

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Therapie des Pankreaskarzinoms:  
Versorgungsrealität am Pankreaskarzinomzentrum  
Schweinfurt

Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von

Seufert Samira  
aus Schweinfurt

Schweinfurt, 01.08.2018

**Referent:** Prof. Dr. med. Stephan Kanzler  
**Korreferent:** Prof. Dr. med. Volker Kunzmann  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch  
**Tag der mündlichen Prüfung:** 22.05.2020  
**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Anatomische und histologische Grundlagen.....	3
1.3	Ätiologie und Pathogenese .....	7
1.4	Symptomatik .....	12
1.5	Diagnostik .....	14
1.5.1	Labor.....	15
1.5.2	Bildgebung .....	15
1.6	Klassifikation .....	19
1.7	Therapieoptionen .....	23
1.7.1	Kurative Behandlung .....	24
1.7.1.1	Operation.....	24
1.7.1.2	Adjuvante Chemotherapie.....	28
1.7.2	Palliative Chemotherapie.....	30
1.7.2.1	Gemcitabine.....	31
1.7.2.2	Folfirinox .....	32
1.7.2.3	Gemcitabine/NabPaclitaxel .....	32
1.7.2.4	Gemcitabine/Erlotinib .....	32
1.7.3	Zweitlinientherapie.....	33
1.7.4	Symptomatisch .....	34
2	Ziel der Arbeit.....	36
3	Material und Methoden .....	37
4	Ergebnisse .....	39
4.1	Patientenkollektiv .....	40
4.2	Überlebensraten aller Patienten im Vergleich.....	51
4.2.1	Gesamtkollektiv.....	53
4.2.2	Geschlecht.....	55
4.2.3	UICC-Stadium.....	57
4.2.4	Nodalstatus .....	59
4.2.5	CA-19-9.....	61
4.2.6	Tumorausdehnung.....	63
4.2.7	Behandlungsziel .....	65

4.3	Vergleich der kurativ operierten Patienten .....	67
4.3.1	Adjuvante Chemotherapie .....	67
4.3.2	Rezidivfreiheit .....	70
4.3.3	Therapie nach Rezidiv .....	72
4.3.4	Palliative Chemotherapie nach Rezidiv .....	74
4.4	Vergleich der palliativen Patienten.....	78
4.4.1	Primär palliativ .....	78
4.4.1.1	BSC oder Chemotherapie .....	78
4.4.1.2	Primär palliative Chemotherapie .....	81
4.4.2	Palliative Behandlung gesamt .....	83
4.4.2.1	BSC oder Chemotherapie .....	85
4.4.2.2	Palliative Chemotherapie.....	87
4.4.2.3	Gemcitabine im Vergleich.....	89
4.4.2.3.1	BSC .....	89
4.4.2.3.2	Sonstige Chemotherapie .....	91
4.4.2.3.3	Folfirinox .....	93
4.4.2.3.4	Gemcitabine/Erlotinib .....	95
4.4.2.3.5	Gemcitabine/NabPaclitaxel .....	97
4.4.2.4	Folfirinox im Vergleich .....	99
4.4.2.4.1	BSC .....	99
4.4.2.4.2	Sonstige Chemotherapie .....	101
4.4.2.4.3	Gemcitabine/Erlotinib .....	103
4.4.2.4.4	Gemcitabine/NabPaclitaxel .....	105
5	Diskussion .....	107
5.1	Patientenkollektiv .....	107
5.2	Überlebensraten.....	109
5.2.1	Gesamtkollektiv.....	109
5.2.2	Geschlechter.....	109
5.2.3	UICC-Stadium.....	109
5.2.4	Nodalstatus .....	110
5.2.5	CA-19-9.....	111
5.2.6	Tumorausdehnung.....	112
5.2.7	Behandlungsziel .....	115
5.3	Kurativ operierte Patienten.....	115

5.3.1	Adjuvante Chemo .....	115
5.3.2	Rezidivfreiheitsrate .....	119
5.3.3	Therapie nach Rezidiv .....	120
5.3.4	Chemo nach Rezidiv.....	120
5.4	Palliative Patienten.....	121
5.4.1	BSC oder Chemotherapie.....	121
5.4.2	Palliative Chemotherapien.....	122
5.4.2.1	Gemcitabine.....	124
5.4.2.2	FOLFIRINOX .....	126
5.4.2.3	GEM/NAB .....	128
5.4.2.4	Gem/Erlo.....	131
5.4.2.5	Zweitlinientherapie.....	132
6	Zusammenfassung.....	135
7	Literaturverzeichnis .....	137
	Abbildungsverzeichnis.....	148
	Tabellenverzeichnis.....	153
	Danksagung .....	157

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Acinar cell carcinoma
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Alkalische Phosphatase
ATM	Ataxia-Teleangiectasia Mutated
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZ	Allgemeinzustand
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast cancer gene
BSC	Best supportive care
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bzw	Beziehungsweise
CA	Carcinom
CA-19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A
CEA	Carcinoembryonales antigen
Chemo	Chemotherapie
CONKO	Charité Onkologie
CR	Complete remission
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DCK	Deoxycytidine kinase
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonucleic acid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Goup
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
ErbB	Erythroblastosis homologue B

ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
Erlo	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endoscopic ultrasound
FA	Folic acid
FAMMM	Familial Atypical Multiple Mole Melanoma
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FDG-PET	Fluorodesoxyglukose-positronenemissionstomographie
FL	Firstline
FNA	Fine needle aspiration
FOLFIRINOX	Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin
FPC	Familiäres Pankreaskarzinom
FU	Fluorouracil
Gem	Gemcitabine
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCP	Hereditary chronic pancreatitis
HENT1	Human äquilibrierenden Nucleoside Transporter 1
HER2	Human epidermal growth receptor 2
HIV	Human immunodeficiency virus
HMLH1	Human MutL homolog 1
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
JAK	Januskinase
KM	Kontrastmittel
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
LAPC	Locally advanced Pancreatic Cancer
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie

