, in Studien integriert werden (7, 6). So besteht die Möglichkeit, die Prognose der Patienten zu verbessern und weitere Therapieansätze zu erforschen, die zu einer Verbesserung der beschwerdefreien Überlebensrate führen (7).

Mit der R0-Resektion besteht die einzige Möglichkeit der Kuration. Eine Heilung durch systemische Therapien ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich (25). Sollte der Tumor nach erfolgtem Staging als potentiell resektabel eingeschätzt werden, sollte bei Fehlen von Kontraindikationen (hohes operatives Risiko, eingeschränkte Prognose, vorhandene Begleiterkrankungen) eine Entfernung diskutiert werden, denn nach Resektion kommt es zu einer signifikanten Verbesserung des Langzeitüberlebens (4). Laut der Leitlinie Onkologie liegt bei 15-20 % der Patienten ein metastasenfrier Zustand vor. Der Befund ist aufgrund der Ausdehnung jedoch nicht resektabel. Diesen Status nennt man Locally Advanced Pancreatic Cancer (LAPC). Bei ca. 50-55 % der Patienten lassen sich bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen nachweisen. Sowohl beim LAPC als auch bei einem fernmetastasierten Pankreaskarzinom liegt eine palliative Situation vor (3, 10, 12, 21). Durch einen zytotoxischen Palliativansatz kann in solchen Fällen eine Verlängerung des Überlebens erzielt werden (26).

2.8.1 Kurativ intendierte Verfahren

Eine Kuration, durch die operative R0-Resektion, ist lediglich bei 10-20 % der Patienten möglich (1, 5, 21). Vor allem im TNM Stadium 1-2 zeigt die Resektion eine signifikante Verbesserung des Langzeitüberlebens (4). Eine operative Intervention zur

Minimierung der Tumorlast weist statistisch gesehen keinen Überlebensvorteil auf (21).

Um einem Patienten die größte Chance auf ein Langzeitüberleben zu ermöglichen, sollte bei der kurativen Entfernung ein größtmöglicher Sicherheitsabstand zum Resektionsrand eingehalten werden. Aktuell wird über einen standardisierten Sicherheitsabstand diskutiert. Die R-Klassifikation ist derzeit mit einer hohen Schwankungsbreite uneinheitlich. R0 bedeutet, dass am Resektionsrand pathohistologisch keine Karzinomzellen nachweisbar sind. In manchen pathologischen Arbeiten lässt sich die falsche Anwendung der R-Klassifikation nachweisen (12). In einer Studie, die 111 Pankreasexzidate im Zeitraum von 2005 und 2006 analysierte, konnte festgestellt werden, dass bei Fehlen eines standardisierten Protokolls rund 76 % der Befunde R1 exzidiert wurden. Als R1 galten hier noch vorhandene Tumoranteile, die in einer Entfernung von weniger als 1mm vom Resektionsrand histopathologisch nachweisbar waren (27). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant steigt, je größer die Sicherheitsabstände nach Resektion sind (1).

Zu den Resektionskriterien zählen die chirurgisch-technischen Gegebenheiten eine R0-Resektion durchzuführen. Eine Operation sollte nicht durchgeführt werden, wenn der Tumor bereits größere arterielle Gefäße, z.B. den Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica superior, infiltriert bzw. zu mehr als der Hälfte der Zirkumferenz ummauert haben. In solchen Fällen steigen sowohl die perioperative Morbidität als auch die Mortalität an, wodurch keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegeben ist. Eine Infiltration von venösen Strukturen, insbesondere der Vena portae, stellt keine Kontraindikation dar (1, 5, 14, 18, 21, 25). Klinische Studien zeigen nach Rekonstruktion der Vena portae keine signifikante Erhöhung der postoperativen Mortalität (25). Eine Übersicht zu den Resektionskriterien ist in Abbildung 3 veranschaulicht. Unter anderem zählen hierzu venöse Infiltrationen mit Thrombosen oder Encasement, die eine Resektion und Rekonstruktion erlauben, Encasement der A. gastroduodenalis ohne Ausdehnung bis zum Truncus coeliacus, sowie eine bis maximalen 180° Ummauerung der A. mesenterica superior (1).

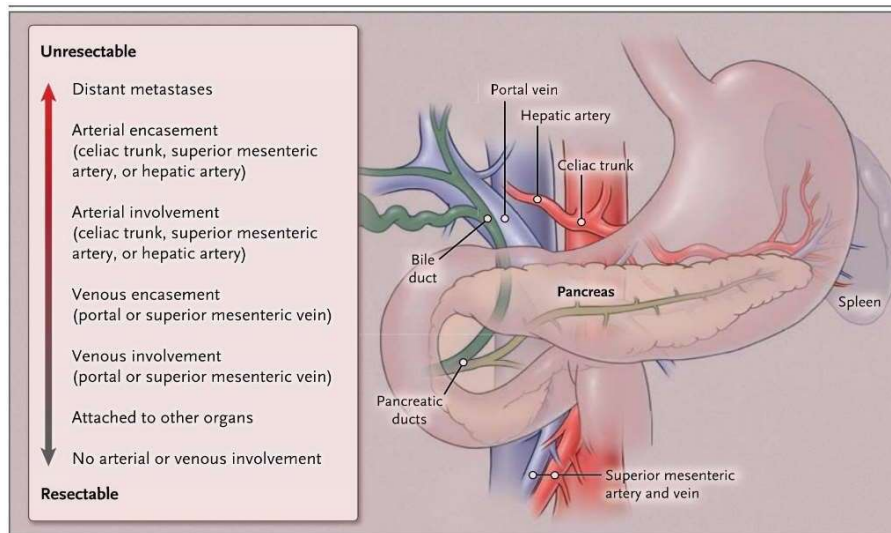


Abbildung 3: Resektionskriterien anhand anatomischer Gegebenheiten (18)

Aus vielen Studien ergibt sich, dass der Therapieerfolg in einem Zentrum mit hohen Fallzahlen erhöht ist. Die Mortalitätsrate in größeren Zentren erreicht Prozentsätze von unter 5 % (3, 4, 21, 25).

Um einen einheitlichen und validen N-Status zu erhalten, sollten mindestens 10 Lymphknoten entnommen werden (1, 4, 12). Erscheinen präoperativ peripankreatische Lymphnoten sonographisch metastasensuspекt, werden diese Lymphknotengebiete intraoperativ ausgeräumt (4). Eine erweiterte Radikalität der Lymphknotendisektion bringt in mehreren Studien keinen weiteren Benefit (1, 28). Als wichtige Leitstruktur der Lymphknotenentfernung gelten Gefäße (1, 25). Sollten bereits Nachbarstrukturen infiltriert sein, sollten diese Strukturen großzügig mit exzidiert werden (1, 21).

Selbst bei Patienten, die eine kurative operative Behandlung erhalten haben, zeigen sich unbefriedigende Langzeitüberlebensraten. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt lediglich 10-20 %. Das mediane Überleben liegt bei Pankreaskopfkarcinomen bei 20 Monaten (17-28 Monate nach erfolgreicher Operation) (4, 5, 14, 25). Bei R1/2 - Resektion sinkt diese Überlebenszeit auf 8-22 Monate (4). Nach Resektion von Pankreaskorpus-/Schwanzkarzinomen beträgt die mediane Überlebenszeit 10-16 Monate (4). In der Literatur wird trotz erfolgreicher operativer Resektion eine dokumentierte Heilung der Krankheit bei weniger als 2 % der Patienten angegeben (4).

Es kommt nach ca. zwei Jahren (meist innerhalb von 9-12 Monaten) zu einem Rezidiv (29). Rezidive äußern sich entweder als Tumorrezidiv im Bereich des Pankreas oder

in Form von bereits lymphogen oder hämatologisch etablierten Fernmetastasen (5). Ein lokoregionales Rezidiv zeigt sich meist durch ein Wiederaufflammen der Schmerzen, dies kommt durch eine Infiltration der nervalen Plexi, sowie durch Lymphknotenmetastasen zustande (4).

Es haben sich mehrere operative Verfahren je nach Lokalisation des Primarius bewährt. Diese werden im nachfolgenden Teil näher erläutert.

2.8.1.1 Pankreatoduodenektomie

Zu den Standardverfahren bei Vorliegen eines Pankreaskopfkarcinoms gehören zum einen die partielle Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple und zum anderen die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire. Beide operativen Verfahren zeigen sich im Hinblick des Langzeitüberlebens und der zu erwartenden operativen Komplikationen vergleichbar (1, 5). In mehreren Studien wurden beide Verfahren verglichen und wiesen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Mortalität oder Morbidität auf (21, 25).

Unter der klassischen Whipple-Operation versteht man eine komplette Entfernung des Pankreaskopfes. Ebenso wird das Duodenum mit der Gallenblase und dem distal verbundenen Teil des Ductus choledochus entfernt (vgl. Abb. 4). Auch der pankreasnahe Anteil des Magens mit angefügtem Omentum majus wird entnommen. Um eine weitere Nahrungspassage zu gewährleisten, erfolgt eine Pankreatikojejunostomie oder eine eher seltenere Pankreatogastrostomie. Dies wird kombiniert mit einer biliodigestiven und gastrojejunalen Anastomose (21, 25). Dieses Verfahren sollte man insbesondere dann wählen, wenn eine Infiltration des Bulbus Duodenum vorliegt. Zur Lymphknotenentnahme gelten Gefäße als Leitstruktur. Begonnen wird entlang des Ligamentum hepatoduodenale sowie entlang der A. hepatica communis und der Pfortader. Darüber hinaus sollten auch die Lymphknoten der Vena mesenterica superior entnommen werden (1).

Bei der pyloruserhaltenden Resektion nach Traverso und Longmire (Abb. 5) steht der Erhalt des Magens, inklusive Pylorus, sowie die ersten Zentimeter des Duodenums im Vordergrund. Hierdurch vermutet man eine Verbesserung der gastrointestinalen Funktion und eine Minimierung der Nachteile, die eine Gastroenterostomie mit sich bringt (25). Eine Rekonstruktion der Passagemöglichkeit erfolgt bei diesem Verfahren

mittels Pankreatikojejunostomie, Duodenojejunostomie und einer biliodigestiven Anastomose.

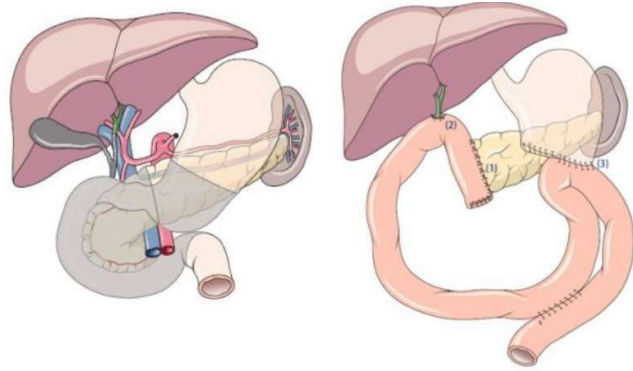


Abbildung 4: Partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple

Quelle: <https://www.kantonsspitalbaden.ch/Schwerpunkte/Viszeralonkologisches-Zentrum/Pankreaszentrum/Therapie-Pankreaszentrum/index.html>, letzter Zugriff 09.03.2021

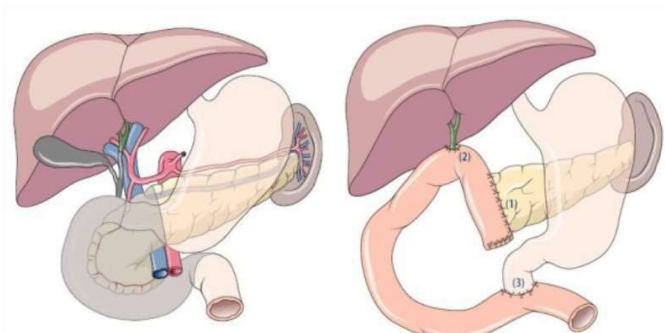


Abbildung 5: Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire

Quelle: <https://www.kantonsspitalbaden.ch/Schwerpunkte/Viszeralonkologisches-Zentrum/Pankreaszentrum/Therapie-Pankreaszentrum/index.html>, letzter Zugriff 09.03.2021

2.8.1.2 Pankreaslinksresektion

Karzinome, die sich im Bereich des Corpus oder des Schwanzes links lateral der V. portae befinden, werden durch eine klassische Pankreaslinksresektion (Abb. 6) mit begleitender Splenektomie operativ behandelt. Sollte der Tumor weiter rechtslateral liegen, wird eine erweiterte Pankreaslinksresektion durchgeführt. Es kann sogar bei großflächigem Befall (insbesondere bei Corpus-Karzinomen) eine subtotale Linksresektion notwendig sein (1). Hierbei werden bis zu 95 % des Pankreasgewebes entfernt (21). Nach erfolgreicher Operation wird der Pankreasstumpf entweder blind verschlossen oder es wird eine Pankreatikojejunostomie durchgeführt. Insgesamt ist die 5-Jahres-Überlebensrate nach Linksresektion signifikant schlechter als nach einer Pankreaskopfresektion (5-Jahres-Überlebensrate 15 vs. 17 %) (25). Gründe hierfür könnten die gute Ausbreitungsmöglichkeit im Retroperitonealraum, das längerfristige symptomfreie oder -arme Wachstum ohne Entwicklung eines Ikterus und die besonders frühzeitige Infiltration von Milzvene und Pfortader sein (4).

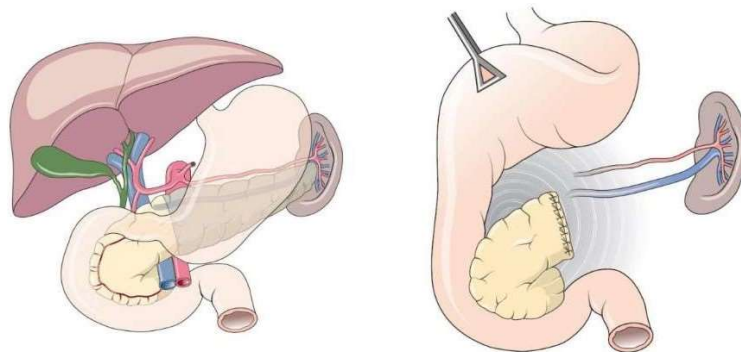


Abbildung 6: Pankreaslinksresektion

Quelle: <https://www.kantonsspitalbaden.ch/Schwerpunkte/Viszeralonkologisches-Zentrum/Pankreaszentrum/Therapie-Pankreaszentrum/index.html>, letzter Zugriff 11.05.2020

2.8.1.3 Totale Duodenopankreatektomie

Sollte sich der Tumor bereits im gesamten Pankreas ausgebreitet haben, den Corpus ausgedehnt betreffend, oder intraoperativ keine suffiziente Pankreasanastomose erzeugt werden können, kommt die totale Pankreatektomie zum Einsatz. Diese verbindet die klassische Whipple-Operation mit einer Pankreaslinksresektion samt Splenektomie. Das gesamte Pankreas wird somit entfernt. Alle Lymphknoten entlang der A. gastrica sinistra, der A. splenica und der Lymphknoten im Bereich des Truncus coeliacus werden extrahiert. Zur Ermöglichung einer postoperativen Nahrungspassage wird eine End-zu-Seit-Hepatikojejunostomie und eine

Gastroenterostomie durchgeführt. Dieses operative Verfahren beinhaltet viele postoperative Risiken, wie z.B. einen schwer einstellbaren pankreopriven Diabetes mellitus mit potenziell letalen Folgen. Demnach wird dieses Verfahren, trotz der Radikalität, nicht als Mittel der ersten Wahl gewählt (25).

2.8.2 Neoadjuvante Therapie

Bislang konnte kein Erfolg hinsichtlich einer neoadjuvanten Therapie nachgewiesen werden, so dass diese Therapie keine routinemäßige Anwendung außerhalb von Studien findet (1, 3–5).

2.8.3 Adjuvante Therapie

Um das Langzeitüberleben nach erfolgter R0-Resektion nochmals zu verbessern und das Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen zu minimieren, wird eine adjuvante zytotoxische Therapie im Anschluss an eine erfolgreiche Operation empfohlen (1, 3).

Mehrere randomisierte Phase-III-Studien konnten einen signifikanten Vorteil, bezogen auf das Gesamtüberleben, von der Anwendung einer adjuvanten Therapie gegenüber einer alleinigen chirurgischen Intervention bestätigen (4, 7, 30). Die mediane Überlebenszeit betrug 24 Monate, die 5-Jahres Überlebenszeit lag damit bei 20 % gegenüber 10 % bei Patienten mit solitärer Operation (1, 4).

Für eine adjuvante Therapie gibt es keine Altersbegrenzung, jedoch untersagen folgende Kriterien eine Therapieeinleitung: ECOG >2, eine unkontrollierte Infektion, eine Leberzirrhose mit einem Child-Stadium >2, schwere Herzerkrankungen wie eine KHK oder ein NYHA-Stadium >III, eine präterminale oder terminale Niereninsuffizienz, Knochenmarksinsuffizienz, Incompliance und speziell für die zytotoxische Therapie mit Gemcitabine eine Diffusionskapazitätseinschränkung (1, 3).

Der Beginn sollte so früh wie möglich gewählt werden, was meist 4-8 Wochen (optimal 6 Wochen) nach erfolgter Operation entspricht. Die Therapiedauer sollte insgesamt 6 Monate andauern (1, 3, 30).

Gemcitabine gehört bereits seit der Studie von Burries et al. zum Standard der zytotoxischen Therapie eines Pankreaskarzinoms. Mit einer Gemcitabine Monotherapie als adjuvanten Therapieansatz konnte das krankheitsfreie Überleben von 6,9 Monaten auf 13,4 Monaten angehoben werden (31).

Vergleichbare Daten erhielten auch Studien, in denen 5-Fluorouracil/Folinsäure eingesetzt wurde (3, 21, 32).

Vergleicht man beide Substanzen, erkennt man eine sich ähnelnde Wirksamkeit. Beide Substanzen erzielten zudem eine signifikante Verbesserung der Prognose (1, 32). Einen Unterschied erkennt man jedoch im Hinblick auf die zu erwartende Toxizität. Hier weist Gemcitabine eindeutig geringere Nebenwirkungen auf als 5-FU/Folinsäure (32). Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen: Stomatitis, Diarrhöen und Thrombopenien (1).

Ein hoffnungsvoller und neuer Therapieansatz wurde erstmals 2018 mit einem Abstract auf der ASCO vorgestellt. Hier wurde über eine Studie mit einem modifizierten FOLFIRINOX-Schema berichtet. Die Modifikation besteht durch eine Reduktion von Irinotecan und fehlender 5-FU-Bolusgabe, so dass die Durchführung insgesamt bei gleicher Wirkung besser verträglich ist und ambulant verabreicht werden kann. Kurzgefasst sollten Patienten mit einem ECOG von 0-1 das modifizierte FOLFIRINOX-Schema erhalten, was laut ASCO-Abstract zu einer Steigerung des krankheitsfreien Überlebens von 8,8 Monaten auf 21,6 Monate führt (3, 21, 33). Das 3 Jahres krankheitsfreie Überleben stieg von 17 % auf 27 %. (HR 0,74). Der Median des Gesamtüberlebens stieg von 25 Monaten auf 54,4 Monate an (7, 33–35). Im Median werden bei diesem Protokoll 12 Zyklen verabreicht (7).

Als weiterer Ansatzpunkt wurde in der Phase-III-Studie ESPAC-4 die Kombination von Gemcitabine und Capecitabine getestet. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der Anwendung der Kombination gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabine. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist von 16,3 % auf 28,8 % angestiegen. Das mediane Überleben konnte auf 25,5 Monate von zuvor 16,3 Monaten bei Monotherapie gesteigert werden (32, 33).

Basierend auf diesen Erkenntnissen sollte nach aktuellem Stand als neuer Therapiestandard bei jüngeren Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, die eine Resektion des Pankreaskarzinoms erhalten haben, das modifizierte FOLFIRINOX-Schema anstelle der bisher verwendeten Gemcitabine-Monotherapie angewendet werden. Man konnte einen deutlichen statistisch signifikanten Vorteil in Studien erkennen (7, 33–35).

Für eine postoperativ durchgeführte adjuvante Radiochemotherapie außerhalb von Studien besteht kein eindeutiger Vorteil, weshalb diese nicht standardmäßig

durchgeführt wird (1, 5). In einer Studie, die 2004 im „The New England Journal of Medicine“ publiziert wurde, wurde sogar einen negativen Effekt einer postoperativen Radiochemotherapie beobachtet (36).

2.8.4. Palliative Chemotherapie

Trotz erheblichen Fortschritten in der Medizin und Forschung sowie der Etablierung zahlreicher neuer tumorspezifischer Therapieansätze hat das Pankreaskarzinom eine unverändert schlechte Prognose (5). Nach wie vor steht mit der klassischen zytostatischen Chemotherapie die einzige Behandlungsmethode zur Verfügung. Durch ihren Einsatz erhält man eine leichte, jedoch nicht befriedigende, Verlängerung der Überlebenszeit. Eine Kuration kann durch eine rein medikamentöse Maßnahme zum aktuellen Zeitpunkt nicht erreicht werden (7). Mit der zytotoxischen Therapie sollte direkt im Anschluss an die Diagnosesicherung begonnen werden (1). Es kommen unterschiedliche Therapieschemata zum Einsatz. Diese werden so lange angewendet, wie der Patient der Therapie zustimmt, bis es zu einem Abbruch aufgrund eintretender, nicht tolerierbarer Nebenwirkungen kommt oder unter der Therapie ein Progress nachweisbar ist (3).

Das mediane Überleben liegt bei einem primär metastasierten Pankreaskarzinom im Durchschnitt, trotz intensiver zytotoxischer Therapie, bei ca. 5 - 8 Monate (37).

Ein wichtiger Punkt zur Einleitung der palliativen Chemotherapie ist, neben einer verlängerten Überlebenszeit, eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Sinne einer Schmerzreduktion und Besserung des Allgemeinzustandes bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben (1, 3, 5, 38).

Sehr lange galt eine Mono-Chemotherapie mit Gemcitabine als Goldstandard in einer palliativen Situation. In vielen Phase-III-Studien konnte man allerdings belegen, dass die Durchführung einer Kombinationstherapie einen signifikanten Überlebensvorteil bietet (38). Gemäß der Leitlinie sollte, sofern es der Allgemeinzustand zulässt, mit einer Kombinations-Therapie oder mit dem FOLFIRINOX-Protokoll begonnen werden (1).

Sollte der Patient einen stark reduzierten Allgemeinzustand aufweisen, so dass eine Chemotherapie aufgrund der zusätzlichen Belastung nicht durchführbar ist, oder der Patient eine zytotoxische Therapie ablehnt, besteht im Rahmen des Best Supportiv

Care (BSC) die Möglichkeit, den Patienten mit einer symptomlindernden Therapie zu begleiten.

Eine Übersicht der zugelassenen Chemotherapeutika folgt im nächsten Abschnitt.

2.8.4.1 Gemcitabine mono

Bereits vor 30 Jahren, seit der Studie von Burris et al., hat sich Gemcitabine als palliative Therapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom etabliert und wird seitdem erfolgreich eingesetzt (1, 7). Durch Einsatz dieser Therapie konnte die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (1-JÜR) auf ca. 18 %-20 % leicht angehoben werden (1, 7, 26, 39) Auch eine Verlängerung des medianen Überlebens auf 6-7 Monaten ist erkennbar (3, 7, 38). Die Remissionsrate liegt bei ca. 5-15 % und das mittlere progressionsfreie Überleben bei ca. 3-4 Monaten (3).

Der Benefit der Therapie spiegelt sich vor allem durch eine nachgewiesene Symptomlinderung wider (7). In einer klinischen Studie wurden 106 Personen mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom auf eine Symptomlastverringerung unter der Therapie mit Gemcitabine untersucht. Eine signifikante Symptomverbesserung, z.B. durch Abnahme der Schmerzsymptomatik, konnte bei 23,8 % der Patienten nachgewiesen werden (7).

Das Nukleosid-Analogon Gemcitabine wird einmal wöchentlich in einer Dosis von 1000 mg/m² über 30 Minuten intravenös verabreicht. In vivo wird es anstelle des Cytidin in die Tumor-DNA integriert und induziert somit die Apoptose (1).

Bei ca. 5 % der Patienten treten schwerere Nebenwirkungen nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3/4 auf, zu diesen gehören: Neutropenien, Thrombozytopenien, Fatigue, Anämien und Übelkeit mit Erbrechen. Zusätzlich kann es zu einer Erhöhung der Transaminasen und des Bilirubins kommen (3).