Mono	Monotherapie
MPACT	Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH2	MutS protein homolog 2
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
Nab	Nanoparticle albumin bound
OFF	Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Folinsäure
OP	Operation
P16	Protein 16
PA	Pancreatic adenocarcinoma
PALB2	PALB2-Onkogen
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PCA	Pancreatic carcinoma
PCR	Polymerase chain reaction
PD	Progressive disease
PDA	Pancreatic ductal adenocarcinoma
PET	Positronenemissionstomographie
PNET	Pancreatic neuroendocrine tumor
PP-Whipple	Pylorus-Preserving-Whipple
PR	Partial remission
PRSS1	Kationisches Trypsinogen
PRSS2	Anionisches Trypsinogen
QPCS	Queensland Pancreatic Cancer Study
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleic acid
RRM1/2	Ribonucleotide reductase subunit M1/M2
SCC	Squamous cell carcinoma
SCN	Serös-zystische Neoplasien
SD	Stable disease
SL	Secondline
Sono	Sonographie

SPINK1	Serin Protease Inhibitor Kazal Typ 1
SPN	Solid-pseudopapilläre Neoplasien
STAT	Signal transducers and activators of transcribition
STK11	Serine/threonine kinase 11
TNM	Tumor/ Nodus/ Metastase
TP53	TP53-Onkogen
UICC	Union internationale contre le Cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# **1 Einleitung**

Der demografische Wandel in unserer Gesellschaft hat nicht nur soziale und wirtschaftliche Konsequenzen, sondern auch gravierende Auswirkungen auf die Gesundheit der deutschen Bevölkerung. Seit 1970 haben sich beispielsweise die Krebsneuerkrankungen in Deutschland nahezu verdoppelt, wobei man hier anmerken muss, dass die fortschreitende demografische Alterung unserer Gesellschaft nicht die einzige Ursache für diesen Anstieg darstellt.

Sogenannte Lifestylefaktoren, wie etwa die zunehmende Häufigkeit von Adipositas oder der Konsum von Tabak, leisten hier einen erheblichen Beitrag. Nach Schätzungen der WHO sollen etwa ein Drittel der Krebsfälle auf diese Faktoren zurückzuführen sein. Im Bericht zum Krebsgeschehen des Robert Koch Institutes aus dem Jahre 2016 wird außerdem beschrieben, dass rund vier bis zehn Prozent aller Tumorerkrankungen durch Risikofaktoren am Arbeitsplatz verursacht, beziehungsweise mitverursacht sind.

Trotz der steigenden absoluten Anzahl an Patienten, die von Krebserkrankungen betroffen sind, gab es diesbezüglich in den vergangenen Jahren auch positive Trends zu verzeichnen. Seit Beginn der 1990er Jahre ist die tumorbedingte Sterblichkeit zurückgegangen, was wiederum zu einer erhöhten Lebenserwartung mit daraus folgender weiterer Alterung der Gesellschaft führt. Der medizinische Fortschritt ist für den Rückgang der tumorassoziierten Mortalität wohl die wesentliche Ursache, denn es haben sich neben den Therapiemöglichkeiten auch die diagnostischen Verfahren enorm verbessert, sodass Tumore heutzutage sowohl früher erkannt, als auch häufiger kurativ therapiert werden können. Einige Tumorentitäten entziehen sich allerdings noch diesem Trend, hierzu zählt unter anderem das Pankreaskarzinom. (1)

## **1.1 Epidemiologie**

Bauchspeicheldrüsentumore zählen immer noch zu den Krebsdiagnosen mit der schlechtesten Prognose. Dies wird deutlich, wenn man betrachtet, dass die Inzidenzrate nahezu gleichzusetzen ist mit der Sterberate. (2)

Weltweit ist die Prävalenz in wirtschaftlich besser entwickelten Staaten höher als etwa in der dritten Welt oder Schwellenländern wie Indien. Dies ist mitbedingt durch die anfangs bereits erwähnten Lifestylefaktoren, aber man nimmt auch an, dass genetische Faktoren involviert sind. Insgesamt erkranken heute zwei- bis dreimal so viele Menschen an Krebs wie noch vor 40 Jahren. Bereits seit 1970 kann man einen kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz beobachten, in den letzten Jahren vor allem bei Frauen. Bedingt ist diese Entwicklung wahl auch durch die steigende Anzahl weiblicher Raucher. (1)

Immerhin kam man in verschiedenen Studien zu dem Schluss, dass rund ein Drittel der Pankreastumore weitestgehend durch Rauchen und chronischen Alkoholkonsum verursacht sind. Häufig treten diese beiden Faktoren auch in Kombination auf. (3)

In Deutschland kam es in den vergangenen Jahren zu durchschnittlich 14.000 Neuerkrankungen jährlich. Im Jahr 2013 waren es 8700 Männer und 8500 Frauen, bei denen die Diagnose gestellt wurde. (4)

Im Jahr 2016 gab es in Deutschland 16.200 Neuerkrankungen. (5)

In den USA rechnet man im Jahr 2017 mit insgesamt 53.670 Erstdiagnosen, demgegenüber stehen 43.090 erwartete pankreaskarzinombedingte Todesfälle. Der Anteil an Männern und Frauen weist in dieser Prognose keine deutlichen Unterschiede auf. (6)

Bei Betrachtung der häufigsten Krebstodesfälle ist das Pankreaskarzinom derzeit auf Platz vier, dabei liegt es noch hinter Bronchial-, Kolorektal- und Mamma- bzw. Prostatakarzinomen. Eine Studie, welche im September 2016 in der Zeitschrift ACTA ONCOLOGICA veröffentlicht wurde, hat aufgezeigt, dass im Jahr 2017 die Anzahl der Todesfälle die Brustkrebstodesfälle bereits übersteigen könnte. Man ging sogar so weit, dass man von einem Anstieg der pankreastumorbedingten Sterbefälle um 25% bis zum Jahre 2025 ausgeht, vorausgesetzt es ändert sich nichts an der momentanen Entwicklung. Anzumerken ist hier jedoch auch, dass zwar immer noch wesentlich mehr Menschen im Laufe ihres Lebens an Malignomen der Brustdrüse, des Darmes und der Lunge erkranken, jedoch keines dieser Tumorleiden mit einer ähnlich infausten Prognose behaftet ist wie jene des Pankreas. (7)

Die Fünfjahresüberlebensrate wird in der Literatur mit nur etwa 5% beschrieben. Dies liegt unter anderem daran, dass bei Erstdiagnose aufgrund mangelnder Frühsymptome die meisten Tumore bereits lokal fortgeschritten sind oder Fernmetastasen aufweisen. Ein weiterer Grund, weshalb viele Tumore spät entdeckt werden, ist der Mangel an geeigneten Vorsorgemaßnahmen. Zum Beispiel liefert die sonst vielseitig einsetzbare und etablierte Sonografie nicht immer verlässliche Informationen, da das Pankreas in einer Vielzahl von Fällen nur schwer oder gar nicht einsehbar ist. Ursache hierfür kann starker Meteorismus sein oder auch die störende Fettschicht bei adipösen Patienten. Zudem entwickeln sich Pankreastumore häufig derart rasch, dass es kaum möglich ist, Vorsorgenuntersuchungen dementsprechend engmaschig durchzuführen.