In vielen Phase-III-Studien konnte, trotz der Etablierung von einer Monotherapie mit Gemcitabine, belegt werden, dass die Durchführung einer Kombinationstherapie einen weiteren Überlebensvorteil bietet (3, 7, 38, 40). Eine Monotherapie findet vor allem als Erstlinientherapie bei Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand Verwendung (7).

2.8.4.2 Kombination von Gemcitabine mit Erlotinib

2007 wurde erstmals eine Publikation über die Kombination von Gemcitabine mit Erlotinib veröffentlicht (7). Bei Erlotinib handelt es sich um einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, der als Erstlinientherapie in Kombination mit Gemcitabine bei Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand und einem metastasiertem Pankreaskarzinom zugelassen ist (3). Erlotinib kann oral eingenommen werden. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 100 mg einmal täglich (41). Klinische Phase-III-Studien belegen, dass durch den Einsatz dieser Kombination eine signifikante Besserung des medianen Gesamtüberlebens um 0,3 Monate ($p=0,038$) erreicht werden kann (7, 41). Eine weitere Besserung der Symptomatik gegenüber einer Gemcitabine-Monotherapie konnte in Studien nicht nachgewiesen werden (42). Diverse Studien belegen ein 1-Jahres-Überleben von 24% gegenüber 19 % bei Anwendung einer Gemcitabine-Monotherapie. Allerdings konnte dieser Vorteil lediglich bei Patienten erkannt werden, die bereits eine Metastasierung aufwiesen. Patienten, die einen lokal fortgeschrittenen Befund ohne eine Fernmetastasierung hatten, zeigten keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Gemcitabine-Monotherapie (1, 3, 41).

Eine Besonderheit des Erlotinibs besteht in der Entstehung eines Rashs. Hierbei handelt es sich um ein generalisiertes Exanthem mit papulopustulösen, akneiformen Effloreszenzen (3, 7). Diese Nebenwirkung tritt normalerweise bei 50-70 % der Patienten auf (1). In einer Studie mit 282 Patienten konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rashs im Hinblick auf die Überlebenszeit erkannt werden. Das mediane Überleben wurde auf 10,5 Monate verlängert, sofern die Patienten einen Rash Grad > 2 entwickelten. Patienten, die keinerlei kutane Symptome unter der Therapie mit Erlotinib entwickelten, hatten ein medianes Überleben von 5,3-6,2 Monaten (7, 42). 102 Probanden hatten einen Rash ersten Grades, hier sah man ein medianes Überleben von 5,8 Monaten (42).

In einer weiteren Studie erfolgte ein erneuter Vergleich. Patienten, bei denen es innerhalb von vier Wochen nicht zur Ausbildung eines Rashs kam, erhielten einen Therapiewechsel. Die Gruppe mit fehlender Rash-Entwicklung wurde nach dem FOLFIRINOX-Protokoll weiterbehandelt. Bei den restlichen Patienten mit Rash erfolgte eine Therapiefortsetzung. Beide Gruppen wiesen ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben von 10 Monaten auf (7).

Aufgrund der aktuellen Studienlage sollte leitliniengemäß die Therapie mit Erlotinib bei ausbleibender Entwicklung eines Rashs nach 8 Wochen beendet werden (3, 7). Bei einem Ausbleiben der Hautreaktion ergibt sich kein zusätzlicher Vorteil, der die Fortsetzung der Erlotinib-Einnahme rechtfertigen würde.

Unerwünschte, Nebenwirkungen CTCAE-Grad 3 und größer waren Diarrhoen. Diese traten bei ca. 6 % der Patienten auf (3).

Hervorzuheben ist eine häufige Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-Typ1 (HER1/EGFR) in Geweben des Pankreaskarzinoms. Dieses Vorliegen geht üblicherweise mit einer schlechteren Prognose einher. Studien konnten jedoch bei Patienten mit dieser Mutation gute Erfolge sowie eine signifikante Überlebensverlängerung nachweisen, wenn diese mit Erlotinib behandelt wurden. Erlotinib greift mit seiner Tyrosinkinaseaktivität innerhalb der Zellen genau in diesen Mechanismus ein und blockiert die Signalübertragung des Wachstumsfaktorrezeptors HER1 und führt zu einer EGF-Rezeptor-Herunterregulation. So wird das Zellwachstum supprimiert und die Apoptoseeinleitung der entarteten Zelle gefördert (42).

Neue Phase-II-Studien ergänzten der Kombination von Erlotinib und Gemcitabine den humanisierten monoklonalen Antikörper Bevacizumab. Bei der Auswertung zeigte sich ein Anstieg der unerwünschten Ereignisse, aber kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben. Es konnte jedoch eine signifikante Erhöhung der progressionsfreien Zeit detektiert werden, so dass hier weitere Studien folgen (41).

2.8.4.3 Kombination von Gemcitabine mit nab-Paclitaxel

Durch die Zulassung von Gemcitabine in Kombination mit nab-Paclitaxel im Jahr 2013 wurde ein weiteres Medikament für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom etabliert (7). Leitliniengerecht sollte dieses Medikament bei Patienten mit einem guten ECOG-Performance-Status der Monotherapie bevorzugt werden (7).

In der MPACT-Studie, die im Jahr 2013 veröffentlicht wurde und die Kombinationstherapie mit Gemcitabine und nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie analysiert, konnte ein signifikanter Vorteil gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabine nachgewiesen werden. Das Gesamtüberleben wurde von 6,7 Monaten bei Anwendung der Monotherapie auf 8,5 Monate verlängert ($p < 0,001$) (1, 3, 7, 43).

Das tumorspezifische Ansprechen, die Remissionsrate, wurde mit 23 % gegenüber 7 % bei alleiniger Anwendung von Gemcitabine angegeben (3, 43). Das 1-Jahres-Überleben stieg von 22 % auf 35 % (3, 43, 44). Das mediane progressionsfreie Überleben erhöhte sich von 3,7 Monaten bei Monotherapie auf 5,5 Monate, bei Durchführung der Kombinationstherapie (3).

Durch die Bindung des nab-Paclitaxels an Albumin erzielt man eine bessere Bioverfügbarkeit und eine selektivere Wirkweise. Die empfohlene zu applizierende Dosis beträgt 125 mg/m² (44).

Auch bei dieser Therapiemodalität gilt es, eine Besonderheit hervorzuheben. Es wird vermutet, dass das Pankreaskarzinom als besonderen Resistenzmechanismus eine tumoreigene peritumorale Stromareaktion mit einer ausgeprägten Hypovaskularisation besitzt. Dies ist ein Grund für das schlechte medikamentöse Therapieansprechen. Bei Einsatz von nab-Paclitaxel zeigt sich ein Rückgang dieser für das Pankreaskarzinom typischen Stromareaktion (7, 45).

Zu den Nebenwirkungen unter dieser Therapie CTCAE-Grad 3/4 zählen Neutropenie, Fatigue und meist reversible Neuropathien. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Thrombozytopenie, Anämie und Diarrhoen (3, 9).

Eine weitere Studie analysierte die Anwendbarkeit von nab-Paclitaxel in einer reduzierten Dosis in Kombination mit Gemcitabine bei Patienten unter Gemcitabine-Monotherapie mit einem reduzierten Allgemeinzustand. Nach Dosisreduktion konnte ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden (7).

2.8.4.4 FOLFIRINOX-Protokoll

Im Jahr 2011 wurde erstmals das FOLFIRINOX-Regime durch die Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG Studie publiziert (7).

Mit dem neuen Therapieansatz nach dem FOLFIRINOX-Protokoll hat sich eine der effektivsten Therapien zum Einsatz gegen Malignome des Pankreas etabliert. Erstmals konnte durch diesen Therapieansatz eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und auch eine Steigerung der Remissionsrate erkannt werden (3, 33, 46, 47). Im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabine hat dieses Protokoll eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4,3 Monate erzielt (11,1 Monate gegenüber 6,8 Monaten ($p < 0,001$)). Zudem hat man ein besseres

Tumoransprechen um ca. 22,2 % (31,5 % gegenüber 9,4 % ($p < 0,001$)) beobachten können (1, 7, 47, 48). Das progressionsfreie Überleben konnte von 3,3 Monaten bei Gemcitabine-Monotherapie auf 6,4 Monate im FOLFIRINOX-Protokoll gesteigert werden (1, 47). Ferner konnte eine Verbesserung der Lebensqualität durch dieses Therapie-Regime erreicht werden (7, 46).

Bei Anwendung des FOLFIRINOX-Protokolls handelt es sich um eine Kombination von 5-FU, Folsäure und Irinotecan, additiv wird als Platinderivat Oxaliplatin verabreicht (3). Das Protokoll sieht folgende Dosis vor: Oxaliplatin, 85 mg/m², Irinotecan, 180 mg/m², Leucovorin, 400 mg/m²; Fluorouracil 400 mg/m². Dies wird einmalig intravenös verabreicht, gefolgt von einer 2400 mg/m² als 46-stündige kontinuierliche Infusion. Dieses Schema wird alle 2 Wochen wiederholt (3).

Durch Anwendung dieser Therapie, mit einem klinisch deutlich relevanten Nutzen, steigt die Rate der Toxizität (3). Oft hat dies eine Dosisanpassung oder gar einen Abbruch der Chemotherapie zur Folge (1). Zunächst wurde dieses Konzept aufgrund der Nebenwirkungen auf Patienten unter 75 Jahren beschränkt, die einen guten Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status < 2) besaßen und serologisch einen Bilirubinwert unter 1,5 mg/dl nachwiesen (7).

Die Nebenwirkungen größer CTCAE-Grad > 3 sind: Neutropenie, Diarrhoen, sensorische Neuropathie, Übelkeit, Anämie, Thromboembolien, unspezifische Transaminasenerhöhungen und Fatigue (1, 3, 7).

Von besonderem Interesse dieses Regimes ist der Nachweis einer BRCA-Gen-Mutation. Diese betrifft vor allem junge Patienten und zeigt sich in ca. 4 % der Fälle. Falls eine solche Mutation nachweisbar ist, sollte als Erstlinientherapie auf eine platinhaltige Chemotherapie, z.B. auf das FOLFIRINOX-Protokoll, zurückgegriffen werden. Platinderivate scheinen bei vorhandener BRCA-Gen-Mutation eine besondere Effektivität zu besitzen (7).

Sofern es bei Patienten mit BRCA-Gen-Mutation unter der platinhaltigen Chemotherapie zu keiner Progression der Erkrankung kommt, kann eine Anschlussbehandlung mit dem ADP-ribose Polymerase Inhibitor Olaparib durchgeführt werden. Durch diese Therapie zeigt sich ein signifikant verlängertes progressionsfreie Überleben (49).

Leitliniengerecht sollten Patienten, die einen guten Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status <2) bei Diagnosestellung aufweisen, als Erstlinientherapie das FOLFIRINOX-Protokoll erhalten. Es bietet die höchste Effektivität im Vergleich zu anderen Therapieregimen (1, 33).

2.8.5 Zweitlinientherapien

Sofern es zu einem Progress unter einer der oben aufgeführten Erstlinientherapien kommt, besteht die Indikation, eine Zweitlinientherapie einzuleiten (3, 50). Bei zunehmender Toxizität, die eine Beendigung der Therapie erfordert, wird ebenfalls eine Umstellung auf ein anderes Therapieregime empfohlen. Dies wird im Durchschnitt bei etwa der Hälfte der Patienten notwendig (7). Für den Einsatz einer Zweitlinientherapie sprechen ein zufriedenstellender Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status < 2) und der Patientenwunsch (3).

Vor allem durch den Einsatz von 5-FU können im Rahmen einer Folgetherapie Erfolge erzielt werden. Seit mehreren Jahrzehnten hat sich die Therapie mit 5-FU in der Behandlung von Pankreaskarzinomen bewährt. Das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil ist stark dosisabhängig (3). Durch die Kombination mit Folinsäure kommt es zu einer potenzierten Wirkung, so dass die 5-FU-Dosis reduziert werden kann. Diese Substanzen sollten allerdings nicht als Erstlinientherapie außerhalb des FOLFIRINOX-Protokolls eingesetzt werden, da das Outcome schlechter, als bei der Anwendung von einer Gemcitabine-Monotherapie, ist (1). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Diarrhoe, Stomatitis, Neutropenie, Übelkeit und ein Hand-Fuß-Syndrom (3).

Etabliert hat sich insbesondere das OFF-Regime. Hier wird Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/Folinsäure eingesetzt. Gegenüber dem BSC-Ansatz konnte eine mediane Verlängerung des Überlebens um 2,5 Monate in Studien belegt werden (4,8 Monate gegenüber 2,3 Monaten) ($p=0,008$) (7). Bei der CONKO-003-Studie wurde nochmals ein Vergleich zwischen OFF und 5-FU/Folinsäure angefertigt. Es zeigte sich eine signifikante Besserung des Gesamtüberlebens für das OFF-Regime mit 5,9 Monaten gegenüber 2,3-3,3 Monaten in der BSC-Gruppe (3, 7, 50).

Folinsäure wird in einer Dosierung von 200 mg/m², 5-FU in einer Dosierung von 2 g/m² und Oxaliplatin in einer Dosis von 85 mg/m² intravenös verabreicht. Die Therapie zeigt eine gute Verträglichkeit. Die Dauer eines Zyklus beträgt drei Wochen (50).

Neben dem OFF-Schema wurde in der NAPOLI-Studie bei Therapieversagen mit Gemcitabine eine Kombination aus nanoliposomalem Irinotecan mit 5-FU/Folinsäure erfolgreich erprobt. Auch hier ließ sich eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um insgesamt 2,1 Monate belegen. Diese Verbesserung spiegelte sich in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens von 4,2 Monaten in der BSC-Gruppe auf 6,1 Monate in der NAPOLI-Studiengruppe wider ($p=0,012$) (7).

Studien zur Zweitlinientherapie beziehen nur Patienten mit vorheriger Gemcitabine-Monotherapie ein. Patienten, die durch eine andere etablierte Erstlinientherapie einen Progress erlitten, wurden bisher nicht in randomisierten Studien verglichen. Vor allem bei diesen Patienten steht eine individuelle Therapieentscheidung der Folgetherapie im Vordergrund (7).

Zu den günstigen Faktoren, die sich auf die Prognose und den Therapieerfolg einer Zweitlinientherapie auswirken, gehören ein nur diskret erhöhtes CA 19-9, ein guter ECOG-Performance-Status und eine Erstlinientherapie, die über vier Monate angewendet werden konnte (7).

2.8.6 Best Supportive Care

Bei einigen Patienten, die bereits bei Erstdiagnosestellung einen schlechten Allgemeinzustand aufweisen, ist die Einleitung einer Chemotherapie mit den dadurch entstehenden potenziellen Nebenwirkungen nicht möglich. Darüber hinaus stehen einige Patienten einer zytotoxischen Therapie äußerst ablehnend gegenüber. In solchen Fällen profitieren Patienten von einem rein symptombegleitenden BSC-Konzept (3, 5).

Da es sich mit der Diagnosestellung des Pankreaskarzinoms um eine äußerst infauste Prognose handelt, sollte mit dem Patienten frühzeitig eine palliative Begleitung besprochen werden.

Symptomorientierte BSC bezieht sich vor allem auf die Behandlung von tumorassozierten Symptomen, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Im Vordergrund der Symptome steht bei der Mehrzahl der Erkrankten der Schmerz, meist neurogenen Ursprungs. Das Pankreaskarzinom infiltriert früh nervale Plexi entlang der Gefäße (16). Im fortgeschrittenen Stadium werden diese Schmerzen als unerträglich beschrieben. Hier sollte frühestmöglich ein Schmerzkonzept nach dem

WHO-Stufenschema eingeleitet werden. Sollten die Schmerzen vom Primarius ausgehen, besteht die Möglichkeit einer Bestrahlung in dem betroffenen Gebiet. Auch eine interventionelle Blockade des Plexus coeliacus kann mit guter Symptomlinderung von großem Nutzen sein (3, 5).

Überdies kommt es zu einem starken Appetitverlust. Die Nahrungsaufnahme, ebenso wie die Passage, wird im Verlauf deutlich erschwert. Sofern es der Patient wünscht, kann eine parenterale Ernährung angeboten werden. Bei Beschwerden, die durch eine Infiltration des Primarius mit Stenosierung im Magenbereich entstehen, können operative Maßnahmen wie z.B. eine Gastroenterostomie, die durch eine Umgehung der Stenose eine Nahrungspassage ermöglicht, Linderung bringen. Statistisch wurde nachgewiesen, dass eine Unterernährung zu einer Verkürzung der Überlebenszeit führt (3, 5). Die Folgen des Gewichtsverlustes sind für 10-20 % aller Todesfälle durch Neoplasien verantwortlich (5).

Aufgrund einer Tumorausdehnung im Bereich der Gallengänge kommt es bei vielen Patienten im Krankheitsverlauf zur biliären Veränderung mit der Entwicklung einer Cholestase sowie eines Verschlussikterus. Symptomatisch wird dies durch eine ausgeprägte Übelkeit mit Völlegefühl, Malnutrition, einen als unerträglich beschriebenen Juckreiz sowie einer Gelbfärbung der Skleren und der Haut. Als Komplikation kann es zu einem akuten Leberversagen kommen. Supportive Maßnahmen können hier operative Verfahren sein, z.B. durch Umleitung der Galle mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose. Sollte keine operative Intervention erwünscht oder möglich sein, kann durch Einbringen von Stents in das Gallengangsystem ein Wiederabfluss gewährleistet werden. Zur Symptoptimierung einer Aszites, die durch eine Peritonealkarzinose entsteht, sollte diese, sobald sie symptomatisch wird, regelmäßig punktiert werden (3).

Allen Tumorpatienten und deren Angehörigen sollte eine psychoonkologische Mitbetreuung angeboten werden.

2.8.7 Palliative strahlenmedizinische Interventionen

Eine Strahlentherapie sollte im palliativen Setting ausschließlich zur Symptomkontrolle und zur Verhinderung von Komplikationen erfolgen (1).

3 Materialien und Methoden

3.1 Allgemeines

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung der klinischen Verläufe und der eingesetzten Therapien bei Patienten mit gesichertem Pankreaskarzinom. Die Patienten waren im Zeitraum von 2005 bis 2015 in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie sowie in der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Mainz in ihrem Verlauf vorstellig. Ein Teil der Behandlungen wurde außerhalb der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Daten wurden durch ein umfassendes Follow-Up mit Hilfe der niedergelassenen Onkologen und der Hausärzte zusammengeführt. Die statistische Auswertung erfolgte aufgrund der retrospektiven Datenlage rein deskriptiv.

Die Dateneingabe und Datenanalyse erfolgte in einem speziell für diese Zwecke entwickelten klinischen Register („WS Register“). Durch eine Einführung vor Beginn der Datenerfassung in das Krankenhausinformationssystem SAP, dem klinischen Register und der Patientenakten durch die internistische Abteilung, wurde eine hohe Datenqualität gewährleistet. Offene oder unklare Fragestellungen wurden in regelmäßigen Treffen der Zuständigen diskutiert und geklärt.

3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt umfasste das Kollektiv 552 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2015 aufgrund eines Pankreaskarzinoms an der Unimedizin Mainz vorstellig wurden.

Für die Promotion identifiziert wurden die Patienten mit Hilfe der dokumentierten Diagnose im Krankenhausinformationssystem SAP und aus den Krankenakten der onkologischen Ambulanz der I. medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Daraufhin wurde dieses initial identifizierte Patientenkollektiv mit den klinischen Angaben, dem histopathologischen und radiologischen Befund, verglichen. Um die gesamten Krankheitsverläufe rekonstruieren und vollständige Datensätze generieren zu können, wurden ergänzend Hausärzte, behandelnde Onkologen, Patienten und Einwohner-Meldebehörden hinzugezogen.

In die Analyse einbezogen wurden Patienten mit histopathologisch gesichertem Pankreaskarzinom. Zusätzlich wurden einige Patienten eingeschlossen, bei denen keine Biopsie erfolgen konnte und bei denen die Diagnose anhand der Klinik und/oder mittels bildgebenden Verfahren gestellt wurde.

Insgesamt kamen für das Kollektiv 874 Patienten in Frage, 322 Patienten wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Ausschlaggebend war hierfür das Fehlen von relevanten Informationen oder eine fehlerhafte Diagnosesicherung. Die tatsächliche Auswertung bezieht sich somit auf insgesamt 552 Patienten. Der Schwerpunkt dieser Arbeit konzentriert sich auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Alter > 18 Jahre
- Gesichertes Pankreaskarzinom (histologisch/zytologisch/klinisch)
- Vorstellung in der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Karzinome anderer Tumorentitäten, insbesondere der Gallengänge oder Klatskin-Tumore
- Andere benigne Veränderungen des Pankreas
- Metastasen des Pankreas aufgrund einer anderen Tumorentität

3.3 Beschreibung der Datenerfassung

Die Datenerhebung erfolgte mittels eines spezialisierten Programms („WS Register“). Dort ließen sich neben klinischem Inhalt auch administrative Endpunkte, wie z.B. Beobachtungszeiträume, festhalten.

Informationen für die Datenerfassung wurden aus dem Krankenhausinformationssystem SAP, den Patientenakten, der Labor-Software Lauris Client- Medizinisches Leistungsanforderungs- und Reportsystem Version 8.08.15, sowie durch ein Follow-Up generiert. Zur Komplettierung der Sterbedaten wurden Einwohnermeldeämter hinzugezogen.

Die erhobenen Patientendaten wurden in pseudonymisierter Form dokumentiert.

3.4 Datenbankprogramm „WS Register“

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Ziel eine weitestgehend vollständige Patientenkohorte zu generieren. Die Erfassung erfolgte in dem seit 2005 von dem Betreuer dieser Dissertation, entwickeltem klinischen Register. Seit dieser Zeit kam es zu einer kontinuierlichen Weiterentwicklung und Verbesserung der Datenbank. Über eine graphische Benutzeroberfläche („WS Register“) können definierte klinische Daten strukturiert und kategorisiert erfasst werden, um eine einheitliche, übersichtliche Ansicht zu gewähren und eine korrekte statistische Auswertung zu ermöglichen.

Die verschiedenen Eingabefenster des klinischen Registers werden im Folgenden beschrieben:

3.4.1 Gesamte Patientenkollektiv

Über die Patientenliste (Abb. 7) wird eine Auflistung aller Patienten dargestellt, die in das Kollektiv eingeschlossen sind. Durch diese Auflistung erhält der Anwender über das breite Kollektiv sowie über alle Eingabefenster einen Gesamtüberblick. Die Vollständigkeit der eingegebenen Daten wird über verschiedene Farben ausgewiesen.