Die einzige kurative Therapieoption stellt eine Operation dar, jedoch sind nur 15-20% der Malignome primär resektabel und selbst nach kurativer OP beträgt die Fünfjahresüberlebensrate bislang etwa 20%. Bei Betroffenen kommt es meist sehr früh zu systemischen oder lokalen Rezidiven. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt bei Frauen 75 Jahre, Männer erkranken mit 71 Jahren im Durchschnitt etwas früher. (8)

## **1.2 Anatomische und histologische Grundlagen**

Die sekundär retroperitoneal gelegene seröse Bauchspeicheldrüse lässt sich gliedern in Caput, Corpus und Cauda. 60-70% der Karzinome sind im Kopf lokalisiert, 20-25% im Körper und Schwanz und weitere 10-20% sind diffus über den Drüsenkörper verbreitet. Auch ein Befall des benachbarten Duodenums und der umliegenden Gefäße ist häufig. (8)

Die jeweilige Lokalisation hat sowohl diagnostische, als auch therapeutische Konsequenzen. Karzinome, die beispielsweise die Papilla vateri infiltrieren, führen häufig früher zu einem Verschlussikterus mit den damit einhergehenden Symptomen. Sie haben deshalb meist auch eine etwas bessere Prognose, da sie früher entdeckt und behandelt werden. Die Tumorlokalisierung ist im Falle einer Operabilität entscheidend für die Auswahl des Resektionsverfahrens.

Die partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt, Kausch-Whipple-Operation genannt, ist Standard bei Karzinomen des Pankreaskopfes.

Bei Nachweis von Tumorzellen in weiteren Anteilen der Bauchspeicheldrüse oder Nachbarorganen wird eine totale Pankreatektomie und gegebenenfalls eine umfassende Resektion der umgebenden Strukturen empfohlen. Bei Pankreasschwanzkarzinomen sollte eine Pankreaslinksresektion erfolgen und je nach Infiltration der Umgebung ausgedehnt werden. Die Resektion von Korpuskarzinomen erfolgt über eine subtotale Pankreaslinksresektion oder eine totale Duodenopankreatektomie. (4)

Funktionell ist das Pankreas gegliedert in einen exokrinen und einen endokrinen Anteil. In den exokrinen Bezirken werden vor allem Verdauungsenzyme produziert. Das endokrine Pankreas dient der Hormonsynthese, welche in den sogenannten Langerhans-Inseln stattfindet. Das hier wohl wichtigste Hormon ist das Insulin, welches in den sogenannten  $\beta$ -Zellen synthetisiert wird. Weitere Hormone sind der Insulingegenspieler Glukagon aus den  $\alpha$ -Zellen und der Wachstumshormonegenspieler Somatostatin aus den  $\delta$ -Zellen. Außerdem findet in gewissem Ausmaß auch eine Synthese des Pankreatischen Polypeptids in PP-Zellen und von Ghrelin in  $\epsilon$ -Zellen statt. Letztere haben unter anderem Einfluss auf das Hunger- bzw. Sättigungsgefühl. (9)

Neoplastisches Wachstum hat seinen Ursprung meist im exokrinen Anteil, wohingegen die eher selteneren neuroendokrinen Karzinome eine bessere Prognose aufweisen und die zweithäufigste Gruppe der Pankreastumore bilden. Unter den PNETs (pancreatic neuroendocrine tumors) gibt es verschiedene Tumortypen und Malignitätsgrade. Manche Tumorzellen sind in der Lage, Hormone zu synthetisieren, deren unkontrollierte Ausschüttung zu hormonassoziierten Symptomen führen kann. Meist kommt es zu einer überschießenden Produktion von Insulin in den Inselzellen, dadurch kann es zu lebensbedrohlichen Hypoglykämien kommen, die sich zunächst durch Anzeichen wie Schwäche, Müdigkeit, Tachykardie und Zittern manifestieren. Nur etwa 5% der PNETS sind glukagonsynthetisierend und haben in der Regel weniger gravierende Auswirkungen auf den Organismus als Insulinome.

Durch die überschießende Ausschüttung von Glukagon führen die sogenannten Glukagonome häufig zu Exanthenen der Haut, wobei der Blutzuckerspiegel meist nur gering beeinflusst wird. (10)

Es gibt auch hormoninaktive PNETs, die keine typischen hormonassoziierten Symptome verursachen. Bei Verdacht auf einen nicht hormonsynthetisierenden neuroendokrinen Pankreastumor sollte deshalb eine intensive differentialdiagnostische Betrachtung stattfinden, da die Abgrenzung zu Adenokarzinomen oft nicht leicht ist. Obwohl auch für PNETs eine Tumorsektion die einzige kurative Therapieoption darstellt, haben sie in der Regel eine bessere Prognose. Zum einen werden PNETs häufig früher symptomatisch, zum anderen ist das betroffene Patientenkollektiv meist jünger und in besserem Allgemeinzustand. (11)

Mit circa 80% stellen die duktaalen Adenokarzinome den Löwenanteil unter den Pankreastumoren und deshalb wird im Folgenden der Fokus hauptsächlich auf ihnen liegen. Daneben gibt es unter anderen noch die Cystadenokarzinome und die azinären Tumore. Nur etwa 2% aller Neubildungen können als benigne klassifiziert werden. (8)

Betrachtet man die Ursprungsgewebe des malignen Wachstums, findet man neben dem bereits erwähnten duktaalen Adenokarzinom, dem Cystadenokarzinom und dem azinären Tumor noch weitere seltenere morphologische Varianten. Hierzu zählen medulläre, kolloidale, adenosquomatöse und undifferenzierte Tumore, welche zum Teil mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Erfreulicher scheint die Situation jedoch bei Tumoren, die von den Azinuszellen ausgehen.