Patientenliste

Modus: Patient

Suchkriterien

View: v_onko_pancreatic_2009to2015_fx

nur ToDos
 nur persönliche ToDos

24.05.2015

| Patient | Geb.datum | T.datum | Endp | ND | M-Th | ED | LE | ED | PanC | Met | Hist | LeHi | TuH | Lab | AE | Onko-Th | Bild | Stag | On.V | US | Stud | FaBe | St | |
|--------------------------------|-----------|------------|------|----|------|----|----|----|------|-----|------|------|-----|-----|----|---------|------|------|------|----|------|------|----|--|
| e102210d-6c6a-435f-8553-c2d30c | 1951 | 63,3 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0f5630c1-54d8-443f-b173-ad7c49 | 1948 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| d8874507-2665-4a5b-a7c2-1517cd | 1947 | 66,9 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| b39f0eb4-17c0-45ee-9fc9-5e19fe | 1944 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ff6261d9-4004-4c88-bcda-94a09d | 1949 | 66,6 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 974f4632-4033-4fc3-adf5-822d0e | 1937 | 75,0 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2af2c735-47ca-4ba7-acbb-970c52 | 1940 | 74,9 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4bf37d7f-a4d0-4489-b1f1-b35d89 | 1938 | 75,9 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| c8d952d9-b673-42d0-8383-4ea4f4 | 1931 | 81,9 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 288e2272-e1ac-44d2-b6a0-b92da1 | 1930 | 82,1 Jahre | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ed4a66b5-47f4-41ce-9cdf-85a974 | 1949 | 67,4 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| c04b599f-d4ea-404e-b81e-e7dbbf | 1941 | 73,7 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5d044261-987b-4724-bb54-83a763 | 1939 | 73,1 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| f85face3-ccfb-405a-ae09-ab106a | 1948 | 67,0 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2cdd5738-1df1-415d-5c83-226f49 | 1972 | 41,4 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8610192c-1bda-4bf2-84cd-da0161 | 1951 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2079b2ba-043c-4ff0-07cd-d9f5af | 1938 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 32a43e75-3804-456c-8bcc-3ed451 | 1945 | 69,0 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ada9124b-97a9-497a-a4e9-c9d04 | 1934 | 79,2 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9a71b4dc-aded-4e5e-9a2d-3321f1 | 1936 | 75,7 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8831e6ed-e19f-421a-bc80-0e5689 | 1933 | 80,0 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9a460223-ed54-4b3b-8347-425151 | 1955 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2f31368c-a5d9-4e1e-91d9-0b1435 | 1954 | 56,7 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| e7b81147-ca0e-41be-a2cf-1ff09c | 1931 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 840e0461-7fb-471e-8e0b-baeeb6 | 1944 | 64,6 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8cceb20a-2498-4f19-80c0-1cca39 | 1951 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 33ad7bb-0a37-48d2-9706-6dc3e | 1931 | 80,2 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 155ae08c-7787-432d-a67e-723677 | 1930 | 79,1 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11f71fa4-6461-4009-8022-48d5c0 | 1936 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| e9157fac-5ce1-4674-8367-87c03c | 1944 | 66,9 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6b47adb3-1d91-4139-a7d5-c3002 | 1925 | 86,2 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| da99aed3-4ffb-44dd-b64d-54a454 | 1929 | 84,2 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 66c6c970-9dfe-488e-94dd-8efe8e | 1945 | 66,2 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| fd55326b-b513-4ff5-b6d8-46b518 | 1939 | 76,9 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Anzahl Datensätze: 552

Abbildung 7: Darstellungsübersicht Patientenliste

3.4.2 Patientenstammdaten

Mithilfe des Fensters Patientenstammdaten kann eine Übersicht eines Patienten aufgerufen werden. Hier kann das Geburtstags- und Todesdatum, das Geschlecht, die Ethnie und das Herkunftsland eingetragen werden. Gleichzeitig kann man anhand der Notizfunktion wichtige Informationen, die den Patienten betreffen, hinterlegen. Die individuelle Patientenidentifikationsnummer, die programmintern mit UID abgekürzt wird und entscheidend für das spätere pseudonyme Arbeiten ist, wird hier durch das Programm generiert. Durch Befragung der Einwohner-Meldebehörden wurde die Mehrzahl der Todesdaten in Erfahrung gebracht und anschließend händisch eingegeben. In dem Feld „klinische Daten“ besteht die Möglichkeit, Größe und Gewicht des Patienten anzugeben, vgl. Abb. 8.

Patientenstammdaten

Patient Klinische Daten

Name:

Geschl.

UID: e102210d-6c6a-435f-8553-c2493c2610

G.datum: 30.08.1951

T.datum: 06.12.2014 Ursache unklar

T.ursache:

Sonstiges

Ethnie: kaukasisch Herkunftsland: Rumänien

Aufenthalt in Deutschland seit:

Notiz:

Abbildung 8: Darstellungsübersicht Patientenstammdaten

3.4.3 Datenerfassung der Erstdiagnose

Erstdiagnose Pankreaskarzinom

Patient: 7bd32431-10d1-404a-bf50-7953e7b87ced

Diagnosedaten

Erstverdacht: 31.03.2009 Erstdiagnose: 06.07.2009

Symptom: Gewichtsverlust Sicherung: Histologie

Diagnoseende:

Lokalisation

Kopf Corpus Schwanz

Risikofaktoren

Risikofaktor

- Adipositas
- Alkoholabusus
- chronische Pancreatitis
- Diabetes mellitus
- Familial melanoma
- Familial pancreatitis

Laborwerte bei Erstdiagnose

| Laborwert | Datum | Wert |
|-----------|------------|-----------|
| CA19-9 | 28.07.2009 | 16,80 |
| CA72-4 | | Kein Wert |
| CEA | 28.07.2009 | 4,20 |
| g-Bili | 30.07.2009 | 3,99 |

Klassifikation

| Datum | Klassifikation |
|------------|--|
| | TNM7 (Pankreaskarzinom):, UICC: |
| | TNM7 (Pankreaskarzinom): pT3 pN0 M0 G3 R0, UICC: IIA |
| | TNM7 (Pankreaskarzinom): pT3 pN0 M0 G2 R0, UICC: IIA |
| | TNM7 (Pankreaskarzinom): M1, UICC: IV |
| | TNM7 (Kolonkarzinom): pT3 pN2 pM0 G2 R0, UICC: |
| 17.11.2018 | TNM7 (Pankreaskarzinom): T4 M1, UICC: IV |
| 18.02.2015 | UICC: T4 M1 G2 R0, UICC: IV |

Notiz:

Abbildung 9: Darstellungsübersicht Erstdiagnose

Eine Zusammenfassung der vorliegenden Daten bei Erstdiagnose (ED) kann im zuvor aufgeführten Feld Erstdiagnose (Abb. 9) vollständig zusammengetragen werden. Aufgeführt wurde das Datum des erstmaligen Verdachtes eines Pankreaskarzinoms, gefolgt von dem Datum der Bestätigung. Anschließend wurde die Methode der Diagnosesicherung (Histologie, Zytologie, Klinik) ergänzt. Das Datum der bestätigten Diagnose wurde zur Vereinheitlichung unter Zuhilfenahme des histopathologischen Befundes angegeben und mit dem Datum des Befundberichts gleichgesetzt. Konnte aufgrund des raschen Voranschreitens der Erkrankung oder eines schlechten Allgemeinzustandes, mit fehlender therapeutischer Konsequenz, keine Probe entnommen werden, bezog sich das Datum auf einer vorhandenen Bildgebung oder der Vorstellung des Patienten. Konnte kein exaktes Datum benannt werden, wurde jeweils das Datum des Monatsendes des ersten Eintrags gewählt. Auch die bestehende Symptomatik bei Erstvorstellung, die den Verdacht auf ein Pankreaskarzinom lenkte, wurde in einem separaten Feld eingetragen. Hier bestand die Möglichkeit, zwischen folgenden Punkten zu wählen: akutes Abdomen, Oberbauchschmerzen, Thoraxschmerzen, Tastbefund, intraoperativer Befund, Bildgebung aus anderen Gründen, schmerzloser Ikterus, Labor: erhöhte Leberwerte, CA 19-9, Anämie, B-Symptomatik, Gewichtsverlust, Kachexie, Übelkeit und Erbrechen und Routineuntersuchung ohne Klinik. Außerdem konnte eine Lokalisationsangabe durch das Setzen von Haken erfolgen. Sollten mehrere Pankreasteile bei Diagnosestellung betroffen gewesen sein, konnten mehrere Anteile markiert werden.

Bestanden patientenspezifische Risikofaktoren, konnte man diese auswählen. Eine Mehrfachauswahl war ebenfalls möglich. Die Liste beinhaltete: Adipositas, Alkoholabusus, chronische Pankreatitis, Diabetes mellitus, familial melanoma, familial Pankreatitis, familiäre Belastung, Hereditary breast–ovarian cancer syndrome, HNPCC, IPMN, MEN1, Neurofibromatosis (Typ1), Nikotinabusus und Peutz-Jeghers Syndrom. Bestehende Risikofaktoren wurden aus dem Klinikprogramm SAP und den handschriftlichen Akten retrospektiv anhand der hinterlegten Arztbriefe eruiert.

Darüber hinaus bestand die Möglichkeit, vorhandene für das Pankreaskarzinom relevante Laborparameter bei Erstdiagnose anzugeben. Diese wurden aus dem Kliniksystem Lauris integriert. Entscheidend waren hier die Werte des CA 19-9, CEA und des Gesamtbilirubins, jeweils mit Datumsangabe der Blutentnahme.

Im Rahmen der Klassifikationen konnte eine Eingabe des Stadiums bei Erstdiagnose (TNM und UICC) und der Gefäßbeteiligung durch einen separaten Pfad stattfinden.

Histologische Besonderheiten, die anhand des histologischen Eintrags im Klinikerafassungssystem SAP erfasst sind, wurden im Feld „Notizen“ hinterlegt.

3.4.3.1 Datenerfassung der TNM/UICC-Klassifikation

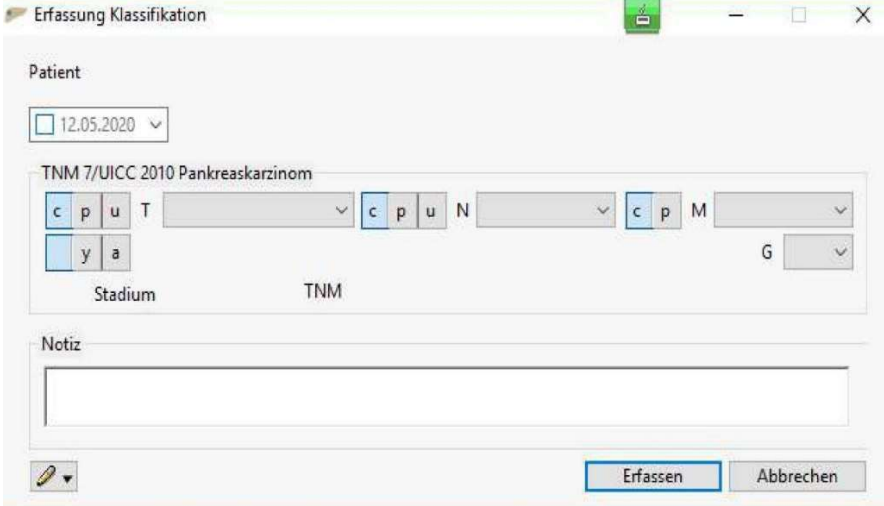


Abbildung 10: Datenerfassung TNM-Status

In dem Eingabefeld „Erstdiagnose“ besteht die Option über ein separates Fenster die Erfassung der Klassifikation bei Erstdiagnose anzugeben. Hierzu wurde die Klassifikation nach TNM 7 (Tumor-Nodus-Metastase) und das UICC-Klassifikationssystem (Union Internationale contre le cancer) verwendet (Abb. 10).

Auch erste pathologische Eigenschaften konnten im Feld „G“ für Grading angegeben werden. Im Feld „Notizen“ wurde eine Angabe über eine eingetretene Metastasierung getroffen. Sollte sich bereits bei Erstdiagnose das Stadium M1 ergeben haben wurden hier die Organsysteme eingetragen, bei denen bereits Metastasen vorlagen. Dies wurde später im Rahmen der Auswertung nicht berücksichtigt.

3.4.3.2 Datenerfassung der Gefäßbeteiligung

The screenshot shows a software window titled 'Erfassung Klassifikation'. At the top, there is a patient selection dropdown menu with '12.05.2020' selected. Below this is a section titled 'Gefäßbeteiligung bei Pankreaskarzinom' containing several dropdown menus for 'A. mes. sup.', 'Truncus coeliacus', 'A. hepatica', 'V. mes. sup', 'V. portae', and 'V. lienalis'. A 'Referenz' field contains the text 'Kim et al, Liv Int, 2014'. At the bottom, there is a 'Notiz' text area and two buttons: 'Erfassen' and 'Abbrechen'.

Abbildung 11: Datenerfassung Klassifikation

Eine weitere Funktion des Fensters Erstdiagnose ist die ergänzende Erfassung der Klassifikation, die eine Gefäßbeteiligung näher definiert (Abb. 11).

3.4.4 Erfassung der Metastasierung

The screenshot shows a software window titled 'Metastasen und Metastasentherapie'. It displays a patient ID 'b39f0eb4-17c0-45ee-9fc9-5e16fe1e4e4c' and a table with the following data:

| Art | Metastase | Anzahl | von | bis |
|-----|------------|--------|------------|-----|
| | Peritoneum | | 17.10.2008 | |
| | Leber | | 17.10.2008 | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Abbildung 12: Datenerfassung Metastasen und der spezifischen Therapie

Abbildung 13: Datenerfassung Metastase

Zur Dokumentation der Metastasierung dienten die oben aufgeführten Fenster (Abb. 12 und 13). In diesen hat man eine gute Übersicht und die Aufzählung einzelner Metastasen mit Datum der Erstdiagnose (Abb. 12). Durch eine Auswahl konnte man einzelne Metastasen aufrufen, genauer betrachten und eine differenzierte Beschreibung der jeweiligen Metastasen verfassen (Abb. 13).

Ebenso konnte man in diesem Fenster das genaue Datum der Feststellung einer Metastasierung und das betroffene Organ benennen, auch die Anzahl der sichtbaren Herde, die Größe und die Lokalisation wurden, sofern möglich, angegeben. Zusätzlich konnte bei erfolgreicher Therapie und Regredienz ein Enddatum eingetragen werden. Diagnosesicherheit („Verdacht“ vs. „bestätigt“) und die Methode der Sicherung konnten genauer angegeben werden. Bei der Art der Diagnosesicherung konnte folgende Auswahl getroffen werden: Histologie, CT, MRT, Sonographie, Szintigraphie und Andere.

Beschrieben wurden neben der Art der Metastasierung (multiple/einzeln) auch das Metastasen-Outcome (progressive disease, stable disease, partial response, complete response). Im Feld Bemerkung konnten zusätzliche Ergänzungen integriert werden.

3.4.5 Wichtigste Laborbefunde

Mit Hilfe des Eingabefensters Laborbefunde (Abb. 14) konnten alle relevanten Laborbefunde zeitlich gesichtet werden. Die Daten wurden aus dem SAP-Kliniksystem bzw. dem Lauris-System in das Programm Frontend importiert. So wurde jede Blutabnahme eines Patienten mit Datum und Zeitpunkt angegeben und der jeweilige Wert aufgelistet. Die Ergebnisse extern durchgeführter Blutentnahmen konnten manuell ergänzt werden.

Durch das Setzen von Kennzeichnungen (Tags) konnten die Laborwertbestimmungen markiert werden, die für die Arbeit hervorzuheben waren. Durch das Setzen dieser Tags konnten wichtige Laborbefunde eindeutig für die Auswertungen festgelegt werden und so relevante Laborwerte, z.B. für ein mögliches Therapieansprechen abgefragt werden.

Patient: 31686b2f-636d-43d8-aeba-cae161

Alle Elektrolyte Hämatologie Entzündung Leberwerte Gerinnung Eiweiße Niere Pankreas
 Keine Stoffwechsel Tumormarker Infektionsserologie Autoimmun Medikamente BGA experimentelle Marker

| Datum | Uhrzeit | Ann. ext | Tags | Lipase | Amylase | AFP | AFP Abb | AFP | AFP-L3 | DCP | CEA | CA19-9 | CA72-4 | B-HCG | LDI |
|------------|---------|----------|------|--------|---------|-----|---------|-----|--------|-----|-----|--------|--------|-------|-----|
| 13.04.2015 | 11:55 | | | 9 | | | | | | | | | | | |
| 23.03.2015 | 08:53 | | | 5 | 10 | | | | | | 127 | 17 | | | |
| 16.03.2015 | 08:54 | | | 8 | | | | | | | | | | | |
| 09.03.2015 | 09:34 | | | 8 | | | | | | | | | | | |
| 27.02.2015 | 11:55 | | | | | | | | | | 116 | 43 | | | |
| 24.02.2015 | 12:18 | | | 5 | | | | | | | | | | | |
| 13.02.2015 | 09:18 | | | <2 | | | | | | | | | | | |
| 09.02.2015 | 09:11 | | | 12 | | | | | | | | | | | |
| 02.02.2015 | 08:52 | | | 4 | | | | | | | | | | | |
| 27.01.2015 | 13:42 | | | 3 | | | | | | | | | | | |
| 19.01.2015 | 10:05 | | | 13 | | | | | | | | | | | |
| 08.01.2015 | 10:16 | | | 11 | 10 | | | | | | 65 | 27 | | | |
| 29.12.2014 | 09:01 | | | 14 | 14 | | | | | | 63 | 13 | | | |
| 09.12.2014 | 15:42 | | | <2 | 9 | | | | | | 57 | 9,5 | | | |

Abbildung 14: Datenerfassung Laborbefunde

3.4.6 Erfassung des Therapieverlaufes

Im Fenster „Onkologische Therapie“ (Abb. 15) gibt es die Möglichkeit, den expliziten Therapieverlauf individuell aufzulisten. Erkennlich war der Zeitraum der jeweiligen Therapie, die Anzahl der erfolgten Zyklen einer Chemotherapie und das Ergebnis sowie ggf. der Abbruchgrund der jeweiligen Therapie.

gleichen Schema eingliedern. Für die Therapiebeurteilung sind der Verlauf des CA 19-Wertes und die TNM-Klassifizierung besonders entscheidend. Dies konnte man bei der Auswertung komfortabel abfragen.

Zur Therapie selbst konnte man wichtige Angaben treffen, z.B. welche Therapie eingeleitet wurde. Über „Anzahl“ konnte man eine quantitative Aussage bezüglich der applizierten Chemotherapiezyklen treffen. Bei einer operativen Intention oder dem Therapiekonzept nach BSC wurde hier die Zahl 1 eingefügt.

Die Therapieintention (neoadjuvant, neoadjuvant/palliativ, adjuvant, palliativ, bridging und kurativ) wurde abgefragt. Außerdem bestand die Möglichkeit, die genaue Therapielinie anzugeben. Auch das Tumor-Outcome, die Abbruchgründe und das Überleben nach dieser Therapie wurden vermerkt. Wichtige Informationen für die spätere Auswertung wie Erstdiagnose oder extern durchgeführte Therapiekonzepte, konnten durch das Setzen von Haken markiert werden.

Bei hauseigenen behandelten Patienten konnten Daten über eine Verbindung mit dem Kliniksystem SAP zur Abfrage integriert werden.

Abbildung 17 zeigt ein Feld, das manuell nicht verändert wurde. Hier hatte man die Möglichkeit, den Therapieverlauf einzusehen. Das Datum der Vorstellung war angegeben, ebenso wie die verabreichte Therapie und Vitalparameter des Patienten. Durch das Öffnen des jeweiligen Besuches konnten ärztliche Eintragungen und Notizen, die den Besuch betreffen, eingesehen werden.

Liste Onkologischer Verläufe

Patient: 5882dadd-2953-420a-9a76-1d9bbf962c3e

| | TE | Datum | Gewicht | BMI | RR | ECOG | Besuch |
|--|----|------------|---------|------|-------------|------|-------------------------------------|
| | | 15.07.2014 | 87 kg | 30.1 | 146/91 mmHg | 0 | Folfirinox Z 5 d1 |
| | | 01.07.2014 | 88 kg | 30.4 | 152/98 mmHg | 1 | folfirinox Reduktion um 20 % Z 4 d1 |
| | | 03.06.2014 | 87 kg | 30.1 | 126/92 mmHg | 0 | folfirinox Z 3 d1 |
| | | 20.05.2014 | 88 kg | 30.4 | 144/95 mmHg | 0 | Flofirinox Z 2 d1 |
| | | 06.05.2014 | 87 kg | 30.1 | 136/94 mmHg | 0 | Folfirinox Z 1 d1 |
| | | 17.12.2013 | 86 kg | 29.8 | 159/103 | 0 | Gemcitabine mono c6d1 |
| | | 04.12.2013 | 87 kg | 30.1 | 123/85 mmHg | 0 | Gemcitabine Z5 d 15 |
| | | 26.11.2013 | 86 kg | 29.8 | 134/94 mmHg | 0 | Gemcitabine c5d8 |
| | | 19.11.2013 | 87 kg | 30.1 | 123/85 mmHg | 0 | Gemcitabine c5d1 |
| | | 05.11.2013 | 87.8 kg | 30.1 | 142/95 mmHg | 0 | Gemcitabine c4d15 |
| | | 22.10.2013 | 87 kg | 30.1 | 119/98 mmHg | 0 | Gem z4d1 |
| | | 24.09.2013 | 85 kg | 29.4 | 130/70 mmHg | 0 | Gemcitabine c3d15 bei Pankreas CA |

Anzahl Datensätze: 22

Abbildung 17: Datenerfassung onkologische Verläufe anonymisiert. BMI = Body-Mass-Index, RR = Blutdruck, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, Z/c = Zyklus, d = Tag, Ca = Karzinom

3.5 Beobachtungszeitraum

Der Zeitpunkt des Beobachtungsbeginns ist mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung festgesetzt. Dieses Datum wurde durch Recherchen im hauseigenen SAP-System bzw. als manueller Eintrag in der Krankenakte generiert. Definiert wird das Beobachtungsende mit dem Todesdatum bzw. dem Datum, an dem der letzte Kontakt mit dem Patienten stattfand. Die Todesdatumerfassung erfolgte durch Hinzunahme der Einwohner-Meldebehörden.

3.6 Auswertung der Datenbank und Statistik

Nach Optimierung und Prüfung auf Vollständigkeit wurde ein fixiertes Kollektiv generiert und abgefragt.

Zum Zweck der Datenauswertung erfolgte im Anschluss eine Überführung der Rohdaten in eine Microsoft-Excel-Datei.

Nachfolgend wurden diese Daten zur Durchführung der benötigten statistischen Test, wie z.B. Kaplan-Meier-Methoden (Überlebenszeitermittlung) oder die Bildung des Medians, in das Statistikprogramm „SPSS“ und „R“ integriert.

Mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistik für Windows, der Version 23.0.0.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) und des Statistikprogramms „R“, Version 3.6.3 (www.r-project.org) wurden die Daten jeweils ausgewertet.

Mit dem deskriptiven Teil erfolgte der erste Schritt der Analyse. Das Gesamtkollektiv wurde auf absolute/relative Häufigkeiten untersucht. Danach erfolgte die Bildung von Medianen und Mittelwerten. In Kreuztabellen wurden kategoriale Variablen eingetragen und überprüft, ob Gruppenunterschiede erkenntlich waren.

Variablen, die hierzu zählen, waren beispielsweise: Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht bei Erstdiagnose, Ätiologie bzw. Risikofaktoren, Stadium bei Erstdiagnose, Metastasierung bei Erstdiagnose, Lokalisation des Tumors und Lymphknotenbeteiligung bei Erstdiagnose. Anschließend wurde eruiert, welche Therapien bei dem Kollektiv durchgeführt wurden. Wie häufig die jeweilige Therapie angewendet wurde und spezifische Kriterien ermittelt. Ferner erfolgte eine Analyse, in welcher Linie welches Medikament angewandt wurde. Es wurden erneut Kreuztabellen angefertigt, um Gruppenunterschiede zu demaskieren. Schließlich wurden Signifikanzunterschiede bemessen.

Im Anschluss daran erfolgte die explorative Statistik, die schwerpunktmäßig das Überleben der Patienten mittels Kaplan-Meier-Kurven berechnete. Zur Prüfung der Vergleichbarkeit wurden Log-Rank-Tests durchgeführt.

Generell wurde das Signifikanzniveau mit 5 % festgelegt, entsprechend einem p-Wert von $< 0,05$.

Eine wichtige Zielgröße dieser Arbeit entspricht der Überlebenszeit nach Diagnosestellung. Wenn der Patient am Ende der Beobachtungszeit am Leben war, wurde die Überlebenszeit zu diesem Zeitpunkt zensiert.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In der Zeit zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2015 wurden insgesamt 552 mit gesichertem Pankreaskarzinom am Klinikum der Johannes Gutenberg Universität Mainz behandelt. In Abbildung 18 ist die Anzahl der Erstdiagnosen nach Jahren dargestellt.

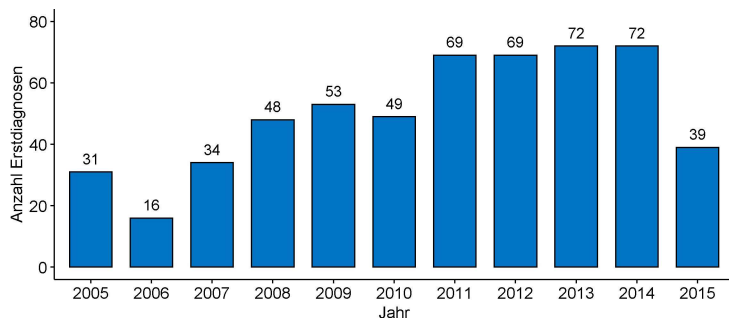


Abbildung 18 Darstellung der Erstdiagnosstellungen im Zeitraum von 2005- 2015

4.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Die Datenerhebung begann mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms. Das Gesamtkollektiv bestand, mit einem Geschlechterverhältnis von 1,3:1, mehrheitlich aus Männern. Der Anteil von Frauen betrug 43,3 % (Abb. 20).