Verschiedene retrospektive Studien und diverse Fallberichte zeigen auf, dass es sich beim ACC (Acinar cell carcinoma) in der Regel um eine weniger aggressive Krebsform handelt als beim häufigen PA (Pancreatic adenocarcinoma). ACCs findet man oft bei jüngeren Patienten und werden meist in Stadien diagnostiziert, in denen sie noch kurativ zu resektieren sind. In Studien beobachtete man signifikant bessere Langzeitüberlebensraten beim ACC verglichen mit dem duktaalen Adenokarzinom. (12)

Das Tumorwachstum kann, wie bereits angesprochen, sowohl vom Gangepithel, von den Azinuszellen, als auch vom umliegenden Bindegewebe ausgehen. Unabhängig vom Ausgangspunkt wird allerdings nahezu immer eine starke Reaktion des umgebenden Stromas getriggert.

Dies ist vermutlich neben zahlreichen anderen Faktoren eine Ursache für die Therapieresistenz vieler Pankreaskarzinome. (13)

Es wird vermutet, dass diese Stromareaktion eine Art physische Barriere um die Tumorzellen entstehen lässt, welche es Chemotherapeutika erschwert, die Zielzellen zu erreichen. Zudem kommt es im Stroma bereits zu einer Metabolisierung der Medikamente und folglich zu geringeren Wirkkonzentrationen und auch kürzerer Wirkdauer am Zielort. (14)

Vergleichbar ist dieser vom Stroma ausgehende Resistenzmechanismus mit dem First-pass-Metabolismus in der Leber bei der oralen Applikation von Medikamenten, welche dann im Organismus in nur geringerer Wirkkonzentration zur Verfügung stehen. Eine weitere Folge der Prozesse im umgebenden Stroma ist eine Hypovaskularisierung, welche zu einer Hypoxie der betroffenen Tumorzellen führt. Diese Hypovaskularisierung per se limitiert bereits die Erreichbarkeit der Zielzellen durch die Chemotherapeutika. Die permanente Hypoxie führt zudem zu einer veränderten Stoffwechsellage, die weitere Konsequenzen nach sich zieht, welche sich negativ auf die Eindämmung entarteter Gewebe auswirken können. (15)

Die erschwerten Lebensbedingungen, denen die neoplastischen Zellen dauerhaft ausgesetzt sind, führen zu einer Selektion hochmaligner Subklone, welche in der Folge die Grundlage für ein aggressives Tumorwachstum bilden. Der ständige Nährstoffmangel triggert außerdem den Abbau der umliegenden Matrix, dadurch ist das Gewebe noch anfälliger für invasives Wachstum der Tumorzellen. Weiterhin geht man davon aus, dass Hypoxie-induzierte epithelial-mesenchymale Veränderungen eine Metastasierung fördern können. (15)

Das Wachstumsmuster der Bauspeicheldrüsentumore ist zunächst infiltrierend in umgebende Organe und Lymphknoten. Oftmals ist das Duodenum, die Gallengänge, die Milz, der Magen oder das Kolon betroffen. Sehr früh kommt es sowohl lymphogen, neurogen, als auch hämatogen zu Fernmetastasen.

Über 90% aller erstdiagnostizierten Karzinome der Bauchspeicheldrüse sind bereits lokal fortgeschritten und ein Drittel weisen Metastasen auf. Am häufigsten sind Herde in der Leber zu finden, gefolgt von Lunge, Peritoneum und Knochen. (3)

Zwischen lokal fortgeschrittenen und metastasierten Karzinomen muss differenziert werden, da sie prognostisch divergieren und für unterschiedliche Therapieoptionen zugänglich sind. In Abhängigkeit von der jeweiligen Gefäßinfiltration können lokal fortgeschrittene, nicht metastasierte Tumore als „borderline resectable“ eingestuft werden. Bei diesen besteht unter anderem die Möglichkeit nach histologischer Sicherung eine neoadjuvante Behandlung durchzuführen, um eine kurative Resektion im Anschluss zu ermöglichen, sofern sich unter neoadjuvanter Therapie kein Progress zeigt. (16)

### **1.3 Ätiologie und Pathogenese**

Verschiedene präkanzeröse Läsionen bilden die Grundlage für die Entstehung hochmaligner Neoplasien. Durch die zunehmende Anwendung von schnittbildgebenden Verfahren sowie dem stetigen technischen Fortschritt in diesem Bereich werden heutzutage immer häufiger asymptomatische Pankreaszysten als Zufallsbefund diagnostiziert.

Dabei gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Varianten und Ausprägungen mit jeweils anderen Entstehungsfaktoren. Man differenziert bei den zystischen Neubildungen zwischen neoplastischen und nichtneoplastischen, wobei die neoplastischen noch weiter in muzinös bzw. serös gegliedert werden. Wichtig hinsichtlich der Malignität ist die Differenzierung zwischen Haupt- und Nebengangstyp. Obwohl die Diversität groß ist, umfassen 95% der zystischen Läsionen die folgenden Entitäten:

- Pankreaspseudozysten
- Intraduktal-papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN)
- Muzinös-zystische Neoplasien (MCN)
- Serös-zystische Neoplasien (SCN)
- Solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN)

(17)

Welche Art von Vorläuferläsionen gefunden wird hat Auswirkungen auf die Biologie, die Aggressivität und die Sensitivität gegenüber Pharmaka des sich potenziell entwickelnden invasiven Tumors. Die muzinös-zystischen Neoplasien sind eher Raritäten, welche häufiger bei Frauen auftreten und meist ein vergleichbar langsames, zystisches Wachstum zeigen, wobei das Ausmaß ihrer Tendenz zur malignen Entartung noch nicht vollends geklärt ist.

Häufiger treten intraduktal papillär-muzinöse Neoplasien auf, welche zunehmend auch als Vorstufen eines PA gesichert werden können und offenbar auch Überlappungen mit den sehr häufig vorkommenden pankreatischen intraepithelialen Neoplasien aufweisen, insbesondere im Hinblick auf die vorkommenden genetischen Alterationen. (18)

Neben den zystischen Vorläuferläsionen sind vor allem die PanINs (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia) von Bedeutung, welche ihren Ursprung in den Gangepithelien des exokrinen Pankreas haben. Zahlreiche genetische Aberrationen, die Teil etlicher wissenschaftlicher Untersuchungen sind, führen letztlich zur Progression dieser Vorläuferläsionen, zum invasiven Karzinom.