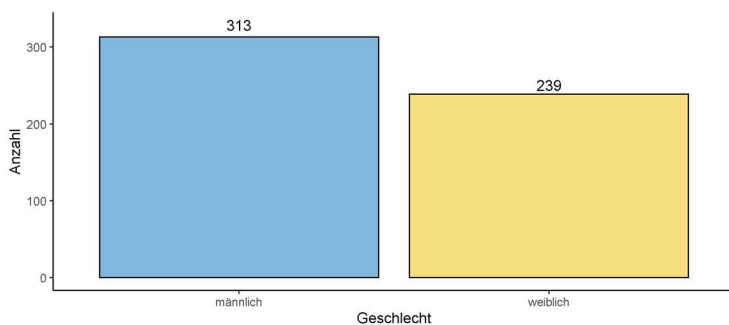


Abbildung 19 Geschlechterverteilung bei Diagnosestellung Pankreaskarzinom

Im Median lag das Alter des Kollektivs bei 68,4 Jahren, mit einer Spannweite von 34-93,3 Jahren (Abb. 20). Frauen waren im Median 69,7 Jahre alt und Männer 67,9 Jahre (Abb.21). Gruppiert man die Patienten, so fanden sich insgesamt 418 Patienten (75,7 %) in der Gruppe über 60 und 134 Patienten (24,3 %) in der Gruppe unter 60 Jahren.

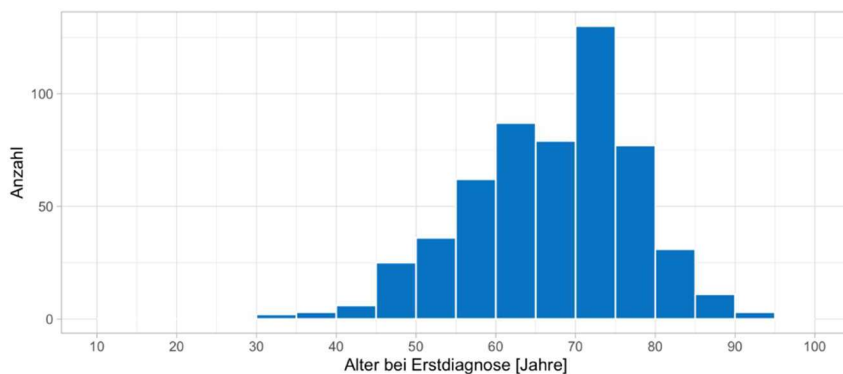


Abbildung 20: Alter bei Erstdiagnose in Jahren

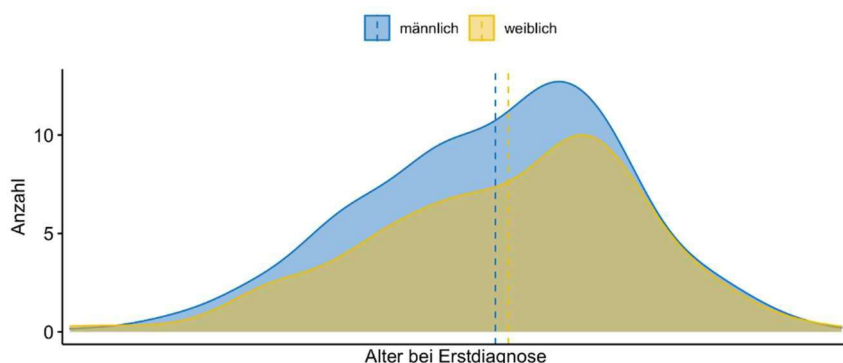


Abbildung 21: Altersverteilung bei Erstdiagnosestellung. Trennung anhand des Geschlechtes

4.1.2 Risikofaktoren

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfolgte bei insgesamt 46,6 % der Patienten eine Erhebung von Risikofaktoren. Bei 27 % dieser Patienten konnte ein singulärer Risikofaktor erhoben werden. 26,4 % wiesen mehrere Risikofaktoren auf. Bei ¼ der Patienten stellte sich das Vorhandensein eines Diabetes mellitus (139 Patienten) als Risikofaktor in den Vordergrund. Die Raucheranamnese war bei 115 Patienten (20,8 %) positiv. Allerdings waren diese Angaben ohne Erhebung der genauen Zigarettenpackungsjahre (pack years). Gefolgt war dies von Übergewicht. 63 Patienten (11,4 %) wiesen eine Adipositas auf. Eine chronische Pankreatitis zeigte sich bei 7,8 % (43 Patienten) in der Anamnese. Ein chronischer Alkoholabusus konnte

bei 34 Patienten (6,2 %) festgestellt werden. Auch eine familiäre Disposition und Vorstufen eines Pankreaskarzinoms (IPMN) konnten als Risikofaktor beobachtet werden. Mit den Risikofaktoren wurde eine mediane Überlebenszeit von 10,96 Monaten erreicht, ohne das Vorhandensein von Risikofaktoren betrug diese im Median 10,16 Monate (p=0,34).

4.1.3 Tumormarker

Als wichtige serologische Parameter für das Pankreaskarzinom gelten die Tumormarker CEA und CA 19-9. Der Mittelwert für das CEA lag bei 90,81 ng/ml (Normwert: <5 ng/ml) . Der niedrigste CEA-Wert lag bei 0,30 ng/mL und der höchste bei 12425,00 ng/ml. Die Bestimmung des CEA bei Erstdiagnose erfolgte bei insgesamt 355 Patienten, von diesen zeigten sich bei insgesamt 134 Patienten eine Erhöhung oberhalb der Normgrenze. Bei insgesamt 378 Patienten wurde eine Bestimmung des CA 19-9-Wertes bei Diagnosestellung durchgeführt. Der Mittelwert für das CA 19-9 betrug 22529,15 kU/l (Normwert <37 U/ml), das Minimum lag bei 2,0 kU/l und das Maximum bei 1.198.800 kU/l (Tabelle 3). Insgesamt zeigten 178 Patienten eine Erhöhung des CA 19-9-Wertes oberhalb des Normwertes bei Diagnosestellung.

| Tumormarker bei Erstdiagnose | | | | |
|-------------------------------------|---------------|----------------|----------------|--|
| | Median | Maximum | Minimum | Erhöhung oberhalb des Normwertes bei ED |
| CA 19-9 (n=378) | 630,35 | 1198800,00 | 2,00 | 178 Patienten (47 %) |
| CEA (n=355) | 3,90 | 12425,00 | 0,30 | 134 Patienten (37,7 %) |

Tabelle 3: Tumormarker CA 19-9 (in kU/l) und CEA (in ng/ml) bei Erstdiagnose

4.1.4 Tumorlokalisierung

Betrachtet man jedes Organteil einzeln, so findet sich in 71,9 % (397 Patienten) der Fälle ein Pankreaskopfkarcinom. Bei 96 Patienten (17,4 %) konnte ein Pankreasschwanz-Karzinom nachgewiesen werden und bei wiederum 120 Patienten (21,7 %) war der Corpus betroffen. Des Weiteren gab es insgesamt 10 Patienten (1,8 %) bei denen zu Beginn der Erkrankung ein gesamter Pankreasbefall beobachtet werden konnte, vgl. Abb. 22 und Tab. 4.

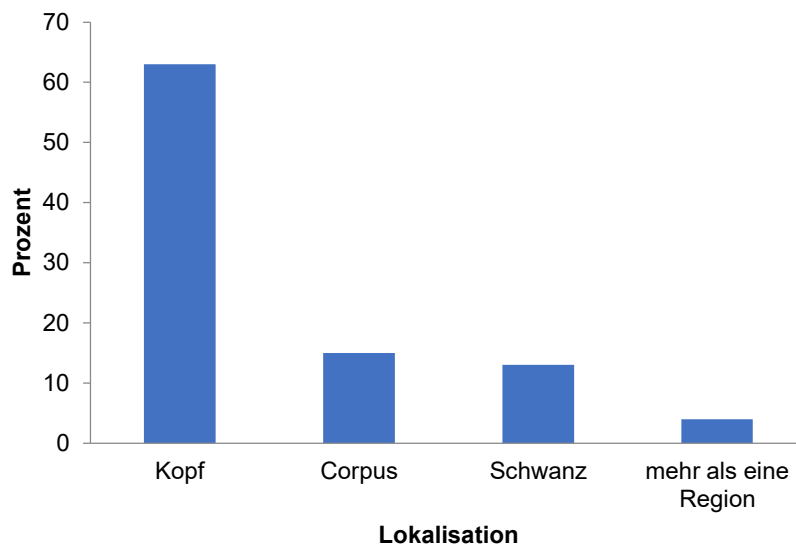


Abbildung 22: Lokalisationshäufigkeit Pankreaskarzinom

| | Anzahl der Patienten | Prozentualer Anteil |
|------------------------|----------------------|---------------------|
| Pankreaskopf | 397 | 71,9 % |
| Pankreascorpus | 120 | 21,7 % |
| Pankreasschwanz | 96 | 17,4 % |

Tabelle 4: Betroffene Lokalisation

Bei der Geschlechteraufteilung in der Lokalisationsanalyse (Abb. 23) konnte man erkennen, dass der Pankreaskopf bei 178 Frauen (74,5 %) und bei 219 Männern (70 %) betroffen war. Eine Infiltration des Corpus war bei 51 Frauen (21,3 %) und bei 69 Männern (22,0 %) zu beobachten. Der Pankreasschwanz zeigte bei 40 Frauen (16,7 %) und bei 56 Männern (17,9 %) eine Infiltration. Eine Organteilüberschreitung fand sich bei 12,2 % des weiblichen und bei 8,9 % des männlichen Geschlechts wider. Diese Erhebungen waren statistisch jedoch nicht signifikant.

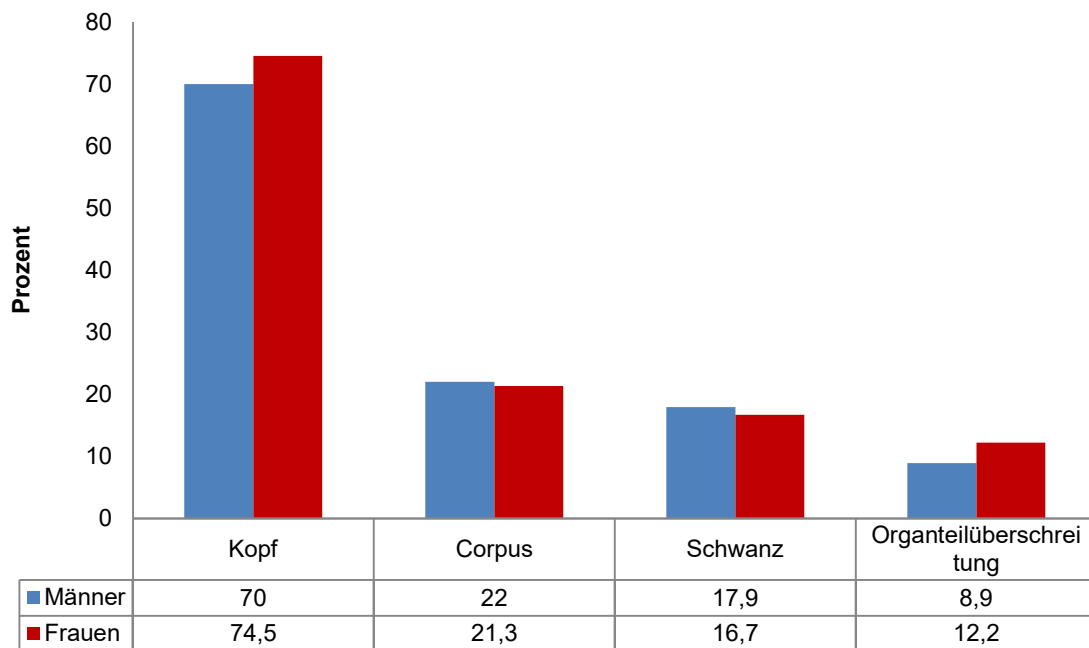


Abbildung 23: Lokalisationshäufigkeit, Auftrennung nach Geschlechtern

4.1.5 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach TNM wurde im Rahmen der Datenerfassung erhoben. Bei insgesamt 306 Patienten lag ein genaues T-Stadium vor. Betrachtet man diese Stadieneinteilung zeigte sich insgesamt bei 1,1 % (n= 6) der Patienten ein T1-Stadium, bei 21 Patienten (3,8 %) konnte man wiederum nach stattgefundenener operativer Intervention das Stadium T2 sichern. Bei 40,9 % (n= 226) der Patienten handelte es sich um ein T3-Stadium. Ferner war bei 53 Patienten (9,6 %) das Stadium T4 diagnostiziert worden (Tab. 5).

| Stadium bei Erstdiagnose | Patientenanzahl | Prozent (%) |
|--------------------------|-----------------|-------------|
| T1 | 6 | 1 |
| T2 | 21 | 4 |
| T3 | 226 | 41 |
| T4 | 53 | 10 |
| Nicht erfasst | 245 | 44 |

Tabelle 5: T-Stadium bei Erstdiagnose

16 Patienten befanden sich bei Erstdiagnosestellung im Stadium I nach UICC und 202 Patienten im Stadium II. Bei 36 Patienten konnte das Stadium III nachgewiesen werden. Etwa die Hälfte der Patienten 57,4 % (n= 297) hatten bei Erstdiagnosestellung bereits eine nachgewiesene Metastasierung und fielen somit in das Stadium IV (Abb.24).

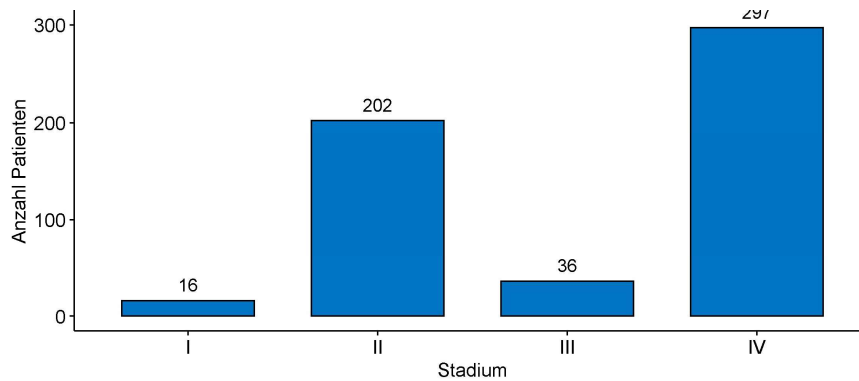


Abbildung 24: Stadieneinteilung nach UICC bei Erstdiagnose

Auch eine Auftrennung nach dem Geschlecht erfolgte bei der TNM-Klassifikation. Insgesamt 130 weibliche Patientinnen (54,4 %) und insgesamt 167 männliche Patienten (53,4 %) hatten bei der Diagnosestellung bereits das Stadium IV erreicht (Tab. 6). Es konnte kein signifikanter Unterschied $p=0,84$ in der Geschlechterverteilung festgestellt werden.

| Stadieneinteilung nach UICC | | | | |
|-----------------------------|-----------|--------------|-------------|--------------|
| Geschlecht | Stadium I | Stadium II | Stadium III | Stadium IV |
| Frauen | 7 (2,9 %) | 89 (37,2 %) | 13 (5,4 %) | 130 (54,4 %) |
| Männer | 9 (2,9 %) | 113 (36,1 %) | 23 (7,3 %) | 167 (53,4 %) |

Tabelle 6: Stadieneinteilung nach UICC, getrennt nach der Geschlechterhäufigkeit

Eine Lymphknotenbeteiligung bei Erstdiagnosestellung konnte bei 53,2 % der Patienten gesehen werden (Tab. 7). Bei 20,9 % lag bei Diagnosestellung keine Lymphknotenbeteiligung vor. Insgesamt wurde der N-Status bei 255 Patienten erhoben.

| N-Klassifikation | | |
|-------------------------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Prozent (%) |
| N0 | 72 | 52,6 |
| N1 | 181 | 20,9 |
| Nicht erhoben | 91 | 26,5 |

Tabelle 7: Lymphknotenbeteiligung bei Erstdiagnose, N0=keine Lymphknotenbeteiligung, N1-2 Lymphknotenbeteiligung, NX: nicht angegeben

Bei 297 Patienten (57,4 %) wurde bei Diagnosestellung ein fernmetastasiertes M-1-Stadium erhoben (Tab. 8).

| M-Klassifikation | | |
|-------------------------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Prozent (%) |
| M0 | 211 | 40,8 |
| M1 | 297 | 57,4 |
| Nicht erhoben | 9 | 1,7 |

Tabelle 8: M-Stadium bei Erstdiagnose, M0= keine Metastasierung, M1=Fernmetastasierung

Folgende Fernmetastasierung des Pankreaskarzinoms konnte in abnehmender Reihenfolge gezeigt werden, vgl. Abb. 25:

Leber n=156/297 (28,3 %), Peritoneum n=49/297 (8,9 %), Lunge n=29/297 (5,3 %), Lymphknoten n=19/297 (3,4 %), Andere n=39/297 (2,0 %), Knochen n=5/297 (0,9 %) (Abb. 25). Zu „Andere“ zählen folgende Organe: Bauchwand, Darm, Knochenmark, Nebenniere, Muskel, Pleura, Hirn, Haut und Diaphragma.

Bei insgesamt 125 Patienten konnte bereits mehr als eine Organmanifestation bei Erstdiagnose festgestellt werden. 156 Patienten wiesen bei Diagnosestellung keine Organmetastasierung außerhalb des Pankreas auf.

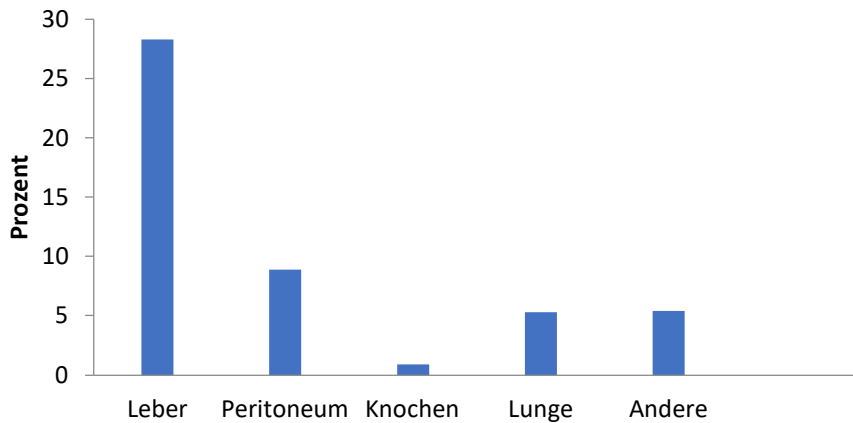


Abbildung 25: Primäre Organmanifestation bei Erstdiagnose

4.1.6 Therapie

Als Erstlinientherapie konnte man bei dem Gesamtkollektiv drei große Hauptgruppen unterscheiden. Bei 290 Patienten (52,2 %) wurde primär eine Operation durchgeführt. 195 Patienten (35,3 %) erhielten primär eine Chemotherapie. (Bei insgesamt 57 Patienten (10,3 %) führte man bei Diagnosestellung einen symptomorientierten Therapieansatz („Best Supportive Care“, BSC) durch (Abb. 26). 10 Patienten (1,8 %) erhielten wiederum eine Strahlentherapie, davon 2 (0,4 %) in Kombination mit einer Chemotherapie.

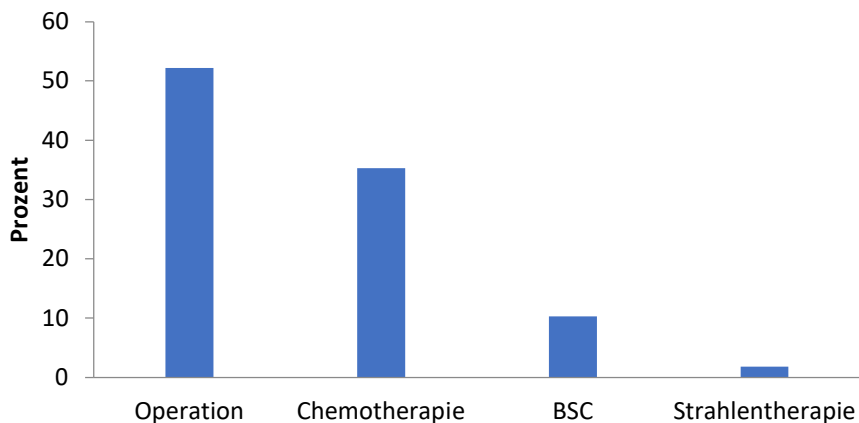


Abbildung 26: Therapieansatz bei Erstdiagnose

Zur operativen Intervention gehörten, zu dieser Analyse, neben den Tumorresektionen auch die diagnostischen Maßnahmen, wie z.B. die explorative Laparotomie, die bei insgesamt 15,5 % der Patienten (n=45) als Erstmaßnahme durchgeführt wurde.

4.2 Explorative Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs

Mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve wurde das mediane Gesamtüberleben des Kollektivs ermittelt. In Abbildung 27 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Kollektivs, unabhängig von der Therapie, dargestellt. Das mediane Überleben lag bei 327 Tagen (10,8 Monate). Die 2-Jahresüberlebensrate lag bei 17,2 %, die 5-Jahresüberlebensrate bei 3,4%.

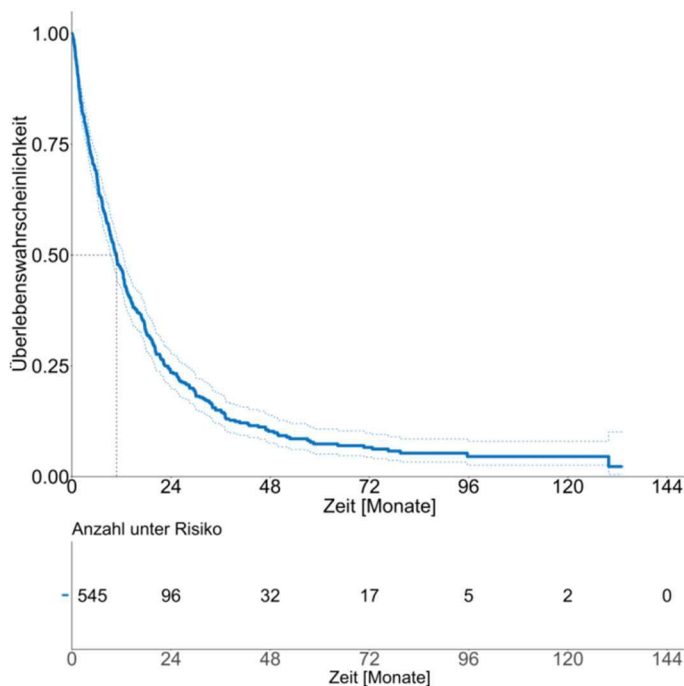


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten unabhängig von der durchgeführten Therapie

4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Ferner wurde ein geschlechtsspezifischer Vergleich durchgeführt, dies ist in Abbildung 28 aufgeführt. Der Median bei Frauen lag bei 10,8 Monaten (untere Grenze 9,4 und obere Grenze 12,7 Monate). Bei Männern liegt der Median bei 10,4 Monaten, mit einer unteren Grenze von 9 Monaten und einer oberen Grenze von 13 Monaten. Mit einem p-Wert von 0,54 zeigt sich somit kein signifikanter Geschlechterunterschied.

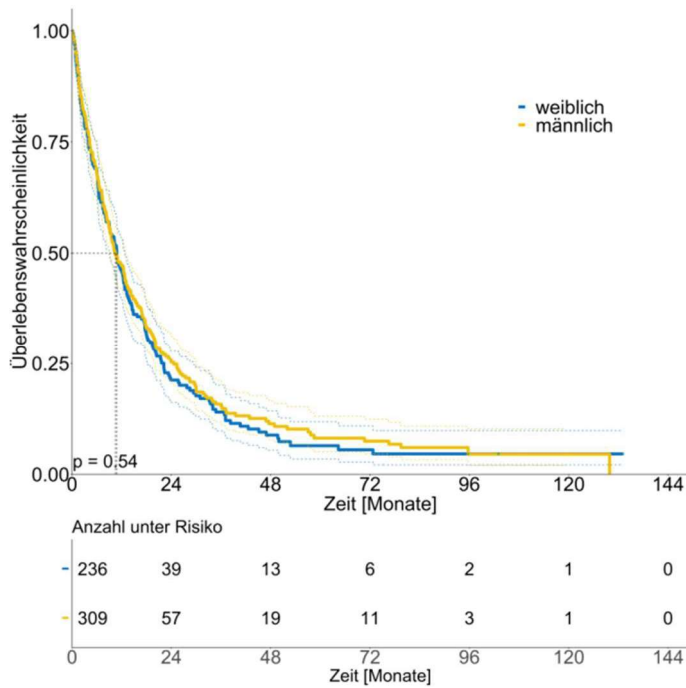


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit nach Geschlecht aufgetrennt. Unabhängig von der durchgeführten Therapie.

Verteilt man alle Patienten auf 2 Altersgruppen (unter 65 Jahre vs. über 65 Jahre), erkennt man keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil einer Gruppe. Patienten, die jünger als 65 Jahren waren, lebten im Median 12,23 Monate. Patienten, die älter als 65 Jahre waren, lebten im Median 9,5 Monate (Abb. 29).

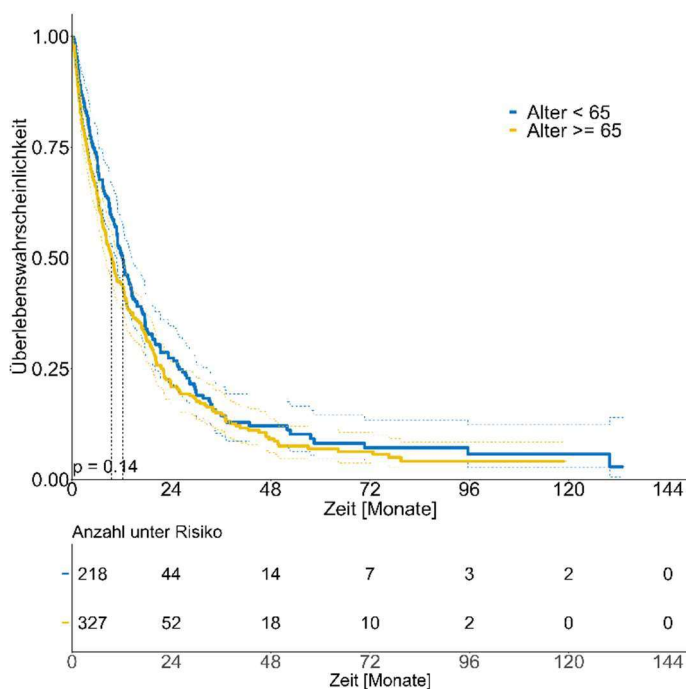


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven: Überlebenswahrscheinlichkeit aufgetrennt in Altersgruppen <65 Jahre vs. > 65 Jahre

4.2.2 Tumormarker

Wie bereits oben beschrieben, wurde im Rahmen der Erstvorstellung bei insgesamt 378 Patienten eine Entnahme des Tumormarkers CA 19-9 durchgeführt. Bei erhöhten Werten oberhalb des Medians (630,35 kU/l) wurde eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 7,4 Monaten im Median erreicht. Bei Werten unterhalb des erreichten Medians betrug die mediane Überlebenszeit 13,3 Monate. Diese Beobachtung war mit einem $p < 0,001$ statistisch signifikant, vgl. Abb. 30.

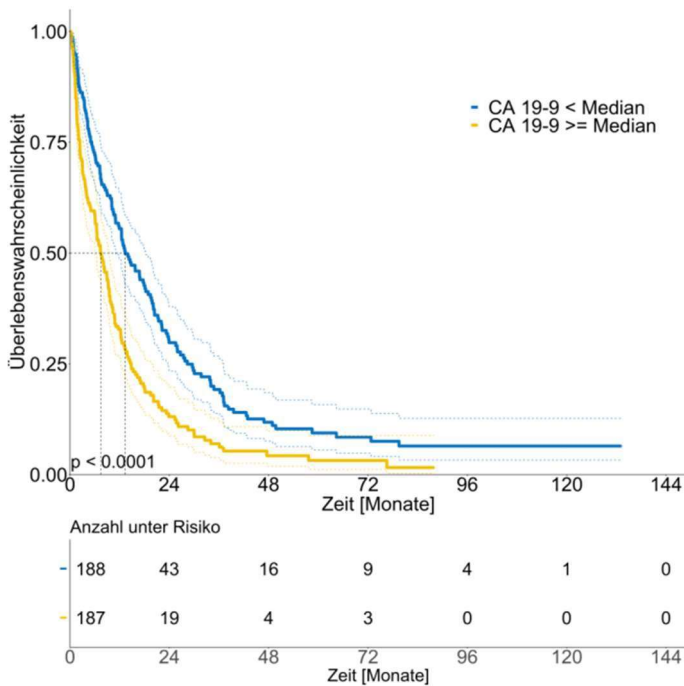


Abbildung 30: KM-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit CA 19-9, aufgetrennt nach Median

Anschließend erfolgte die Bestimmung des Tumormarkers CEA. Konnte laborchemisch ein CEA unterhalb des angegebenen Medians (3,90 ng/ml) ermittelt werden, so ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 12,8 Monaten. Bei einem Wert oberhalb des angegebenen Medians verkürzte sich die Überlebenszeit im Median auf 7,7 Monate Abb. 31.

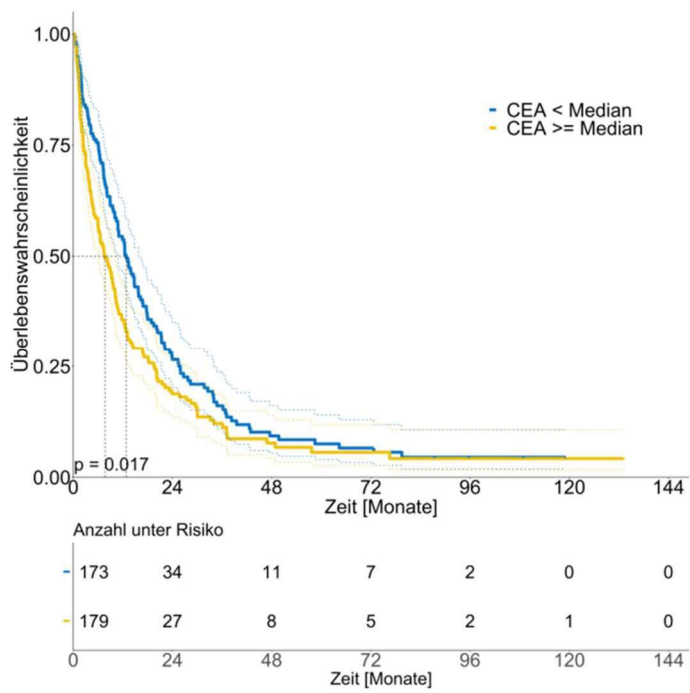


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des CEA's aufgetrennt nach Median

4.2.3 Tumorlokalisation

Ebenso konnte eine Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf die Lokalisation unabhängig von der Therapie-Intention getroffen werden (Abb. 32). Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom lebten im Median 12,7 Monate, Patienten mit einem Pankreaskorpuskarzinom im Median 9,46 Monate und Patienten mit einem Karzinom im Schwanz-Bereich im Median 8,8 Monate. Sollten bereits bei der Erstdiagnose mehrere Bereiche des Pankreas betroffen gewesen sein, wurde eine mediane Überlebenszeit von 7,8 Monaten erreicht. Mit einem p-Wert von $<0,01$ war der Unterschied der jeweiligen Überlebenszeiten statistisch signifikant.

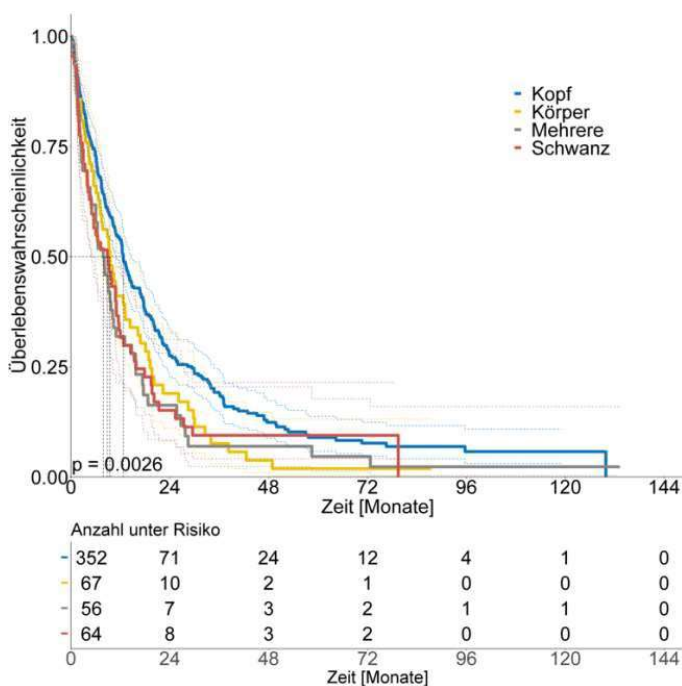


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven, Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Lokalisation. Unabhängig von der durchgeführten Therapie

4.2.4 Klassifikationen und Stadien

Bezüglich der Stadieneinteilung bei Diagnosestellung konnte man Folgendes beobachten: Im Median lebten Patienten, die sich im Stadium I befanden 30 Monate, Patienten im Stadium II 18,9 Monate, Patienten in Stadium III 8,7 Monate und Patienten im Stadium IV 6,4 Monate. Der p-Werte zeigte sich bei $< 0,001$ und somit war dies signifikant, vgl. Abb. 33.

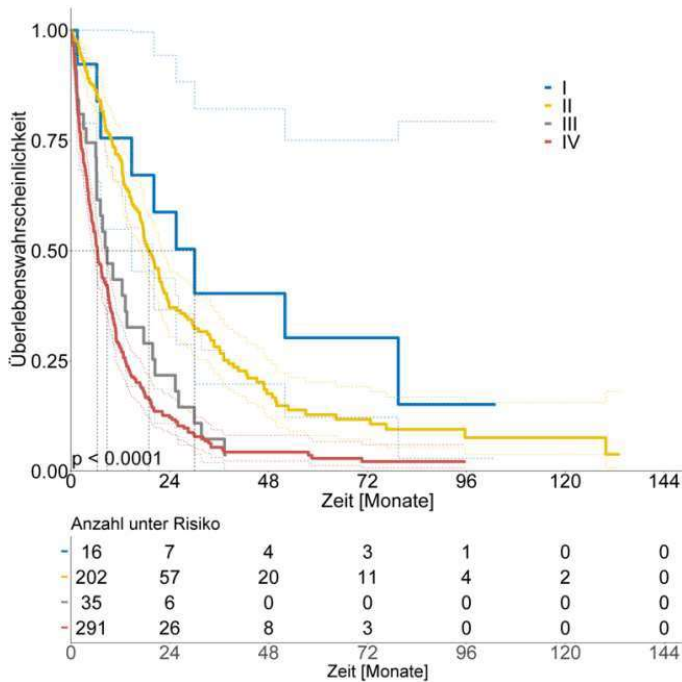


Abbildung 33:Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit getrennt nach Stadium

4.2.5 Therapie

Wie oben beschrieben wurden unterschiedliche Behandlungskonzepte durchgeführt. Wenn man das mediane Gesamtüberleben je nach Therapieintention zusammenfasst, ist ein Unterschied im Median von 12,3 Monaten zwischen einem operativen und somit kurativen Ansatz und einem palliativen, nicht operablen Ansatz, erkennbar. Insgesamt erhielten 225 Patienten bei Erstdiagnose primär einen kurativen Ansatz und wurden operativ versorgt. Jene hatten ein medianes Überleben von 17,9 Monaten. Patienten, die wiederum bei Erstdiagnose primär nach einem palliativen Ansatz behandelt wurden, hatten ein medianes Überleben von 6,6 Monaten (Abb. 34). Mit einem p-Wert von $< 0,001$ ist dies statistisch signifikant.

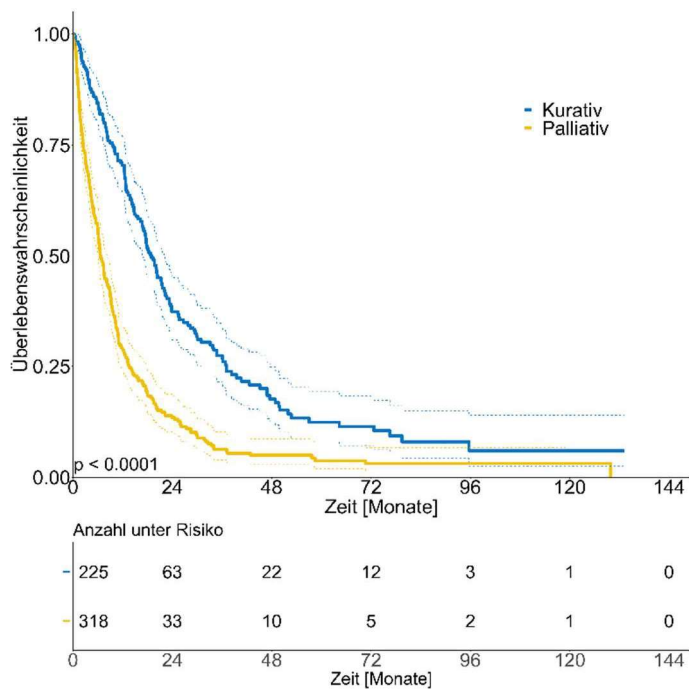


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit, je nach Therapieintention: palliativ vs. kurativ

Fasst man beide Ansätze zusammen, wird ein unterschiedliches geschlechterbezogenes Gesamtüberleben ersichtlich. Während Männer, die keine operative Intervention erhielten, ein Gesamtüberleben von 7,1 Monate im Median aufwiesen, beträgt das Gesamtüberleben bei Frauen im Median 6,4 Monate. Wurde bei Frauen eine operative Intervention durchgeführt, konnte im Median ein Gesamtüberleben von 19,7 Monaten (untere Grenze 17 Monate, obere Grenze 25,6 Monate), bei Männern wiederum ein Gesamtüberleben von 17,5 Monaten (untere Grenze 14,2 Monate, obere Grenze 25,7 Monate) beobachtet werden (Abb. 35).

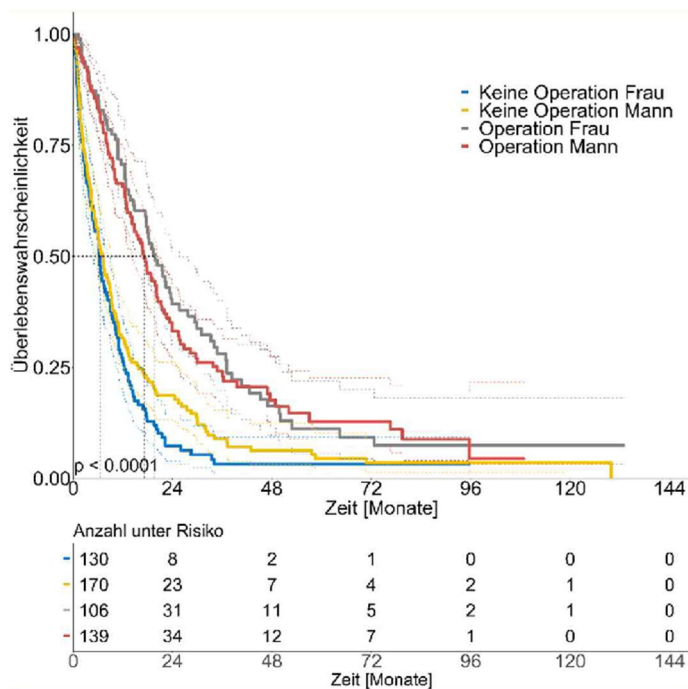


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve geschlechterbezogenes Überleben, Auftrennung je nach Intervention

4.2.5.1 Kurativ intendierte Verfahren

Die weitere Analyse erfolgte durch nähere Betrachtung der kurativen Therapieintentionen, speziell bei Vorliegen eines Pankreaskopfkarzinoms, da sich hier zwei operative Verfahren etabliert haben. Es zeigte sich ein Überlebensvorteil für das OP-Verfahren nach Traverso-Longmire von 4,9 Monaten im Median. Wurde das OP-Verfahren nach Traverso-Longmire (n= 20) gewählt, so sah man ein medianes Überleben von 23,8 Monaten. Bei der Operation nach Kausch-Whipple (n=159) konnte ein medianes Überleben von 18,9 Monaten beobachtet werden (Abb. 36). Das Überleben nach den verschiedenen Operationsverfahren unterschied sich nicht signifikant (p= 0,74).

Differenziert man weitere operative Verfahren überlebten Patienten, die eine Pankreaslinksresektion erhielten im Median 19,7 Monate. Patienten, bei denen eine totale Pankreatektomie durchgeführt wurde, verstarben im Median 7,8 Monate nach Diagnosestellung (Abb. 37).

Nach erfolgter R0-Resektion zeigte sich in unserer Erhebung, dass Patienten, die ein Pankreasschwanzkarzinom hatten, mit 21,3 Monaten im Median die beste Überlebendwahrscheinlichkeit aufwiesen, gefolgt von Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom (20,2 Monaten). Anschließend folgten Patienten mit einem Corpus-Karzinom (16,3 Monate) und letztendlich Patienten, bei denen mehrere

Bereiche des Pankreas betroffen waren (14,7 Monate). Die Lokalisation übt keinen signifikanten Unterschied auf das Gesamtüberleben aus ($p=0,18$) (Abb. 38).

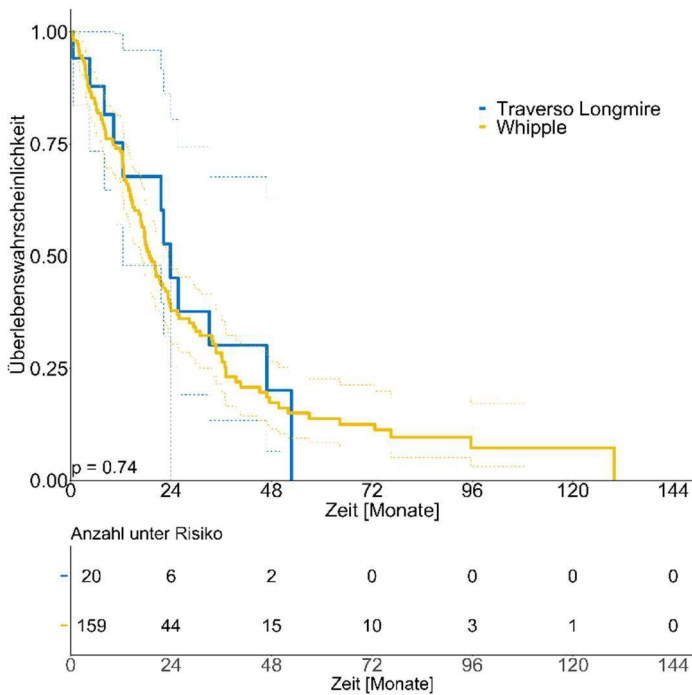


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskopfkarzinom aufgetrennt nach den Operationsverfahren

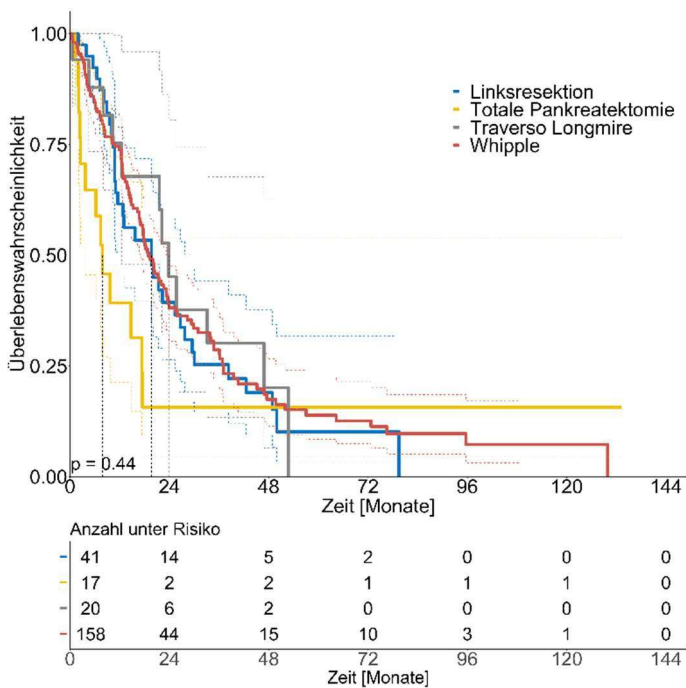


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve nach allen operativen Verfahren getrennt

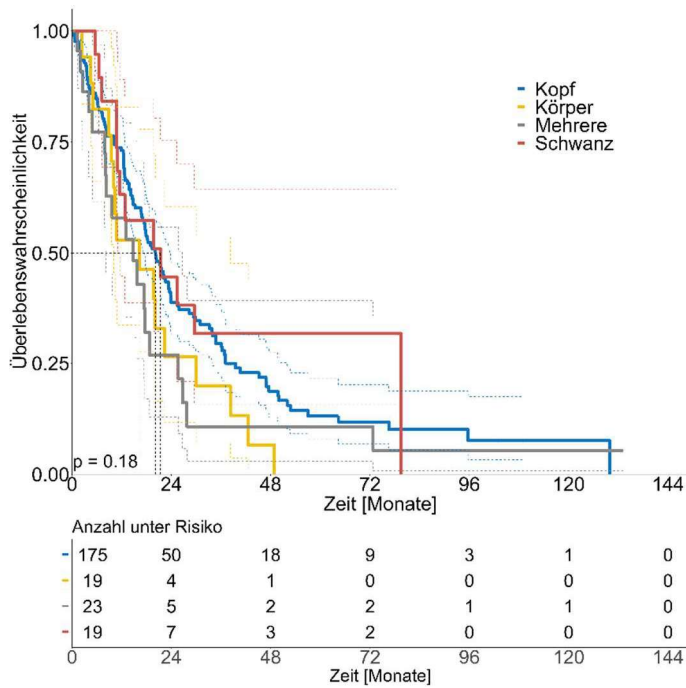


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, die eine operative R0-Resektion erhielten, getrennt nach Lokalisation

Einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) zeigte sich bei operierten Patienten mit einer gesicherten Lymphknotenbeteiligung. Kam es bereits zu einem Tumorbefall der Lymphknoten, so verkürzte sich das Überleben um 9 Monate im Median (25,9 Monate gegenüber 16,9 Monaten) vgl. Abb. 39.

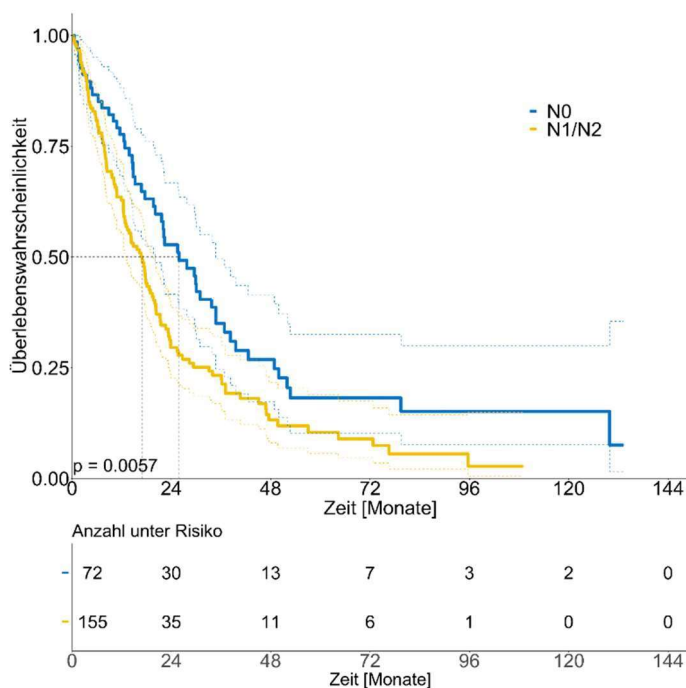


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operation, getrennt nach Lymphknotenbefall

Ähnliches konnte man in Abhängigkeit des Tumorstadiums erkennen. Patienten mit einem T-Stadium von 1 oder 2 überlebten im Verhältnis zu Patienten, die sich im Stadium T3/T4 befanden 29,8 Monate länger (47,5 Monate gegenüber 17,7 Monaten). Diese Überlebenszeitverlängerung ist statistisch signifikant ($p < 0,01$) (Abb. 40 und 41). Patienten mit einem niedrigen Stadium hatten somit einen deutlich signifikanten Überlebensvorteil $p < 0,001$ (Abb. 40). Patienten, die sich bei Operation im Stadium T 1 befanden, leben im Median 52 Monate, wohingegen Patienten im Stadium T3 18 Monate und Patienten im Stadium T4 eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 6 Monate aufwiesen.