Gerade PanINs waren bereits häufig im Fokus von Studien. Dabei entdeckte man in den Zellen gleiche Mutationen, wie sie auch in invasiven Adenokarzinomen zu finden sind. Außerdem nimmt man an, dass die Wahrscheinlichkeit für genetische Mutationen direkt mit dem Dysplasiegrad der Vorläuferläsionen korreliert. (19)

Da eine Vielzahl über eine Adenom-Karzinom-Sequenz das Potenzial zur malignen Entartung bergen, bietet eine frühe Detektion einen Ansatz zur Krebsprävention. Schwierig ist es jedoch, die Balance zu finden, zwischen den Risiken eines sogenannten „Watchful waiting“ und denen einer operativen Entfernung mit der damit einhergehenden Mortalität und Morbidität. Im Jahr 2015 wurde deshalb eine Übersichtsarbeit veröffentlicht, in der die wichtigsten Diagnose- und Prognosekriterien hinsichtlich solcher prä-malignen Läsionen dargestellt sind. (20)

Eine adäquate und umfassende Diagnostik ist von großer Bedeutung, um möglichst sicher festlegen zu können, um welche Art von Zyste es sich handelt. Beispielsweise gibt es bei SCN derzeit keine Empfehlung zur Resektion.

Anders ist die Situation bei MCN, SPN und Hauptgangs-IPMN, welche in jedem Fall entfernt werden sollten. Ein hilfreiches Mittel zur Entscheidung zwischen einer Resektion bzw. regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bei Seitengangs-IPMN stellen die sogenannten Sendai-Kriterien dar. (17)

In ihrer ursprünglichen Form beinhalten die Kriterien folgende Punkte:

- Asymptomatisch
- Größe <30 mm
- Pankreashauptgang <6 mm
- Keine Noduli/soliden Anteile

Diese erwiesen sich im klinischen Alltag als praktikabel und wurden daraufhin 2012 in einer Neuauflage noch weiter differenziert. Letztlich wird jedoch empfohlen, Entscheidungen immer patientenbezogen zu treffen und bei Nichterfüllen der Kriterien stets den Einzelfall näher zu betrachten. (21)

Man geht davon aus, dass es sich bei 10 – 15 % aller zystischen pankreatischen Läsionen um sogenannte zystische Neoplasien handelt. Wie bereits erläutert führen unterschiedliche Kombinationen genetischer Alterationen zur schrittweisen malignen Transformation. Dabei handelt es sich bei > 80% um Spontanmutationen. (8)

Es finden sich hierbei häufig drei Arten der Mutation, die wie folgt klassifiziert werden:

- Aktivierung von Onkogenen (>90% KRAS)
- Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (z.B. TP53, p16/CDKN2A)
- Inaktivierung von DNA-Reparaturgenen (z.B. hMLH1, MSH2)

(8)

In weniger als 10% der Fälle handelt es sich um Keimbahnmutationen, welche beispielsweise BRCA1, p16, ATM, STK11, PRSS1/PRSS2, SPINK1, PALB2 und verschiedene DNA-Reparaturgene betreffen. Im Übrigen findet man meist somatische Aberrationen. All diese Mutationen haben eine unterschiedlich starke Assoziation zur Entwicklung eines malignen Bauchspeicheldrüsentumors und können sowohl zeitgleich in Kombination, als auch stufenweise aufeinander folgend auftreten. (22)

Bei rund 5-10% der Patienten handelt es sich um familiäre Formen, wobei die Mutation im BRCA1-Gen die wohl bekannteste ist. Es gibt noch viele weitere familiäre Tumorsyndrome, die eine Assoziation aufweisen.

Hierzu zählen unter anderem HCP (Hereditary chronic pancreatitis), HNPCC (Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom), FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis), Peutz-Jeghers-Syndrom, Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom mit Keimbahnmutationen im bereits erwähnten BRCA1- oder dem BRCA2-Gen, Ataxia teleangiectasia, Li-Fraumeni-Syndrom und das FAMMMPC-Syndrom (Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Pankreaskarzinomsyndrom). (8)

Familiäres Pankreas-CA ist definiert als das Vorliegen von zwei erstgradig Verwandten, die ebenfalls betroffen sind bzw. waren. In prospektiven Studien konnte für erstgradig Verwandte erkrankter Patienten ein bis zu neunfach erhöhtes Risiko gegenüber der Gesamtbevölkerung nachgewiesen werden. Haben drei oder mehr Verwandte ersten Grades ein PCA in der Anamnese, so ist das Risiko gegenüber der Normalbevölkerung sogar bis zu 32-fach erhöht. Wie bei vielen anderen Erkrankungen besteht ein extrem hohes familiäres Risiko besonders dann, wenn in der Verwandtschaft Fälle vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten sind. (23)

Neben der familiären Prädisposition gibt es noch zahlreiche andere Lebensumstände und Lebensweisen, die einen bedeutenden Beitrag zur Entstehung bzw. Progression eines Pankreaskarzinoms leisten können.

Bei einem BMI von  $>30$  kg/m<sup>2</sup> wird in manchen Studien von einem 20-40 prozentigem Risikoanstieg gesprochen. Die erhöhte Menge an Fettgewebe und der damit assoziierte gestörte Glukosestoffwechsel stehen im Verdacht die Tumorentstehung direkt zu fördern. In Metaanalysen konnte aufgezeigt werden, dass es eine starke Assoziation gibt zu Typ1 und Typ2 Diabetes mellitus, was den vermuteten Zusammenhang zwischen gestörtem Glukosestoffwechsel und der Entstehung eines PDA bekräftigen würde. (8)

Bestimmte Ernährungsgewohnheiten stehen im Verdacht Tumorwachstum zu triggern. Hierzu zählen der Verzehr großer Mengen an rotem Fleisch, Butter, gesättigten Fettsäuren sowie allgemein maschinell hergestellte Fertigprodukte.