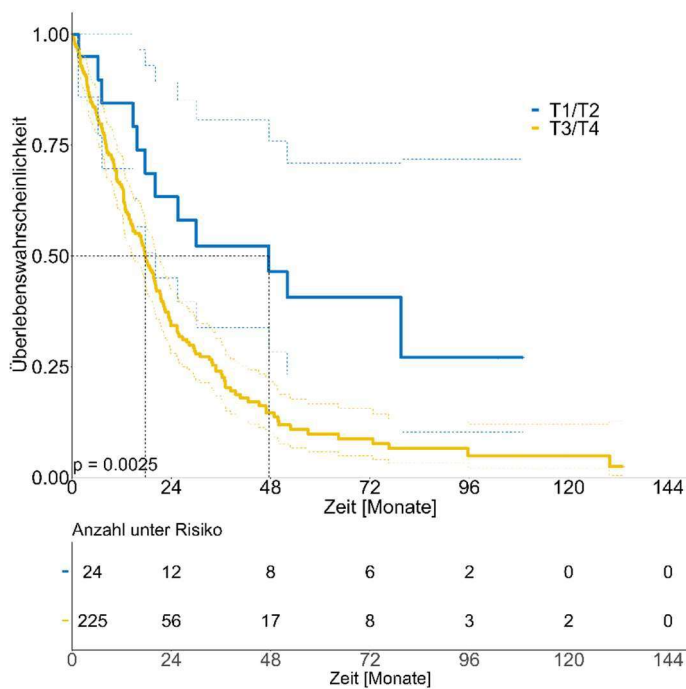


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben nach operativer Intervention, getrennt nach dem T-Stadium, vereinfacht

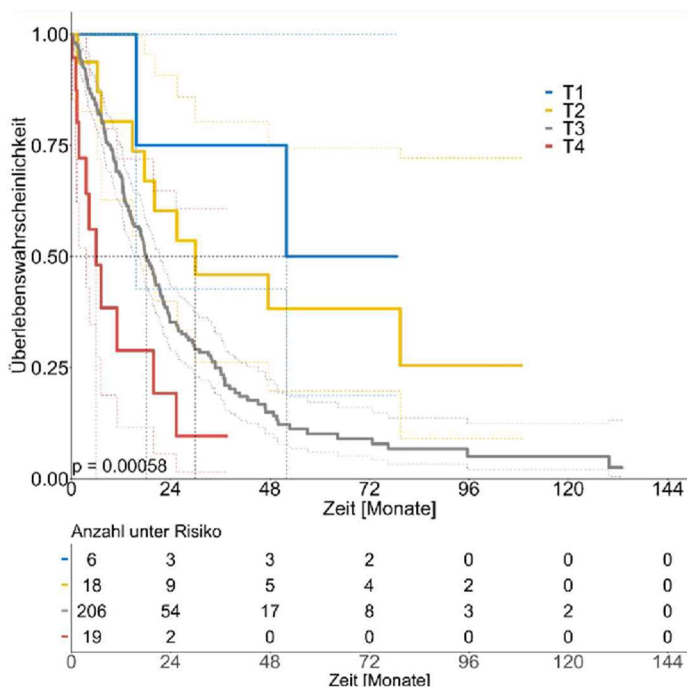


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben nach operativer Intervention, getrennt nach dem T-Stadium

4.2.5.2 Adjuvante Therapie

Patienten, die postoperativ eine adjuvante Therapie erhielten, konnten ein signifikant verlängertes Überleben im Median von ca. 8 Monaten erreichen ($p < 0,001$). 20,4 Monate überlebte der Patient im Median in der adjuvanten Therapiegruppe ($n=100$) gegenüber Patienten ($n=195$), die solitär eine Operation erhielten (Abb. 42).

Bezüglich der Überlebenschance ergab sich ein Trend, jedoch keine signifikante Korrelation ($p=0,61$) in Abhängigkeit des Therapiebeginns (<12 Wochen gegenüber >12 Wochen) der adjuvanten Chemotherapie. Patienten, die mit der Therapie nach 12 Wochen begannen, lebten im Median 17,6 Monate, wohingegen Patienten, die früher mit der Therapie begannen, 21,3 Monate lebten (Abb. 43).

Männer lebten im Median 18,9 Monate, Frauen hingegen 23,6 Monate nach erfolgter adjuvanter Chemotherapie. Dieser Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,57 statistisch nicht signifikant (Abb. 44).

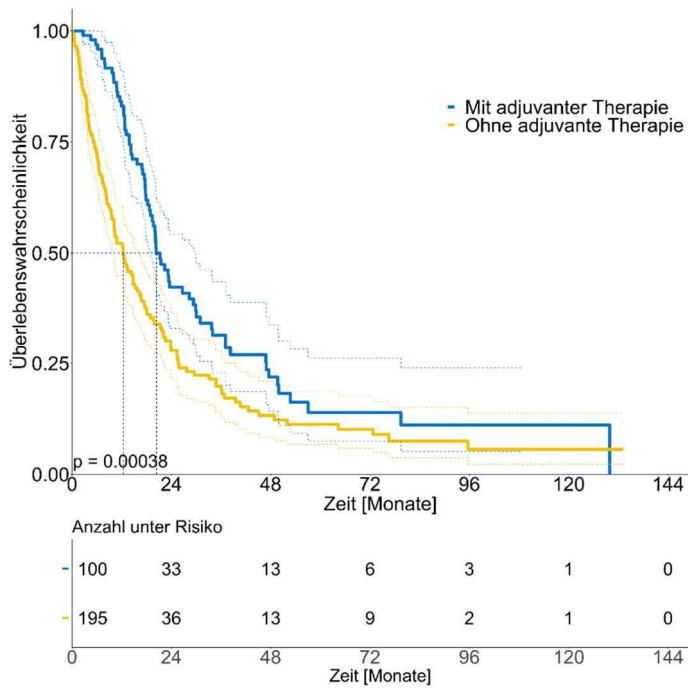


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben aufgetrennt nach adjuvanter Therapie

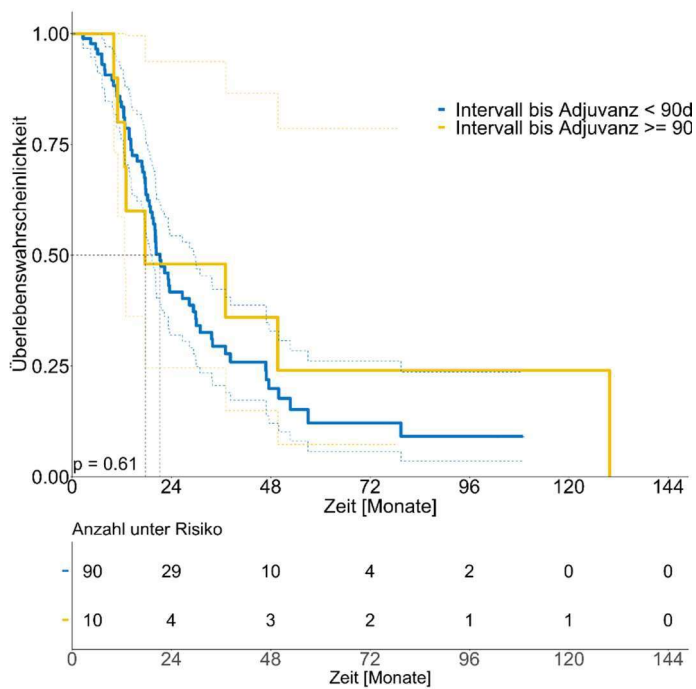


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve, Überlebenswahrscheinlichkeit, Trennung nach Beginn der adjuvanten Therapie (<90 vs. > 90 Tage)

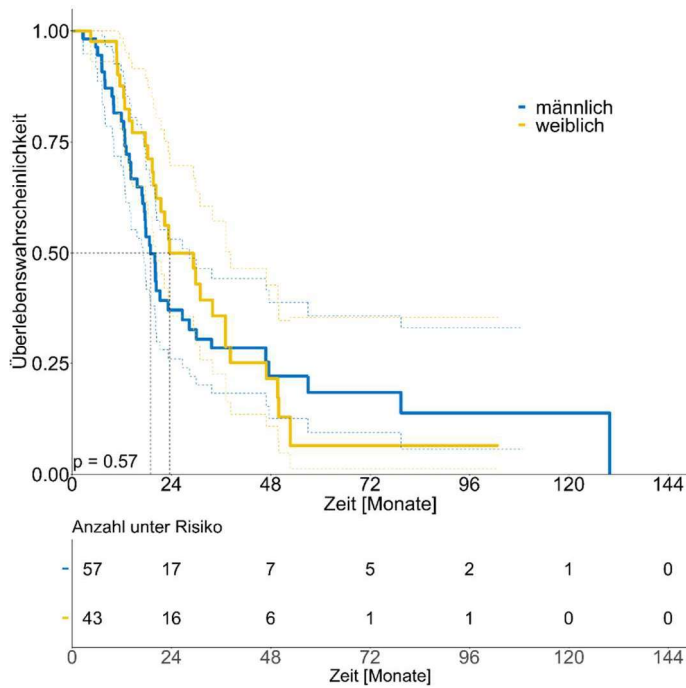


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach adjuvanter Therapie getrennt nach Geschlechtern

In Abbildung 45 ist ersichtlich, dass bei insgesamt 100 Patienten unseres Kollektivs eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Von diesen Patienten erhielt die Mehrzahl ($n=83$) eine Gemcitabin-Monotherapie. Ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit vom verwendeten Chemotherapieprotokoll zeigte sich nicht ($p=0,27$), vgl. Abb. 45.

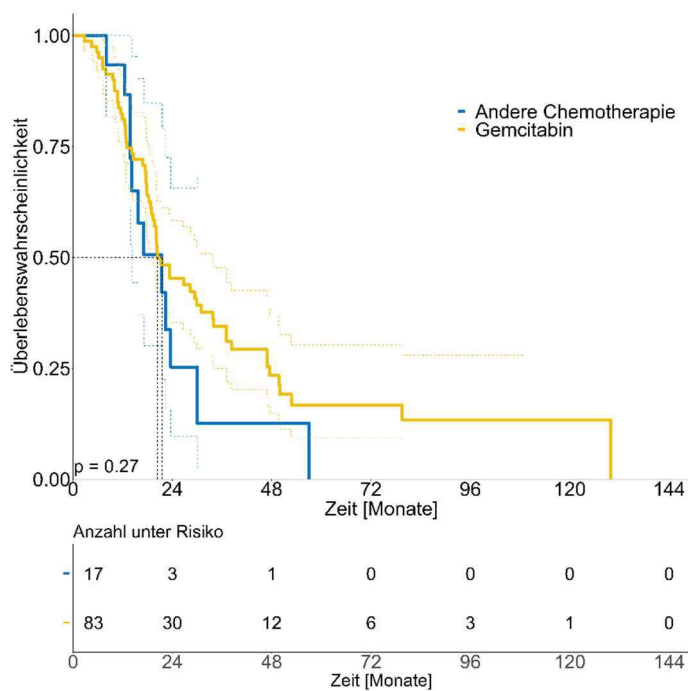


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve adjuvante Therapie, Trennung anhand der Therapie

4.2.5.3 Palliative Therapieintention

In der untersuchten Patientenkohorte erhielten insgesamt 246 Patienten eine rein palliative Therapie. Hier besteht eine Differenz zwischen den Patienten, die eine systemische Chemotherapie erhielten, gegenüber den Patienten, die eine symptomorientierte Begleitung, im Sinne des Best Supportive Care (BSC)-Ansatzes, erhielten. In Abbildung 46 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit je nach gewähltem Konzept (Chemotherapie vs. BSC) ersichtlich. Wurde auf die Durchführung einer Chemotherapie verzichtet, so betrug das mediane Überleben 1,6 Monate (KI 1,3 – 2,4). Patienten (n=192), die eine Chemotherapie erhielten, lebten im Median 7,3 Monate länger. Für diese Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 8,8 Monate.

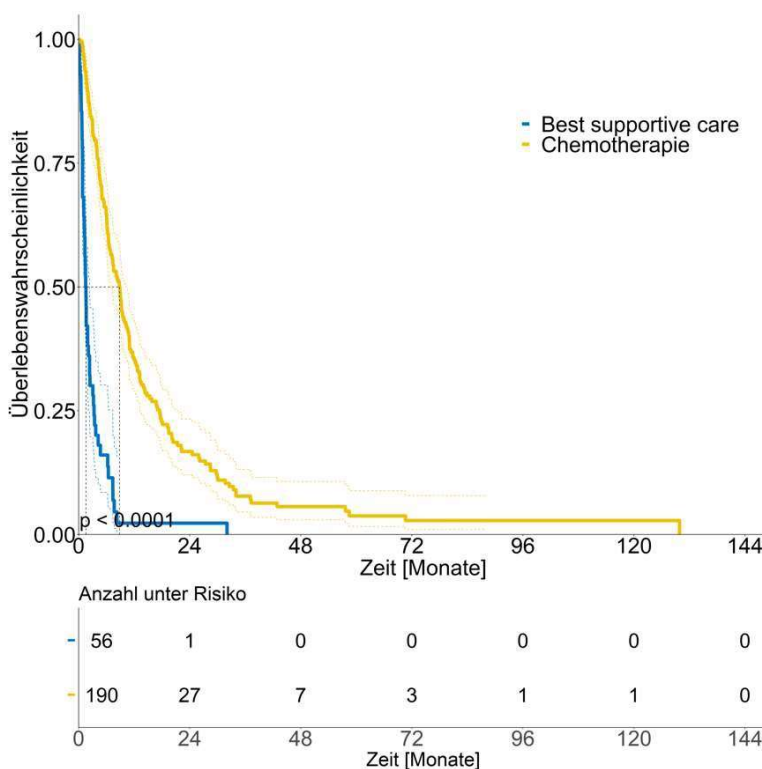


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit aufgetrennt in Chemotherapie vs. BSC

Wurden die Patienten anhand der verschiedenen Therapiemaßnahmen im palliativen Zweig beurteilt, so ergab sich im Median folgende Gesamt-Überlebens-Zeit:

Therapie: Capecitabin 11,7 Monate, Gemcitabin-Mono 6,6 Monate, Gemcitabin-Kombination 10,3 Monate und Oxaliplatin basierte Chemotherapien 7,4 Monate. Eine entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 47 und 48 aufgezeigt.

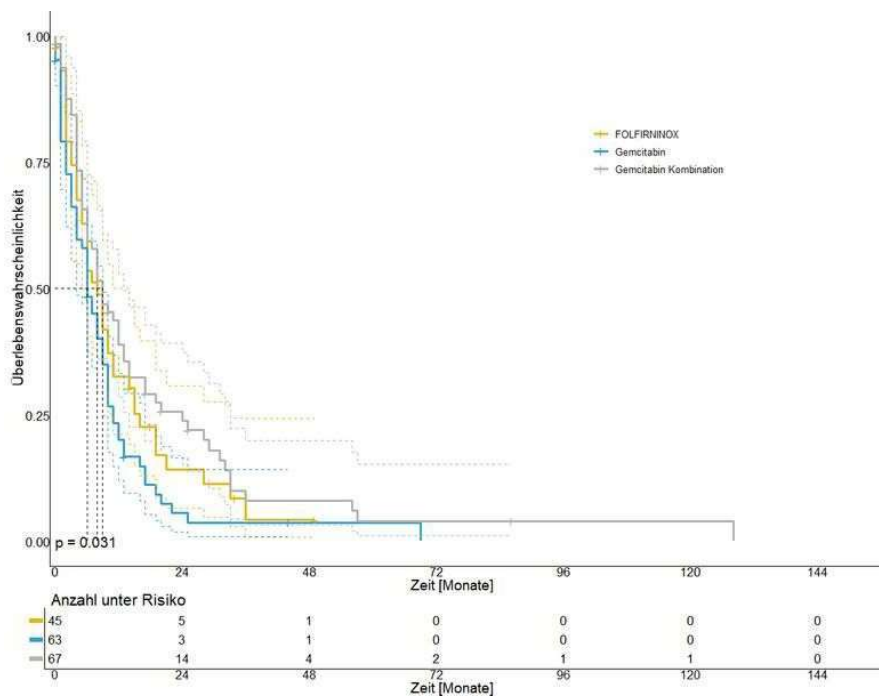


Abbildung 47 Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben gegliedert nach den eingesetzten palliativen Chemotherapieprotokollen: Folfirinox vs. Gemcitabin vs. Gemcitabin-Kombination

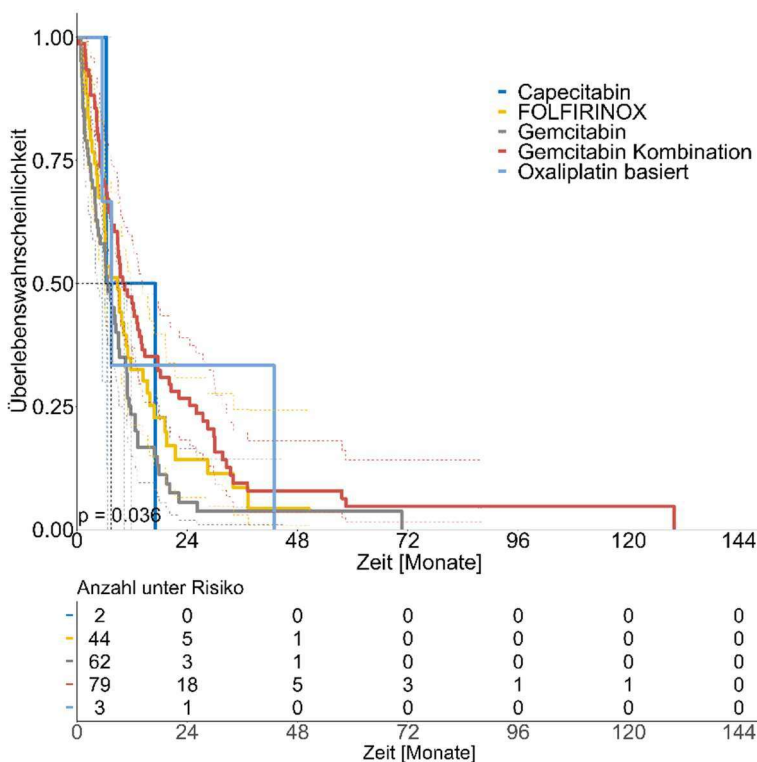


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben gegliedert nach den eingesetzten palliativen Chemotherapieprotokollen

Ein signifikanter Überlebensvorteil stellte in diesem Kollektiv insbesondere die Anwendung einer Kombinationstherapie von Gemcitabin dar. Patienten, die Gemcitabin in Kombination mit einem anderen Chemotherapeutikum erhielten, lebten im Median 3,7 Monate länger ($p < 0,001$), als jene bei denen Gemcitabin als

Monotherapie angewendet wurde (Abb. 49). Eine Therapie nach dem FOLFIRINOX-Protokoll erbrachte einen Überlebensvorteil von 2,2 Monaten, statistisch signifikant, gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie (Abb. 47).

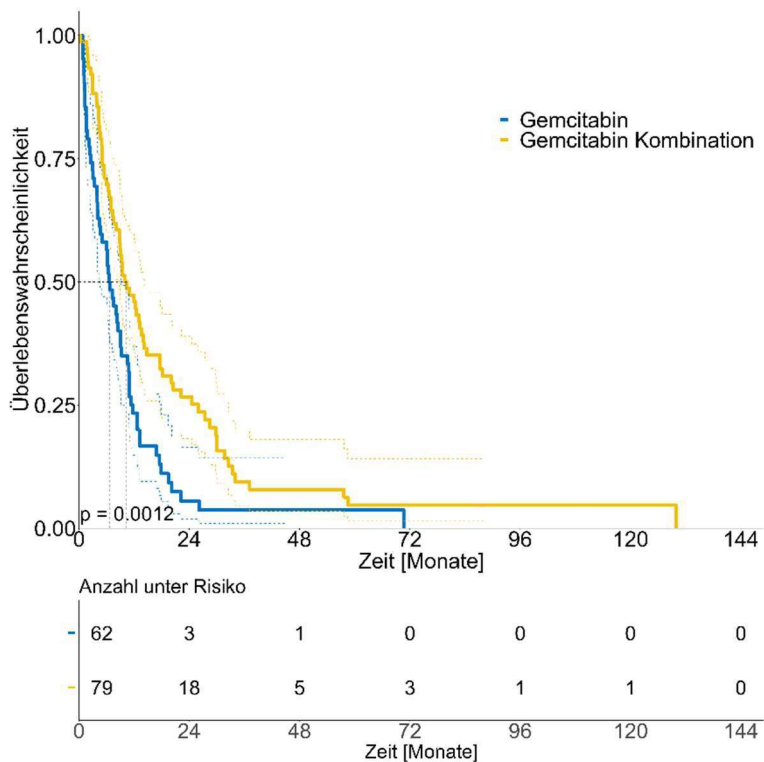


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve, palliative Chemotherapie: Gemcitabin-Mono gegenüber Gemcitabin-Kombination

5 Diskussion

Gegenstand dieser Arbeit war, eine Aussage bezüglich der Prognose bei Patienten mit gesichertem Pankreaskarzinom zu treffen. Dazu wurden detaillierte Patientendaten erhoben, und der Einfluss von Therapiekonzepten und weiteren möglichen klinischen Einflussfaktoren analysiert.

5.1.1 Die Geschlechts- und Altersverteilung

Im Vergleich zu den Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts von 2016 unterscheidet sich das erhobene Kollektiv im Altersdurchschnitt ebenso wie in der Geschlechterverteilung.

Nach Aussage der Krebsgesellschaft des RKI's erkranken beide Geschlechter etwa gleich häufig an einem Pankreaskarzinom (47). Siegel et al. und Ferlay et al. konnten ebenfalls eine Gleichverteilung beider Geschlechter feststellen (48, 49).

In der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Daten erkennt man ein geringes Überwiegen von männlichen Patienten. Das Verhältnis von Frauen zu Männern ist in dem hier vorliegenden Kollektiv etwa 1:1,3. Im Jahr 2018 wurde durch eine erneute Publikation von Siegel et al. bereits ein steigender prozentualer Anteil an männlichen Erkrankten bestätigt (50). Auch in der Analyse von Ilic et al. sowie in der Publikation von Passek wurde eine vermehrte Häufigkeit bei männlichen Erkrankten angegeben (8, 51). Ein möglicher Grund des Überwiegens der männlichen Population besteht darin, dass bei Männern Risikofaktoren, wie z.B. ein erhöhter Alkoholkonsum oder ein Nikotinabusus, häufiger vorliegen.

Vergleicht man das im Rahmen dieser Studie ermittelte durchschnittliche Manifestationsalter von 68 Jahren mit den Angaben der Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts, in denen das Manifestationsalter mit 70-79 Jahren angegeben wird (2, 9), so liegt das Alter in dieser Erhebung 2-11 Jahre niedriger. Dieses ungewöhnlich junge Erkrankungsalter ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Daten an einer universitären Klinik erhoben wurden, wo auch jüngere Patienten zur Evaluation von Therapieoptionen vorgestellt werden (selection bias) und häufiger den Entschluss fassen, in einem universitären Klinikum behandelt zu werden, um Zugriff auf die angebotenen Breite der verfügbaren Therapien und Studien zu erhalten. Die lokale Situation ist damit unterschiedlich allerdings auch nicht vergleichbar mit der

bevölkerungsbezogenen Entwicklung, bei der es aufgrund des demographischen Wandels zu einer steigenden Inzidenz im Alter kommt (2).

Durch die Auftrennung des Kollektivs in zwei Altersgruppen ist ebenso erkenntlich, dass es sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt. Insgesamt waren 75,7% der untersuchten Patienten über 60 Jahre alt.

Es finden sich nur wenige Studien, die den Langzeitverlauf von Patienten mit einem Pankreaskarzinom in einer höheren Alterskategorie widerspiegeln, da das Alter häufig ein Ausschlusskriterium zur Studienintegration ist. Eine Annahme, weshalb ältere Patienten nach Diagnosestellung eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen und eher versterben, könnte unter anderem das steigende Komorbiditätsrisiko sein, weshalb auf einige aggressive, toxische Therapien oder eine radikale Operation verzichtet wird. Daraus ergibt sich eine verkürzte Überlebenszeit der älteren Generation (52). Eine Studie von Casadei et al., die die Überlebenszeit der Altersgruppen <70 und > 70 vergleicht, konnte keinen signifikanten Unterschied des Langzeitüberlebens nach erfolgreicher Resektion eines Pankreaskarzinoms in Bezug auf beide Altersgruppen erkennen lassen ($p=0,87$) (27). Auch Garcea konnte in seiner Publikation, die zahlreiche bereits veröffentlichte Studien vergleicht, keinen Vorteil in einer Altersgruppe feststellen. Bis auf eine Studie von Sperti et al. zeigte keine weitere Studie einen signifikanten Unterschied von der Überlebenszeit in Bezug auf das Alter nach Resektion eines Pankreaskarzinoms (53). Bei Patienten, die sich bei Erstdiagnosestellung in der Altersgruppe < 65 Jahre befanden, erkannte man in diesem Kollektiv ein tendenziell verlängertes Überleben. Auch wenn Patienten unter 65 Jahren eine etwas im Median verbesserte Überlebenszeit aufwiesen, so war dies in der hier erhobenen Analyse statistisch nicht signifikant ($p=0,14$).

Eine Zielsetzung in der Zukunft sollte es sein, ältere Patienten vermehrt in Studie zu integrieren und eine operative Intervention anzubieten, sofern es die Komorbiditäten zulassen, da gezeigt wurde, dass sich das Alter statistisch nicht signifikant auf das Gesamtüberleben auswirkt (27, 54).

Betrachtet man die Überlebenswahrscheinlichkeit bei beiden Geschlechtern in dieser Untersuchung sowie in weitere Studien, so erkennt man therapieunabhängig keinen signifikanten geschlechterspezifischen Unterschied (54, 55). In dieser Untersuchung zeigte sich bei Männern ohne Operation im Median ein scheinbar besseres Überleben von ca. einem Monat, wohingegen Frauen nach operativer Intervention ein

verbessertes Überleben von einem Monat aufweisen, was jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied darstellt.

In den Studien von Casadei et al. und Garcea et al., die vor allem die operative Intervention analysierten, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben bei beiden Geschlechtern (27, 53). Nipp et al. führte eine große multizentrische Studie durch, die genau diese Variablen näher berücksichtigte. Hier konnte kein Unterschied im Outcome bei Patienten in frühen Tumorstadien gesehen werden. Allerdings zeigte sich im fortgeschrittenen Stadium des Pankreaskarzinoms ein schlechteres Outcome für Männer als für Frauen (10, 35, 52).

5.1.2 Risikofaktoren

Neben dem Alter erhöht das Vorhandensein von weiteren Faktoren das Risiko der Entstehung einer bösartigen Entartung des Pankreas. Insgesamt konnte in diesem Kollektiv bei 27 % der Patienten eine retrospektive Erfassung der Risikofaktoren erfolgen. Hier zeigte sich ein bestehender Diabetes mellitus bei 1/4 der Patienten als führend. In der aktuellen Leitlinie wird beschrieben, dass ca. 1 % aller Diabetiker im Verlauf ein Pankreaskarzinom entwickeln. Insgesamt besteht 8-fach erhöhtes Risiko bei Diabetikern eine Entartung des Pankreas zu erleiden (1, 16). Eine gestörte Glukosetoleranz kann allerdings auch Ausdruck eines paraneoplastischen Syndroms im Rahmen der Krebserkrankung sein (4).

In Übereinstimmung mit gängigen Literaturangaben (1–3, 10, 16) konnte in dieser Studie ermittelt werden, dass der Einfluss erworbener Risikofaktoren wie z.B. Adipositas (BMI >30), Rauchen, chronische Pankreatitis und ein Alkoholabusus die Entstehung eines Pankreaskarzinoms begünstigen. In dieser Erhebung konnte man erkennen, dass ein leicht verlängertes Überleben von 10,96 gegenüber 10,16 Monaten bei Patienten mit einem Risikofaktor vorliegt. Dies zeigte sich allerdings statistisch als nicht signifikant.

In mehreren Studien wird ein genetisches Risiko von 10 % in der Krankheitsentstehung eines Pankreaskarzinoms angegeben, dies konnte bei unserer Analyse nicht widerspiegelt werden (2, 4, 16). Diese Abweichung ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass diese Angaben nicht standardmäßig erfasst wurden.

5.1.3 Tumormarker

In der erhobenen Datenerfassung konnten bei insgesamt 378 von 552 Patienten im Rahmen der Diagnosestellung ein CA 19-9 Wert und bei 355 Patienten ein aktueller CEA-Wert erhoben werden. Mithilfe der erhobenen Daten konnte eine statistisch signifikante Korrelation der Erhöhung des CA 19-9-Wertes mit einer sinkenden Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0,001$) nachgewiesen werden. Ebenso konnte diese signifikante Beobachtung bei CEA-Erhöpfung beschrieben werden ($p = 0,023$).

Patienten, die bei Diagnosestellung eine Erhöhung des CA 19-9 aufwiesen, verstarben im Median 6,3 Monate früher (15,7 Monate gegenüber 9,4 Monaten) als jene ohne eine Erhöhung. Bei einer CEA-Erhöpfung oberhalb des Medians konnte bei Diagnosestellung ein früheres Versterben von 5,6 Monaten im Median beobachtet werden (12,8 Monate gegenüber 7,2 Monaten). Die erhobenen Daten zeigten sich unabhängig von der durchgeführten Therapie.

In einer Studie von Distler et al. konnte die Korrelation der Tumormarker auf die Prognose, insbesondere in höheren Stadien, erhärtet werden. Hier wurden bei insgesamt 264 Patienten vor einer operativen Resektion beide Tumormarker bestimmt. Man sah eine statistisch signifikante Verschlechterung der Überlebenszeit bei Erhöhung der Tumormarker (8, 22, 53). Auch in der Studie von Holden Frieder et al., welche die Korrelation des Tumormarkers mit der Überlebenszeit bei Vorliegen eines Kolon-Karzinoms untersuchte, konnte gezeigt werden, dass beide Tumormarker tendenziell bei den Patienten mit einer schlechteren Prognose erhöht waren (20).

Des Weiteren wurde in der Publikation von Sinn und Heinemann eine Korrelation des CA 19-9-Wertes mit dem Überleben bei Einleitung einer Zweitlinientherapie herausgestellt. Patienten, die einen nur diskret erhöhten CA 19-9-Spiegel aufwiesen, zeigten bessere Therapieerfolge und eine bessere Prognose (5).

Eine routinemäßige Entnahme von Tumormarkern im Rahmen einer Krebsvorsorge wird aufgrund der fehlenden Sensitivität und Spezifität nicht für das Pankreaskarzinom empfohlen (8, 16). Beim diagnostizierten Pankreaskarzinom sind jedoch speziell CA 19-9 und CEA wichtige Laborparameter zur Verlaufskontrolle und als Prognoseparameter (10, 13, 17, 22).

5.1.4 Tumorlokalisation

Wie analog in den bisher publizierten Studien beschrieben, lag bei der Analyse dieses Kollektivs die Hauptmanifestation des Pankreaskarzinoms im Bereich des Kopfes. Hier zeigen sich gemäß den Literaturangaben ca. 72 % der Tumore (4, 14).

In der vorliegenden Studie konnte, unabhängig von der Therapie, ein prognostisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die mediane Überlebenszeit aufgezeigt werden. Pankreaskopfkarzinompatienten hatten, unabhängig von der durchgeführten Therapie, mit 12,7 Monaten das beste mediane Überleben ($p < 0,01$). Die schlechteste Überlebenswahrscheinlichkeit, mit 7,8 Monaten, hatten Patienten, deren Tumor bereits mehrere Bereiche des Pankreas infiltrierte. Die Publikation von Friess et al. belegt ebenfalls die beste Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Pankreaskopfkarzinomen, allerdings werden in dieser Studie lediglich Patienten, die operativ versorgt wurden, verglichen (23).

Die Veröffentlichung von Loos et al. zeigt ähnliche Ergebnisse. Hier weisen Pankreaskorpus- und -schwanzkarzinome nach Resektion die schlechteste Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Diese Prognoseunterschiede lassen sich vor allem durch die fehlende Symptomatik der Erkrankung erklären. Karzinome, die sich im Bereich des Korpus oder im Bereich der Schwanz befinden, können aufgrund der Ausbreitungsfähigkeit im Retroperitonealraum länger unentdeckt bleiben und zeigen zudem eher unspezifische Symptome auf, wohingegen Pankreaskopfkarzinome in der Nähe der Ampulle tendenziell früher symptomatisch werden z.B. durch einen Verschlussikterus (4, 23, 26). Eine frühe Infiltration der Pfortader, des Truncus coeliacus sowie der Milzvene mit einer daraus resultierenden hämatogenen Aussaat trägt zu der insgesamt reduzierten 5-Jahres-Überlebensrate von Kauda- und Corpuskarzinomen bei (3, 19, 23). Dies ist laut der Publikation von Berger et al. bereits bei jedem zweiten Patienten mit einem Korpus- oder Kaudakarzinom bei Diagnosestellung zu erkennen (3).

Es zeigte sich kein geschlechterspezifischer Unterschied bei den beobachteten Tumorlokalisationen. Bei beiden Geschlechtern wurden Korpus- und Schwanzkarzinome erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und gingen mit einer schlechteren Prognose einher. Die erhobenen Daten spiegeln sich in den Literaturangaben wider (3, 23, 26). Die Verteilung der Lokalisation des Primärtumors

unterliegt einer multifaktoriellen Genese und ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht geklärt.

5.1.5 Klassifikation und Stadieneinteilung

In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass das T-Stadium als wichtiger Prognosefaktor einen großen Einfluss auf die Überlebenszeit nimmt (53). Es zeigt sich eine deutliche Korrelation der Tumorgröße mit der Überlebenszeit. In dieser Untersuchung konnte eine signifikante Verkürzung der Überlebenszeit von insgesamt 29,8 Monaten bei Patienten beobachtet werden, die sich bei Diagnosestellung im T-Stadium 3 oder 4 befanden, gegenüber Patienten mit dem Stadium T1 oder T2. Im Detail lebten Patienten im Stadium T1 im Median 52 Monate, Patienten im Stadium T4 wiederum 6 Monate. Carcea et al. publizierte eine sich ähnliche Tendenz (53). Die Tumorgröße korreliert mit dem Vorhandensein von Metastasen und einer möglichen Lymphknotenbeteiligung. Tumore in einem höheren „T“-Stadium weisen häufiger Lymphknotenmetastasen oder bereits organferne Metastasen auf (3).

Als weiterer statistisch signifikanter Prognosefaktor, mit einer deutlichen Reduktion der Überlebenszeit, gilt ein gesicherter Lymphknotenbefall (54). Es zeigte sich durch unsere Analyse eine Verkürzung der medianen Überlebenszeit von 9 Monaten (25,9 Monate gegenüber 16,9 Monaten) bei Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung ($p < 0,01$).

Haben sich bereits Fernmetastasen manifestiert (M1), so wird die Überlebenszeit nochmal erheblich verkürzt.

Insgesamt untermauern die Resultate dieser Datenerfassung die aktuelle Studienlage und zeigen ebenfalls eine negative Korrelation zwischen Tumorstadium, Lymphknotenmetastasierung und organferne Metastasen mit der Überlebenszeit (1, 2, 4, 12, 35, 53, 54).

Die Hauptursache hierfür ist, dass der einzig kurative Ansatz die operative Entfernung des Tumors darstellt. Um dies zu gewährleisten, muss das Pankreaskarzinom in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Die Einleitung einer palliativen Chemotherapie gilt als einzige Therapie, jedoch verlängert sie das Leben nur ungenügend (1, 2, 4, 19). Es ist eindeutig hervorzuheben, dass eine frühe Diagnosestellung eine weitere Tumorausbreitung verhindert und daher bei gegebener Operabilität eine zeitnahe Exzision erfolgen sollte. In Zukunft sollen vermehrt Untersuchungen und ggf. sogar

Screeningverfahren etabliert werden, mit deren Hilfe eine weitaus frühere Diagnosestellung erfolgen kann.

5.2. Therapie

Trotz zunehmender Möglichkeiten und großer Fortschritte in der Medizin, bleibt die Prognose des Pankreaskarzinoms problematisch (2, 5). Im nächsten Abschnitt folgt eine Übersicht der Therapiemöglichkeiten.

5.2.1 Kurativ intendierte Verfahren

Karzinome, die sich im Bereich des Pankreaskopfes befanden, wurden in der hiesigen Untersuchung mehrheitlich mit Hilfe der klassischen Whipple-Operation behandelt. Insgesamt erhielten 159 Patienten eine Operation nach Whipple und 20 Patienten eine Operation nach Traverso-Longmire. Dies spiegelt das derzeitige Vorgehen gemäß der Literatur nicht wider, da zunehmend eine pyloruserhaltende Operation nach Traverso-Longmire durchgeführt wird (4, 26, 56). Patienten, die in unserem Kollektiv eine pyloruserhaltende Operation erhielten, lebten tendenziell im Median 4,9 Monate länger, jedoch zeigte dies keine statistische Signifikanz. Publierte Studien zeigen sich ähnelnd, es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf Morbidität und Mortalität, insbesondere des Langzeitüberlebens der beiden gängigen OP-Verfahren bei Vorliegen eines Pankreaskopfkarcinoms, verzeichnet werden (1, 4, 19, 23, 26).

Nach erfolgter R0-Resektion konnte in der uni- und multivariaten Analyse ein Vorteil für Patienten, die an einem Pankreasschwanzkarzinom operiert wurden, im Median mit 21,3 Monaten, die längste Überlebenszeit nachgewiesen werden. Diese Angaben decken sich nicht mit den Erkenntnissen anderer Publikationen in denen die beste 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach R0-Resektion von 17 % (Pankreaskopfkarcinome) vs. 15 % (alle Pankreaskarzinome) angegeben wird (23, 26).

Aus vielen Studien geht hervor, dass für die Operation, in Bezug auf die Morbidität und Mortalität, ein Krankenhaus mit einer hohen Expertise und somit hohen Fallzahl von besonderer Bedeutung ist und gewählt werden sollte (3, 19, 23).

Zusammengefasst beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion ca. 10-20 % (23, 26). Trotz operativer R0-Resektion kann in der durchgeführten

Literaturrecherche nur eine geringe Heilungsrate mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 2 % festgestellt werden (3).

5.2.2 Adjuvante Therapien

Adjuvante Chemotherapien haben sich in der heutigen Zeit als Therapiemethode nach erfolgreicher R0-Resektion deutlich bewährt, so dass jeder Patient, der einen ausreichenden Karnofsky-Index aufweist, eine solche Therapie erhalten sollte. In der hiesigen Erhebung zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens im Median von 8 Monaten. Dies entspricht in etwa der aktuellen Studienlage (3, 28, 30–32).

Mehrere randomisierte Phase-III-Studien konnten den signifikanten Vorteil einer adjuvanten Therapie belegen. Zum Beispiel wurde in der CONKO-001-Studie die Gabe von Gemcitabin gegenüber einer reinen Kontrollgruppe nach dem BSC-Ansatz beobachtet. Hier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten, die eine systemische Chemotherapie mit Gemcitabin erhielten im Median von 6,9 Monate auf 13,4 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg somit auf 21 % gegenüber einer 5-Jahres-Überlebensrate von 9 % bei den Patienten, die eine alleinige Operation erhielten (57–59).

In der ESPAC-3-Studie wurde 5-FU/FA gegenüber Gemcitabin-Mono bei 1088 Patienten im direkten Vergleich als adjuvanter Therapieansatz analysiert. Es zeigte sich eine ungefähr gleichwertige Wirksamkeit beider Substanzen, mit einer Überlebenszeit von 23 Monaten in der 5-FU-Gruppe gegenüber 23,6 Monaten in der Gemcitabin-Mono-Gruppe (30).

2015 veröffentlichte Sinn et al. die CONKO-005-Studie, im Rahmen dessen die Kombination von Gemcitabin mit Erlotinib gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie als adjuvanter Therapieansatz verglichen wurde. Nach 5 Jahren erkannte man keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die progressionsfreie Überlebenszeit, auch in Bezug auf die Überlebensrate konnte man keinen signifikanten Benefit erkennen (60).

Eine weitere Kombinationstherapie wurde in der ESPAC-4-Studie 2016 durch Neoptolemos et al. veröffentlicht. Die Studie stellte eine Monotherapie mit Gemcitabin einer Kombinationstherapie mit Capecitabin gegenüber. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Kombinationstherapie von 2,5 Monaten (25,5 Monate gegenüber 28,0 Monaten) (61).

Ein neuer vielversprechender Therapieansatz wurde erstmals 2018 in einem Abstract auf der ASCO beschrieben. Hier wurde ein modifiziertes FOLFIRINOX-Schema als adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher R0-Resektion verabreicht. Durch diesen Einsatz konnte im Median ein Überleben von 54,4 Monate erzielt werden (26).

Tabelle 9: Adjuvante Chemotherapie-Studien im Vergleich

| Autor/Studie | Jahr | Therapeutikum | Überlebenszeit in Monaten |
|------------------------------|-------------|---|----------------------------------|
| Oettle, Neuhaus CONKO-001 | 2007/2013 | Gemcitabin-mono vs. Beobachtung | 13,4 Monate vs. 6,9 Monate |
| Neoptolemos ESPAC-3 | 2010 | Gemcitabin-mono 5-FU vs. | 23 Monate vs. 23,6 Monate |
| Sinn CONKO-005 | 2015 | Gemcitabin-mono vs. Gemcitabin + Erlotinib | 26,5 Monate vs. 24,6 Monate |
| Neoptolemos ESPAC-4 | 2016 | Gemcitabin-mono vs. Gemcitabin + Capecitabin | 25,5 Monate vs. 28,0 Monate |
| ASCO-Report | 2018 | Gemcitabin-mono vs. m-FOLFIRINOX | 25 Monate vs. 54,4 Monate |
| Diese Studie | 2005-2015 | Adjuvante Therapie Ohne adjuvante Therapie | 20,4 Monate 12,4 Monate |

Demzufolge sollten alle Patienten nach erfolgreicher operativer Therapie eine adjuvante Chemotherapie erhalten, da dies signifikant eine Verlängerung der Überlebenszeit bewirkt. Dieser bereits in der Literatur beschriebene Benefit ließ sich auch anhand der von uns durchgeführten Datenerhebung nachweisen. Bei der Wahl des richtigen Chemotherapeutikums zeigte sich allerdings entgegen der aktuellen Literaturempfehlung, ein scheinbarer, jedoch statistisch nicht signifikanter Überlebensvorteil bei Patienten, die eine reine Gemcitabin-Monotherapie erhielten gegenüber Patienten, die eine kombinierten Chemotherapie erhielten. Dies kann durch den bereits länger zurückliegenden Beobachtungszeitraum, sowie der kleinen Anzahl an Patienten, die ein anderes Chemotherapeutikum (18,3 % der Patienten) als Gemcitabin-Mono (81,7 % der Patienten) erhielten, begründet sein.

5.2.2.1 Radiochemotherapien

In unserer Stichprobe wurde lediglich bei 2 Patienten eine Radiochemotherapie durchgeführt, sodass hierzu keine valide Aussage getroffen werden kann.

Die ESPAC-1-Studie, die 2004 veröffentlicht wurde, legte einen negativen Effekt einer Radiatio gegenüber einer alleinigen Chemotherapie dar. Die Methodik erscheint zur tatsächlichen Nutzenbeurteilung allerdings ungeeignet (59). Die GITSG-Studie, mit einem jedoch sehr kleinen Stichprobenkollektiv von 43 Patienten und somit nicht in die Allgemeinbevölkerung übertragbaren Patientenkollektiv, konnte einen signifikanten Überlebensvorteil einer adjuvanten Radiochemotherapie nachweisen. Hier erfolgte im Jahr 1985 die Untersuchung mit einer 40-Gy-Radiatio und einer systemischen 5-FU-Gabe gegenüber einer alleinigen Beobachtungsgruppe ohne medikamentöse Maßnahmen. Seit dieser Studie gehört eine adjuvante Radiochemotherapie im nordamerikanischen Raum zur Standardtherapie bei Patienten, die eine operative Resektion des Pankreaskarzinoms erhielten (62).

2010 wurde nochmals eine Radiochemotherapie gegenüber einer reinen Gemcitabin-Monotherapie in der Studie von van Laethem veröffentlicht. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Überlebensvorteil bei Durchführung einer Radiochemotherapie (63).

Generell zeigt sich eine Diskrepanz hinsichtlich dem Behandlungskonzept der Vereinigten Staaten, denn dort gilt eine Radiochemotherapie als protokollgerechtes Therapiekonzept. Aus diesem Grund sollte gerade bei einer R1-Resektion eine genaue individuelle Prüfung erfolgen. So zeigte eine Metaanalyse der beiden oben genannten Studien gerade hier einen zusätzlichen Nutzen (64, 65).

Weiterhin sollten interdisziplinäre Analysen den Stellenwert einer Radiochemotherapie, im Rahmen der Behandlung eines Pankreaskarzinoms, erforschen.

5.2.3 Palliative Therapieintention

Ca. 40 % der Patienten weisen bei Diagnosestellung Fernmetastasen auf. Weitere 20 % sind aufgrund des lokal fortgeschrittenen Tumors inoperabel. Meist handelt es sich um hepatische oder peritoneale Metastasen. Dies konnte auch in unserem analysierten Kollektiv bestätigt werden. 49,5 % der Patienten zeigten Lebermetastasen, 17,4 % wiederum eine Peritonealkarzinose.

Im palliativen Therapieansatz kann nochmals zwischen zwei Therapiekonzepten differenziert werden. Patienten in einem guten Allgemeinzustand erhalten in der Regel eine systematische Chemotherapie. Patienten in einem reduzierten Allgemeinzustand, oder diejenigen, die keine Chemotherapie wünschen, werden nach dem BSC-Ansatz behandelt. Die vorliegende Studie belegt, dass in der uni- und multivarianten Analyse ein statistisch signifikanter Überlebensunterschied zu verzeichnen ist. Patienten, mit einer systemischen Chemotherapie, leben im Median 8,8 Monate, wohingegen Patienten, die lediglich eine symptomorientierte Betreuung erhielten, ein medianes Überleben von nur 1,6 Monate erreichen ($p < 0,01$). Entsprechende Zahlen wurden ebenfalls publiziert (35).

Seit über 20 Jahren hat sich eine Chemotherapie mit dem Pyrimidin-Antagonisten Gemcitabin etabliert. In unserem Kollektiv erhielt ebenfalls die Mehrzahl der Patienten eine solche Therapie. Patienten, die eine Gemcitabin-Monotherapie erhielten, lebten im Median 6,6 Monate. Diese Überlebenszeit deckt sich mit denen der Literatur (2, 4, 44).

1997 wurde erstmals durch die Zulassungs-Studie von Burris et al. eine Untersuchung der Therapie mit Gemcitabin gegenüber 5-FU veröffentlicht, die einen signifikanten Überlebensvorteil von Gemcitabin zeigte (5,6 Monate gegenüber 4,4 Monaten) (24). Eine nochmalige Verbesserung der Überlebenszeit konnte 2009 nach Poplin et al. Durch die Anwendung einer Fixed Dose Rate bei Gemcitabinanwendung verzeichnet werden. Das Ergebnis dieser Studie hat sich im Nachhinein jedoch als nicht signifikant herausgestellt (65, 66).

Da durch eine reine Gemcitabin-Therapie eine verlängerte, jedoch limitierte Verlängerung der Überlebenszeit erzielt wurde, erfolgten in den nachfolgenden Jahren mehrere klinische Studien, die eine weitere Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Kombinationstherapie erprobten. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Anwendung einer Kombinationstherapie gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie ($p < 0,01$).

Capecitabin wurde bereits in mehreren Studien als möglicher Kombinationspartner des Gemcitabin untersucht. In den Studien von Scheithauer 2003, und Herrmann 2007 konnte kein signifikanter Vorteil einer Kombinationstherapie erhoben werden (67, 68). Im Jahr 2009 wurde durch die Publikation von Cunningham erstmals ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Remissionsrate und das progressionsfreie Überleben gezeigt

(69), so dass 2017 durch die Studie von Lee nochmals Capecitabin in Kombination mit Gemcitabin untersucht wurde. Es gelang der Nachweis einer jedoch nicht signifikanten ($p=0,06$) Verbesserung der mittleren Überlebenszeit von 2,8 Monaten gegenüber der Monotherapie (10,3 vs. 7,5 Monate) (70). Tatsächlich stach diese Therapiemodalität in der von uns durchgeführten Erhebung hervor. Patienten, die eine Systemtherapie mit Capecitabin erhielten, wiesen im palliativen Ansatz mit 11,7 Monaten die beste Überlebenszeit auf, während diese bei Patienten mit einer Gemcitabin-Monotherapie bei 6,6 Monaten lag. Diese Erhebung hat sich jedoch als statistisch nicht signifikant herausgestellt. Ein Grund für diese verbesserte Tendenz könnte sein, dass unsere Erhebung in der Zeit vor der Zulassung durchgeführt wurde und Capecitabin, im Rahmen von Studien, vor allem junge Patienten in einem guten Allgemeinzustand erhielten.