In einer Metaanalyse, welche 2012 im British Journal of Cancer erschienen ist, konnte vor allem bei Männern eine starke Korrelation zwischen dem häufigen Verzehr von rotem Fleisch und einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom beobachtet werden. Folat- und fruchtreicher Ernährung hingegen werden protektive Effekte zugesprochen. (24)

Bei rund 5% der Pankreastumore lag zuvor eine chronische Pankreatitis vor. Die Ursachen für die Entstehung einer chronischen Entzündung der Bauchspeicheldrüse wiederum, in Europa allen voran der Alkohol, sind häufig selbst auch direkte Triggerfaktoren für die Tumorgenese. Oftmals weisen Patienten viele dieser Risikofaktoren in Kombination auf, sodass eine eindeutige Ursachenzuordnung erschwert ist. (8)

Verschiedene chemische Substanzen werden, wie auch bei unzähligen anderen Tumorentitäten, mit einem erhöhtem Malignomrisiko assoziiert. Zu diesen Substanzen gehören Chlorbenzole, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Nickel, Chrom und Siliciumdioxidstaub. Die zwei wohl bedeutendsten Risikofaktoren sind jedoch der immer noch häufige Tabakkonsum in unserer Gesellschaft und auch die Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori*, welche häufig zunächst mit Gastritiden vom Typ B in Verbindung gebracht wird. Es gibt zahlreiche Einflüsse, die in unterschiedlichen Maße die Tumorgenese fördern und nicht eindeutig voneinander zu differenzieren sind.

In einem umfassenden Vergleich von 117 Metaanalysen und Fallberichten kristallisierten sich 37 unterschiedliche Faktoren heraus, die offensichtlich eine starke Assoziation aufweisen. Dabei ist anzumerken, dass etwa zwei Drittel der Hauptrisikofaktoren als potenziell modifizierbar gelten. Hier besteht somit prinzipiell die Möglichkeit in gewissem Maße einer der tödlichsten Tumorerkrankungen bereits primär vorzubeugen. (25)

Die Gefahren des Rauchens sind unumstritten und weitbekannt, deshalb untersuchte eine australische Forschungsgruppe, welchen Einfluss die Dauer und die Stärke des Nikotinabusus auf das Risikopotenzial haben. Die im klinischen Alltag regelmäßig berechneten packyears wurden in diesem Fall noch genauer differenziert. Eine weitere Fragestellung umfasste den Einfluss der Dauer, die seit dem letzten Tabakkonsum vergangen ist.

Im Rahmen dieser sogenannten Queensland Pancreatic Cancer Study (QPCS) wurden in einer Fall-Kontroll-Studie 705 Patienten mit PCA einer Kontrollgruppe mit 711 gesunden Erwachsenen gegenübergestellt. Beim Vergleich von Rauchern mit Nichtrauchern ergab sich ein signifikanter Einfluss des Tabakkonsums auf die Tumorentstehung.

Bei Analyse der einzelnen Faktoren zeigte sich, dass die Anzahl der Jahre in denen geraucht wurde, in linearem Zusammenhang steht mit einer Erhöhung des Risikos für Bauchspeicheldrüsentumore. Das Alter in dem erstmalig geraucht wurde zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das spätere Karzinomrisiko, ebenso wenig die Intensität in der geraucht wurde. Etwa 20 Jahre nach Rauchstopp können Exraucher ein ähnliches Risikoniveau erzielen wie Nichtraucher.

Annaka Schulte und Kollegen von der Universität in Brisbane kamen bei der Auswertung der Studiendaten zu dem Schluss, dass die Gesamtdauer des Tabakkonsums und die Zeit nach Beenden des Rauchens, im Gegensatz zu der täglich zugeführten Nikotindosis, deutlichen Einfluss auf eine Tumorentstehung haben. Basierend auf dieser Kenntnis sollte auch sehr starken Raucher empfohlen werden abstinenter zu werden, da sie dadurch jederzeit noch den Erhalt ihrer Gesundheit fördern können. (26)

#### **1.4 Symptomatik**

Ein großes Problem beim Aufsuchen kurativ behandelbarer Tumorstadien stellt die Tatsache dar, dass in den meisten Fällen keine oder nur unspezifische Frühsymptome auftreten. Insgesamt wird die Symptomatik durch die Lokalisation der jeweiligen Raumforderung geprägt. So haben beispielsweise Papillenkarzinome eine etwas bessere Prognose, weil diese Neoplasien häufig recht bald zu Störungen des Galleabflusses führen. Obstruktionsbedingt kommt es dann zum Ikterus, wodurch die Patienten auffällig werden. Dieser Verschlussikterus geht einher mit dunkelgelbem bis braunem Urin, hellem Stuhl, einer Gelbfärbung der Haut und der Skleren, einer tastbar vergrößerten Gallenblase bei gleichzeitiger Schmerzfreiheit (Courvoisier-Zeichen) und starkem Pruritus.

Bei Befall des Duodenums besteht die Gefahr einer gastroduodenalen Obstruktion, welche zu Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen führt. Bedingt durch den Mangel an pankreatischen Verdauungsenzymen bei fortschreitender Pankreasinsuffizienz kommt es häufig zu Diarrhoen, insbesondere auch Steatorrhoen.

Ein weiteres, extrem unspezifisches Symptom sind epigastrische Schmerzen. Diese zeigen oft eine Ausstrahlung in den Rücken und werden häufig als gürtelförmiger Oberbauchschmerz beschrieben. In vielen Fällen zeigt sich eine B-Symptomatik mit starkem ungewollten Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß. Oft klagen die Betroffenen über Abgeschlagenheit und Appetitverlust einhergehend mit extremer Tumorkachexie. Man spricht hier auch vom sogenannten „Waisting-Syndrom“, welches keinesfalls karzinomspezifisch ist, sondern auch bei zahlreichen anderen chronischen Erkrankungen, wie etwa HIV-Infektionen, zu finden ist.

In fortgeschrittenen Stadien können zunehmend auch paraneoplastische Phänomene auftreten, wie zum Beispiel eine Thrombophilie verbunden mit einer Thrombophlebitis migrans oder eine Panniculitis nodularis, dem sogenannten Pfeifer-Weber-Christian-Syndrom, welches eine Entzündung des subkutanen Fettgewebes darstellt.

Eine weitere regelmäßige Erscheinung bei metastasierten Karzinomen ist das Auftreten von malignem Aszites. Dieser liegt im Falle von Peritonealmetastasen nahezu immer vor, kann aber auch Hinweis auf maligne Prozesse in der Leber sein. Durch eine eingeschränkte hepatische Proteinsyntheseleistung aufgrund von Lebermetastasen kann es zu einem Eiweißmangel kommen, welcher zu Aszites und Ödemen führt. Auch ein neu aufgetretener pankreopriver Diabetes mellitus kann ein erster Hinweis auf das Vorliegen eines PCA sein. (4)

Rund 25% weisen bei Erstdiagnose einen DM auf und bei ca. 40 weiteren Prozent ist zumindest eine gestörte Glukosetoleranz nachweislich. Die Ursache für die diabetogene Stoffwechsellage ist nicht immer eindeutig, jedoch wurde in vielen Fällen beobachtet, dass nach einer erfolgreichen Resektion des Tumors häufig auch der Diabetes verschwindet.

Forschungsansätze haben sich mit der Fragestellung befasst, ob bei älteren Patienten mit neu aufgetretenem DM Screening Tests auf das Vorliegen eines PCA sinnvoll sind. Jedoch muss man sagen, dass im Rahmen eines Bauchspeicheldrüsentumors zwar ein Diabetes neu in Erscheinung treten kann, jedoch in den allermeisten Fällen ein im Alter erstmals diagnostizierter Diabetes mellitus mit einem pankreatischen Tumorgeschehen keinerlei Assoziation zeigt und somit ein generelles Screening wenig sinnvoll erscheint. (23)

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die Symptome relativ unspezifisch sind und in den allermeisten Fällen erst auftreten, wenn der Tumor bereits lokal fortgeschritten oder fernmetastasiert ist.

### **1.5 Diagnostik**

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Pankreasneoplasie führt man idealerweise eine strukturierte Stufendiagnostik durch. Diese setzt sich wie folgt zusammen:

A) Bei neuen Symptomen:

- 1. Wahl: Sono-Oberbauch
- Eventuell: KM-CT / MRT – Oberbauch, Endosono, CA-19-9 und CEA
- Entbehrlich bei OP, obligat bei palliativer Chemo:  
Biopsie mit Histo- oder Zytologie

B) Ausbreitungsdiagnostik:

- 1. Wahl: Sono, CT, Endosono, Röntgen -Thorax, Tumormarker, Biopsie
- Eventuell: MRT, PET, Laparoskopie

(4)

Die genannten diagnostischen Mittel kommen dann zum Einsatz, wenn es bereits Anhalt für das Vorliegen eines Tumors gibt. Momentan stehen noch keine zuverlässigen Früherkennungsmethoden zur Verfügung. Ebenso gibt es keine eindeutigen und standardisierten Vorgaben, welcher Subtyp im jeweils vorliegenden Stadium auf welche Art und Weise behandelt werden sollte.

### **1.5.1 Labor**

Das Glykoprotein CA-19-9 hat sich in der Verlaufskontrolle in den letzten Jahren weitestgehend als Tumormarker etabliert. Die Normwerte liegen je nach Autor im Bereich von <37-40 UI/ml. Bei rund 80% der Betroffenen ist ein erhöhter Serumspiegel nachweisbar, allerdings gibt es auch 20%, bei denen es zu keiner Veränderung im CA-19-9 Spiegel kommt. Außerdem kann es auch durch andere Ursachen zu einem Anstieg kommen. So zeigt das Carbohydrate-Antigen-19-9 eine Assoziation zum Bilirubinspiegel und jegliche Art von Cholestase kann ebenfalls zu einer Erhöhung führen. Im Rahmen der Erstdiagnose ist CA-19-9 deshalb nur bedingt nützlich und sollte lediglich als Ausgangswert für weitere Verlaufsbeobachtungen dienen. (8)

Wie viele andere Tumormarker eignet sich CA-19-9 also nicht als Screeningparameter, jedoch ist er ein wichtiger Prognosefaktor und die Bestimmung ist hilfreich, wenn es darum geht Therapieentscheidungen zu treffen. Findet man bei einem Patienten einen Serumwert von über 100-200 UI/ml, so würde dies eher für einen nicht-resektablen Tumor Anhalt geben. Wenn ansonsten aber bei diesem Patienten nichts gegen eine OP spricht, so kann in solchen Fällen eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt werden, um die Resektabilität in situ beurteilen zu können. (27)

Weniger noch spezifisch, aber auch oft als Verlaufsparemeter hinzugezogen, ist der Spiegel von CEA, dem sogenannten Carcinoembryonalem Antigen. Sinnvoll ist auch die Bestimmung der Pankreasenzyme, wie Elastase, Trypsin, Lipase und Amylase, da diese Rückschlüsse auf die Restfunktionalität des Pankreasgewebes erlauben.

### **1.5.2 Bildgebung**

Trotz der zunehmenden Bedeutung und Qualität schnittbildgebender Verfahren, ist der erste diagnostische Schritt bei Patienten mit unklarem Abdomen oder einem Ikterus meist die kostengünstige und nahezu ubiquitär verfügbare Sonografie. Da Ultraschalluntersuchungen jedoch stark untersucherabhängig sind und das Pankreas häufig schlecht zu beurteilen ist, so ist der Nutzen bei Diagnose und Staging oftmals limitiert. Erschwerte Schallbedingungen hat man häufig bei adipösen Patienten oder bei ausgeprägtem Meteorismus.

Diese abdominelle Luft kann allerdings Folge gestörter Verdauungsprozesse aufgrund von Enzymmangel sein und ist somit bei Patienten mit Problemen im Gastrointestinaltrakt keine Seltenheit. (28)

Die Computertomografie ist heutzutage immer flächendeckender verfügbar und zeitgleich wird die dabei anfallende Strahlenbelastung mehr und mehr reduziert. Führt man bei Vorliegen eines PCA Staginguntersuchungen durch, so ist das CT die derzeit am besten validierte Technik. Die Sensitivität liegt bei 89-97% und der positive prädiktive Wert bei der Feststellung eines inoperablen Zustandes beträgt sogar 89-100%. Der positive prädiktive Wert bezüglich eventuell gegebener Resektabilität ist mit 45-79% geringer. (28)

In den Diagnosekriterien der aktuellen Leitlinie wird hinsichtlich vaskulärer Invasion großer Wert daraufgelegt eine möglichst hohe Spezifität zu erzielen, unter Umständen auch auf Kosten geringerer Sensitivität. Dies hat den Zweck zu verhindern, dass man Patienten mit potenziell resektablen Tumoren eine OP vorenthält, welche momentan die einzige kurative Therapieoption darstellt. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang noch, dass trotz zahlreicher Vorteile die Computertomografie hinsichtlich kleiner hepatischer und peritonealer Metastasen eine äußerst limitierte Sensitivität aufweist. (28)

Das strahlenbelastungsfreie MRT hat sich in den vergangenen Jahren nicht gegenüber dem CT durchsetzen können, gilt jedoch als adäquate Ergänzung. Die Magnetresonanztomographie weist insbesondere Vorteile auf, wenn es um die Evaluation kleiner Leber- und Peritonealmetastasen geht. MRT-Geräte sind nicht so häufig verfügbar wie das CT und deshalb liegen meist weniger qualitativ hochwertige und validierte Empfehlungen zur Auswertung von Untersuchungsbefunden vor. Diese Tatsache könnte sich aber durchaus in den kommenden Jahren verändern.