Als weitere Kombinationspartner der Gemcitabin-Therapie wurde in Studien die Kombination mit einem Platinderivat (Cisplatin oder Oxaliplatin) erprobt. Es zeigte sich lediglich in zwei Studien eine signifikant verbesserte progressionsfreie Überlebenszeit, eine Verbesserung der Krankheitsstabilisierung sowie eine Erhöhung der Remissionsraten (42, 66, 66, 71–75). Im Hinblick auf die mittlere Überlebenszeit konnte für keine Platin-Kombination eine signifikante Verbesserung verzeichnet werden. Des Weiteren weist die Kombination mit Oxaliplatin eine signifikante Erhöhung der Nebenwirkungsrate auf (75). Generell sind platinhaltige Kombinationstherapien nur für Patienten in einem guten Allgemeinzustand anzuraten (1). Die Anwendung von Oxaliplatin fand in dieser Erhebung bei einem sehr kleinen Patientenkollektiv statt. Das mediane Überleben wurde mit 7,4 Monaten angegeben und man sah tendenziell einen Vorteil gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie. Grundsätzlich ist diese verbesserte Überlebenszeit auf die Durchführung bei Patienten in einem guten Allgemeinzustand im Rahmen von Studien zurückzuführen.

Große Erfolge, sowohl in Anbetracht der Remissionsrate (7 vs. 23 %) als auch in Bezug auf das progressionsfreie Überleben, erzielte die Kombination von Gemcitabin mit nab-Paclitaxel. Ferner konnte man in der Studie von Hoff positive Effekte bei der mittleren Überlebenszeit von 8,5 Monaten gegenüber einer Monotherapie mit 6,7 Monaten erkennen. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant (40). Aufgrund der geringen Fallzahl konnte in unserem Patientenkollektiv keine übertragbare Überlebenszeitanalyse bezüglich einer nab-Paclitaxel-Therapie durchgeführt werden.

2011 konnte erstmals eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit durch die PRODIGE4/ACCORD11-Studie erhoben werden. Hier wurde eine Monotherapie mit Gemcitabin gegenüber einer gemcitabinfreien, jedoch platinhaltiger Kombinationstherapie, nach dem FOLFIRINOX-Protokoll, verglichen. Hier zeichnete sich eine Überlegenheit des FOLFIRINOX-Protokolls ab. Dies spiegelte sich mit einer signifikanten Verlängerung der mittleren Gesamt-Überlebenszeit von 11,1 Monaten gegenüber 6,8 Monaten (44, 76) wider. Diese Datenauswertung zeigt einen Vorteil in der Anwendung des FOLFIRINOX-Protokolls gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie von 2,2 Monaten und erreicht damit nicht die Ergebnisse der publizierten Literatur. Zugrunde liegt ein kleines Patientenkollektiv, das gemäß dem FOLFIRINOX-Protokoll behandelt wurde. Diese Erhebung ist somit nicht auf die Gesamtheit der Pankreaskarzinompatienten übertragbar, jedoch statistisch signifikant.

Als einziger neuer Ansatzpunkt, hinsichtlich der Anwendung einer zielgerichteten Substanz, hat sich der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib mit einem signifikanten Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und die mittlere Überlebenszeit erwiesen (39). Dieser Unterschied konnte nur bei bereits metastasierten Tumoren beobachtet werden, so dass Erlotinib nur bei metastasiertem Pankreaskarzinom zugelassen ist. Bei der Anwendung ist eine Verlängerung des Überlebens mit Rash 10,5 Monate gegenüber 5,3 Monaten bei Patienten ohne Rash zu erkennen (1, 77, 78). Additiv wurde bei dieser Kombination durch Einsatz des VEGF-Antagonisten Bevacizumab versucht, eine weitere Verbesserung der Überlebensrate zu erzielen. Die Kombination konnte nur in Hinblick auf ein längeres progressionsfreies Überleben einen signifikanten Unterschied erzielen (1 Monat), jedoch keinen Unterschied in Bezug auf das Überleben verzeichnen (38). Da Erlotinib erstmals 2011 zugelassen wurde und unsere Datenerhebung bis einschließlich 2015 durchgeführt wurde, konnte keine ausreichende Fallzahl generiert werden, um über die Effektivität dieser kombinierten Therapie eine verlässliche Aussage zu treffen.

Eine mögliche Ansprechrate der zytotoxischen Therapie, in Bezug auf die Lokalisation, wurde nicht ausreichend belegt, so dass hier in Zukunft noch Studien notwendig sind, die insbesondere diesen Faktor berücksichtigen.

Schlussfolgend kann festgehalten werden, dass nach Diagnosesicherung und bei Nachweis einer Inoperabilität schnellstmöglich mit einer systemischen Therapie begonnen werden sollte. Diese Therapie ist so lange durchzuführen, bis sich ein

Progress zeigt. Für die Zukunft ist zu erwarten, dass durch weitere Fortschritte der Forschung prädiktive Biomarker die Therapieauswahl beim Pankreaskarzinom mitbestimmen, so wie dies bereits bei zahlreichen Tumorentitäten der Fall ist.

5.3 Limitationen dieser Studie

Es handelt sich bei dieser Datenerhebung um eine rein retrospektive, monozentrische Datenerhebung. Mögliche Fehler durch Fehleintragungen, Dokumentationsänderungen, Änderungen der Klassifikation oder der Therapieanpassung sind nicht auszuschließen. Ebenfalls ergaben sich durch eine teilweise lückenhafte Dokumentation Einschränkungen in der Analyse. Die Gabe der Chemotherapeutika erfolgte zum Teil in externen onkologischen Praxen, infolgedessen erschwerte dies das Follow-Up. Ein möglicher Störfaktor in der Überlebensanalyse könnte auch das Fehlen der genauen Chemotherapeutikadosierung sein.

Das Erstdiagnose-Datum fiel in der Regel auf das Datum der histologischen Sicherung bzw. bei operierten Patienten auf das Datum der Operation. Bei extern diagnostizierten Pankreaskarzinomen war in manchen Fällen, je nach Vollständigkeit der mitgeführten Befunde, nur ein monatsgenaues bzw. ein jahresgenaues ED-Datum zu erheben. Bei manuell nachgetragenen Daten z.B. dem Sterbedatum, Laborparametern oder TNM-Stadien, können, trotz größter Sorgfalt, Übertragungsfehler nicht ausgeschlossen werden.

Da es sich hier, wie auch in anderen Studien, um eine rein retrospektive Analyse handelt, besteht die Möglichkeit, dass eine zu hoch angesetzte Wahrscheinlichkeit des Überlebens generiert wurde.

6 Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom zählt zu den häufigsten Krebstodesursachen weltweit. Aufgrund des infiltrativen Wachstums in umliegende Strukturen geht die Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle mit einer infausten Prognose und einer hohen Sterberate einher. Klassische Frühsymptome existieren nicht. Die Symptomatik zeigt sich eher unspezifisch, so dass die Erkrankung meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 552 Patienten mit der Diagnose eines Pankreaskarzinoms in unterschiedlichen Stadien rein retrospektiv betrachtet. Diese Patienten wurden im Zeitraum von 2005 bis 2015 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz behandelt.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, korrelierende Faktoren mit der Überlebenszeit ausfindig zu machen und zu beschreiben. Ferner sollten Faktoren erhoben werden, die einen Einfluss auf die Prognose ausüben.

Sowohl das Geschlecht als auch das Patientenalter zeigten keinen signifikanten Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Patienten in einem höheren Alter sollte daher aus Altersgründen eine Therapie oder einen Studieneinschluss nicht vorenthalten werden.

Jedoch wurde eine Korrelation hinsichtlich der Tumorgroße und des Stadiums bei Diagnosestellung als bedeutsamer Prognoseparameter der Überlebenswahrscheinlichkeit erkannt. Des Weiteren konnte belegt werden, dass eine Erhöhung der Tumormarker CA 19-9 und CEA mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht.

Zudem wurden unterschiedliche Therapiestrategien untersucht. Als effektivstes Therapiekonzept zeigt sich die operative R0-Resektion mit einer folgenden adjuvanten Chemotherapie. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit der Fachrichtungen sollte auch in Zukunft weitergeführt und gefördert werden.

Des Weiteren wurden die Therapiemöglichkeiten in einem fortgeschrittenen, nicht mehr resektablen Stadium, analysiert. Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte sich bei Patienten, die eine palliative, systemische Chemotherapie erhielten gegenüber den Patienten, die nach dem BSC-Ansatz

behandelt wurden. Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, lebten im Durchschnitt 7,3 Monate länger.

Bei Betrachtung der angewandten Chemotherapeutika zeigte sich ein deutlicher Vorteil bei der Anwendung einer Kombinationschemotherapie gegenüber einer alleinigen Gemcitabin-Monotherapie. Die Wahl der Substanz sollte partizipativ unter Berücksichtigung des ECOG-Performance-Status, sowie der zu erwartenden Nebenwirkungen getroffen werden. Auch bei einem reduzierten Allgemeinzustand konnte mit einer systemischen Gemcitabin-Monotherapie ein signifikanter Vorteil erreicht werden, so dass dieser Ansatz nach Möglichkeit dem BSC-Ansatz vorgezogen werden sollte.

Die erhobenen Daten stimmen in Bezug auf die Prognosefaktoren und Therapiekonzepte mit der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. überein.

In Zukunft sollte die Frage nach der optimalen Dauer bzw. Sequenz einer Therapie, sowie der Nutzen einer Erhaltungstherapie anhand von Studien aufgeschlüsselt werden.

Die Bedeutung prätherapeutischer molekularpathologischer Marker wächst im onkologischen Bereich stetig an. Zielgerichtete molekularbiologische Therapeutika zeigen allerdings keinen ausreichenden Nutzen, so dass dies aktuell außerhalb von Studien keine Anwendung findet. Neue Therapieansätze erscheinen vielversprechend. Derzeit wird die Anwendung von einer pegylierten Hyaluronidase (PEGPH), die die peritumorale Stromareaktion in Kombination mit nab-Paclitaxel unterbindet, erprobt. Durch Hemmung des Insulin-like growth factors konnte bereits die Effektivität einer Chemotherapie positiv beeinflusst werden. Weitere bereits bekannte und therapeutisch angewendete Biomarker sind beim Pankreaskarzinom MSI-h-, sowie BRCA-, PALB2-Mutationen.

Zukünftig sollten weitere Biomarker detektiert und genau analysiert werden, um der Therapie des Pankreaskarzinoms eine neue Richtung zu geben.

Literatur

1. Onkologie H.: S3-Leitlinie zum exokrines Pankreaskarzinom Oktober 2013.
2. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Pankreaskarzinom: Onkopedia Leitlinie Pankreaskarzinom [Stand: 09.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html#litID0EQOAG>.
3. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Leder G, Schwarz M, Poch B. Bauchspeicheldrüsenkrebs – Heilungschancen minimal: Pancreatic Cancer – Low Survival Rates; 2008 [Stand: 09.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/59589/Bauchspeicheldruesenkrebs-Heilungschancen-minimal>.
4. Böhmig M, Rosewicz S. Pankreaskarzinom. Z Gastroenterol 2004; 42(3):261–8. doi: 10.1055/s-2004-812693.
5. Sinn M, Heinemann V. Systemtherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms: Aktuelle Standards und Perspektiven. Onkologe 2019; 25(8):696–703. doi: 10.1007/s00761-019-0569-2.
6. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Das Pankreaskarzinom könnte auf Platz 2 der Krebstodesursachen; 2019 [Stand: 15.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/106916/Das-Pankreaskarzinom-koennte-auf-Platz-2-der-Krebstodesursachen-vorruecken>.
7. Online GL. Pankreaskarzinom - Symptome, Diagnostik, Therapie | Gelbe Liste; 2020 [Stand: 10.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/pankreaskarzinom>.
8. Passek K, Bendels MH, Ohlendorf D, Wanke E, Oremek GM, Groneberg DA. Der Tumormarker CA 19-9. Zbl Arbeitsmed 2017; 67(6):327–9. doi: 10.1007/s40664-017-0211-3.
9. Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom): ICD-10 C 25; 2016 [Stand: 08.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html.

10. Tannapfel A. Pankreaskarzinom. Molekulare und chirurgische Pathologie. Pathologie 2010; 31 Suppl 2:225–8. doi: 10.1007/s00292-010-1298-x.
11. Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs: Sterbefälle durch Krebs insgesamt 2017; 2019 [Stand: 09.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>.
12. Voigtländer T, Lankisch T, Grenacher L, Mayerle J. Diagnostik bei Pankreas- und Cholangiokarzinomen. Onkologie 2015; 21(11):1019–31. doi: 10.1007/s00761-015-2928-y.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. Bauchspeicheldrüsenkrebs: Patientenleitlinie DeutscheKrebshilfe 2014; (2. Auflage).
14. Steffen Ormanns, Irene Esposito, Jens T. Siveke, Thomas Kirchner, Jens Neumann. Pathologie und Molekularpathologie des Pankreaskarzinoms. Trillium Krebsmedizin 2014; 23(3):110–5.
15. Onko Internetportal. Klassifikation von Tumoren; 2020 [Stand: 15.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>.
16. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. N Engl J Med 2014; 371(11):1039–49. doi: 10.1056/NEJMra1404198.
17. Manuel, Hidalgo, M. D. Pancreatic Cancer: N Engl J Med 2010.362:1605-1617. N Engl J Med 2010; 362:1605–17.
18. Donghui Li et al. Body Mass Index and Risk, Age of Onset, and Survival in Patients With Pancreatic Cancer. JAMA 2009:2553–62.
19. Göttinger P. Pankreaskarzinom: Chirurgische Konzepte zur kompletten Tumorentfernung. J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2018; 16(3):80–6. doi: 10.1007/s41971-018-0032-z.
20. S. HOLDENRIEDER^{1,2}, P. STIEBER¹, V. LISKA³, V. TRESKA³, O. TOPOLCAN⁴, J. DRESLEROVA⁵, V.M. MATEJKA⁵, J. FINEK⁵ and L. HOLUBEC⁵. Cytokeratin Serum Biomarkers in Patients with Colorectal Cancer. Anticancer Research 2012; (32):1971–6.

21. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Seminars in Cancer Biology* 1999; 9(2):67–81.
22. Distler M, Pilarsky E, Kersting S, Grützmann R. Preoperative CEA and CA 19-9 are prognostic markers for survival after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas - a retrospective tumor marker prognostic study. *Int J Surg* 2013; 11(10):1067–72. doi: 10.1016/j.ijso.2013.10.005.
23. Friess H, Kleeff J, Fischer L, Müller M, Büchler MW. Chirurgische Standardtherapie beim Pankreaskarzinom. *Chirurg* 2003; 74(3):183–90. doi: 10.1007/s00104-003-0620-z.
24. H A Burris 3rd, M J Moore, J Andersen, M R Green, M L Rothenberg, M R Modiano et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial.
25. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(6):1651–60. doi: 10.1245/s10434-008-9839-8.
26. Loos M, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138:169–80. doi: 10.1196/annals.1414.024.
27. Casadei R, Zanini N, Morselli-Labate AM, Calculli L, Pezzilli R, Potì O et al. Prognostic factors in periampullary and pancreatic tumor resection in elderly patients. *World J Surg* 2006; 30(11):1992-2001; discussion 2002-3. doi: 10.1007/s00268-006-0122-5.
28. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014; 32(6):504–12. doi: 10.1200/JCO.2013.50.7657.
29. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297(3):267–77. doi: 10.1001/jama.297.3.267.
30. John P. Neoptolemos, MD Deborah D. Stocken, PhD Claudio Bassi, MD Paula Ghaneh, MD David Cunningham, MD David Goldstein, MD Robert Padbury, MD

- Malcolm J. Moore, MD Steven Gallinger, MD Christophe Mariette, MD Moritz N. Wente, MD Jakob R. Izbicki, MD Helmut Friess, MD Markus M. Lerch, MD Christos Dervenis, MD Attila Oláh, MD. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010; 304(10):1073–81.
31. Strobel O, Büchler MW. mFOLFIRINOX in der adjuvanten Therapie beim Pankreaskarzinom. *Chirurg* 2019; 90(Suppl 2):59. doi: 10.1007/s00104-019-0912-6.
 32. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *JCO* 2018; 36(18):LBA4001-LBA4001. doi: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001.
 33. W Marsh R de, Talamonti MS, Baker MS, Posner M, Roggin K, Matthews J et al. Primary systemic therapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma using mFOLFIRINOX: A pilot study. *J Surg Oncol* 2018; 117(3):354–62. doi: 10.1002/jso.24872.
 34. John P. Neoptolemos, M.D., Deborah D. Stocken, M.Sc., Helmut Friess, M.D., Claudio Bassi, M.D., Janet A. Dunn, M.Sc., Helen Hickey, B.Sc., Hans Beger, M.D., Laureano Fernandez-Cruz, M.D., Christos Dervenis, M.D., François Lacaine, M.D., Massimo Falconi, M.D., Paolo Pederzoli, M.D., Akos Pap, M.D., David Spooner, M.D., David J. Kerr, M.D., and Markus W. Büchler, M.D., for the European Study Group for Pancreatic Cancer. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200–10.
 35. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(18):2607–15. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2551.
 36. H A Burris 3rd, M J Moore, J Andersen, M R Green, M L Rothenberg, M R Modiano et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *JCO* 1997; 15:2403–13.

37. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2017; 389(10073):1011–24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
38. van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, van Laethem J-L et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(13):2231–7. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0238.
39. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(15):1960–6. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
40. Hoff DD von, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369(18):1691–703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
41. Hoff DD von, Ervin TJ, Arena FP, Chiorean EG, Infante JR, Moore MJ et al. Randomized phase III study of weekly nab -paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). *JCO* 2013; 31(4):148-148. doi: 10.1200/jco.2013.31.4_suppl.lba148.
42. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeäs H, Rost A et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):3946–52. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1490.
43. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(1):23–9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.4869.

44. Conroy Thierry, Desseigne Françoise, Ychou Marc, Bouché Olivier, Guimbaud Rosine, Bécouarn Yves et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2011; (364):1817–25.
45. Conroy Thierry, Desseigne Françoise, Ychou Marc, Bouché Olivier, Guimbaud Rosine, Bécouarn Yves et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817–25.
46. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011; 47(11):1676–81. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.011.
47. Wie häufig ist Bauchspeicheldrüsenkrebs? - Deutsche Krebsgesellschaft; 2020 [Stand: 19.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/bauspeicheldruesenkrebs/definition-haeufigkeit.html>.
48. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1):10–29. doi: 10.3322/caac.20138.
49. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5):359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.
50. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
51. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(44):9694–705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
52. Nipp R, Tramontano AC, Kong CY, Pandharipande P, Dowling EC, Schrag D et al. Disparities in cancer outcomes across age, sex, and race/ethnicity among patients with pancreatic cancer. *Cancer Med* 2018; 7(2):525–35. doi: 10.1002/cam4.1277.
53. Giuseppe Garcea, Ashley R Dennison, Clare J Pattenden, Christopher P Neal, Christopher D Sutton, David P Berry. Survival Following Curative Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. A Systematic Review of the Literature. *Journal of the Pancreas* 2008; 9:99–132.

54. Jonathan E. Lim, MS, MD, MPH,*† Michael W. Chien, MPH,* and Craig C. Earle, MD, MSc, FRCPC†. Prognostic Factors Following Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: A Population-Based, Linked Database Analysis of 396 Patients. *Ann Oncol* 2003; 237(1):74–85.
55. Jonathan E. Lim, MS, MD, MPH,*† Michael W. Chien, MPH,* and Craig C. Earle, MD, MSc, FRCPC†. Prognostic Factors Following Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: A Population-Based, Linked Database Analysis of 396 Patients. *Ann Oncol* 2003; 237(1):74–84.
56. Dirk J. Gouma, MD,* Rutger C.I. van Geenen, MD,* Thomas M. van Gulik,* MD, Rob J. de Haan, PhD,† Laurens T. de Wit, MD,* Olivier R.C. Busch, MD,* and Huug Obertop, MD*. Rates of Complications and Death After Pancreaticoduodenectomy: Risk Factors and the Impact of Hospital Volume. *ANNALS OF SURGERY* 2000; 232(6):786–95.
57. Helmut Oettle et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial. *American Medical Association* 2007; (3):267–77.
58. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310(14):1473–81. doi: 10.1001/jama.2013.279201.
59. Neoptolemos John P., Stocken Deborah D., Friess Helmut, Bassi Claudio, Dunn Janet A., Hickey Helen et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200–10.
60. Sinn M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein WO, Waldschmidt D et al. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks—A prospective randomized phase III study. *JCO* 2015; 33(15_suppl):4007. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4007.
61. John P. Neoptolemos, Dan Palmer, Paula Ghaneh, Juan W. Valle, David Cunningham, Jonathan Wadsley, Tim Meyer, Alan Anthoney, Bengt Glimelius, Stephen Falk, Ralf Segersvard, Jakob R. Izbicki, Gary William Middleton, Paul J.

- Ross, Harpreet Wasan, Alec McDonald, Tom David Lewis Crosby, Eftychia Eirini Psarelli, Pascal Hammel, Markus W. Buchler. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III Trial of Adjuvant Combination Chemotherapy of Gemcitabine (GEM) and Capecitabine (CAP) Versus Monotherapy Gemcitabine in Patients with Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: ASCO Meeting Libararay; 2020 [Stand: 19.07.2020].
62. Martin H. Kaiser, MD, Susan S. Ellenberg, PhD. Pancreatic Cancer Curative Resection: Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following. *Arch Surg* 1985; (120):899–903.
63. 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* 2010; 28(29):4450–6. doi: 10.1200/JCO.2010.30.3446.
64. Förtsch C, Fietkau R. Stellenwert der Strahlentherapie im Therapiekonzept des Pankreaskarzinoms. *Onkologe* 2010; 16(6):588–94. doi: 10.1007/s00761-010-1845-3.
65. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JHG et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(8):1372–81. doi: 10.1038/sj.bjc.6602513.
66. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(23):3778–85. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9007.
67. Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003; 14(1):97–104. doi: 10.1093/annonc/mdg029.
68. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for

Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(16):2212–7. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0886.

69. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(33):5513–8. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2446.
70. Lee HS, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Kim HG et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(1):e5702. doi: 10.1097/MD.0000000000005702.
71. Giuseppe Colucci, M.D. Francesco Giuliani, M.D. Vittorio Gebbia, M.D., Ph.D. Maria Biglietto, M.D. Piergiorgio Rabitti, M.D. Generoso Uomo, M.D. Silvio Cigolari, M.D. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: A Prospective, Randomized Phase III Study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. *American Cancer Society* 2002:902–9.
72. Viret F, Ychou M, Lepille D, Mineur L, Navarro F, Topart D et al. Gemcitabine in combination with cisplatin (GP) versus gemcitabine (G) alone in the treatment of locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Final results of a multicenter randomized phase II study. *JCO* 2004; 22(14):4118. doi: 10.1200/jco.2004.22.90140.4118.
73. Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, Hollis DR, Kindler HL, Cusnir M et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. *J Clin Oncol* 2009; 27(33):5506–12. doi: 10.1200/JCO.2009.22.1309.
74. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010; 28(10):1645–51. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4433.

75. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3509–16. doi: 10.1200/JCO.2005.06.023.
76. Conroy Thierry, Desseigne Françoise, Ychou Marc, Bouché Olivier, Guimbaud Rosine, Bécouarn Yves et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817–25.
77. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs H-J, Feuerbach S, Grabenbauer G et al. S3-Leitlinie "Exokrines Pankreaskarzinom" 2007 - Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.-14.10.2006). *Z Gastroenterol* 2007; 45(6):487–523. doi: 10.1055/s-2007-963224.
78. Di Marco M, Di Cicilia R, Macchini M, Nobili E, Vecchiarelli S, Brandi G et al. Metastatic pancreatic cancer: is gemcitabine still the best standard treatment? (Review). *Oncol Rep* 2010; 23(5):1183–92. doi: 10.3892/or_00000749.

7 Danksagung

8 Lebenslauf