Empfohlen wird ergänzend zum CT eine Endosonographie, wobei auch deren Verfügbarkeit nicht immer gewährleistet ist. Ein weiterer negativer Aspekt dieser Untersuchung ist die lokal begrenzt einzusehende Fläche, sodass Fernmetastasen in der Regel nicht detektiert werden können. (28)

In einer Metaanalyse, die im Jahr 2013 veröffentlicht wurde, verglich man 49 verschiedene Studien und kam zum dem Ergebnis, dass der EUS (endoscopic ultrasound) beim Lymphknoten-Staging eine Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 81% erzielt. Bezüglich vaskulärer Infiltration lag die Sensitivität sogar bei 85% und die Spezifität bei 91%. Eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 85% konnte zudem im Hinblick auf die Bewertung der Resektabilität nachgewiesen werden. Sowohl in der Detektion vaskulärer Infiltration, als auch beim LK-Staging erreichte der EUS sogar eine höhere Sensitivität als das CT. Allerdings war die Spezifität im LK-Staging beim CT mit 88% gegenüber 85% beim EUS etwas höher. Bei der Suche nach vaskulärer Invasion war die Spezifität des CT mit 95% höher.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Endosonografie ein geeignetes Stagingverfahren im Hinblick auf die Bewertung des Lymphknotenstatus, der Infiltration von Gefäßen und der Resektabilität zu sein scheint. Limitiert ist der Nutzen jedoch bei Prozessen, die nicht in der unmittelbaren Umgebung des Pankreas ablaufen. (29)

Ein weiterer nennenswerter Vorteil des EUS ist die Möglichkeit der endosonografisch-gesteuerten Feinnadelaspiration zur Gewebeanalyse, welcher in der Literatur zum Teil eine Diagnosesicherheit von bis zu 95% zugesprochen wird. Eine solche bioptische Kontrolle ist nicht immer notwendig, da im Falle einer Operabilität die endgültige histologische Sicherung postoperativ erfolgen kann. Allerdings ist anzumerken, dass es Ausnahmen gibt, die zwar primär operabel sind, jedoch von einem chirurgischen Vorgehen nicht profitieren würden. Dies ist der Fall bei speziellen Tumoren/Prozessen im Pankreas wie etwa Metastasen eines anderen Primarius, Lymphome oder auch schweren Fällen von Autoimmunhepatitis. Bei primär palliativen Patienten, insbesondere im Falle einer geplanten Chemotherapie, ist eine Probeentnahme jedoch zur Diagnosesicherung von großer Bedeutung. (30)

Eine FNA kann auch CT-gesteuert durchgeführt werden, jedoch ist die Sensitivität beim Auffinden von Tumorgewebe mit 57% geringer als bei Nutzen der Endosono, die hier eine Sensitivität von bis zu 99% aufweist.

In einer Studie konnte beispielsweise bei 58 Patienten mit einer bereits durchgeführten negativen CT-gesteuerten Biopsie im Anschluss bei der EUS-FNA eine Sensitivität von 90% für Malignome, und Spezifität von 50% für benigne Veränderungen aufgezeigt werden. Auch bei 36 Patienten mit negativer Gewebeprobe aus der ERCP konnte in der EUS-FNA eine Sensitivität von 94% für maligne und eine Spezifität von 67% für benigne Läsionen festgestellt werden. Wobei man hierbei erwähnen sollte, dass bei einer Patientenanzahl von 58 und der doch stets gegebenen Untersucherabhängigkeit bei Ultraschalluntersuchungen die externe Validität dieser Studie kritisch zu betrachten ist. Ohne Zweifel positiv zu bewerten ist allerdings noch die äußerst geringe Komplikationsrate von nur 0,5% bei der Durchführung einer Endosonografie. (31)

Letztlich kann man sagen, dass eine EUS-gesteuerte Feinnadelaspiration eine sichere und genaue Methode zur Diagnostik von Pankreaskarzinomen ist. Sie sollte vor allem dann zusätzlich zum Einsatz kommen sollte, wenn andere Biopsietechniken frustrane Ergebnisse gezeigt haben, jedoch gleichzeitig andere Untersuchungen deutliche Hinweise auf das Vorliegen einer bösartigen Raumforderung ergeben haben. (31)

Die bereits als Möglichkeit zur Biopsieentnahme erwähnte endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, kurz ERCP, ist ein weiteres zur Verfügung stehendes diagnostisches Werkzeug, wird jedoch nicht standardmäßig durchgeführt. Auch laparoskopische Staginguntersuchungen sollten nur dann stattfinden, wenn hierfür eine klare Indikation vorliegt wie etwa ein starker Verdacht auf Befall des Peritoneums ohne adäquates Korrelat in der bereits durchgeführten Bildgebung.

Zur Verlaufskontrolle kommen Sonografie, Tumormarker und CT zum Einsatz. Da jedoch CT-basierte Messungen der Tumogröße ein Therapieansprechen oft erst nach bestimmter Zeit nachweisen können, sollte erst nach Abschluss einer gewissen Therapiedauer standardmäßig ein CT durchgeführt werden. Hier kommen dann oft die sogenannten RECIST-Kriterien (response evaluation criteria in solid tumors) zur Anwendung.

Sie haben den Zweck, das Ansprechen des Organismus auf die jeweilige Therapie standardisiert und reproduzierbar zu erfassen. Man unterscheidet zwischen einer kompletten Remission (CR), einer partiellen Remission (PR), einer stable disease (SD) und einer progressive disease (PD).

Stets sind noch weitere Faktoren zu beachten, um eine Therapieresponse sachgemäß evaluieren zu können. Für viele Patienten ist die Zeit bis zu den CT-Kontrollen eine Geduldsprobe und sie wünschen sich früher Gewissheit. Dies ist jedoch meist medizinisch wenig sinnvoll, da wie bereits erwähnt zu einem früheren Zeitpunkt in der Regel computertomografisch noch keine valide Beurteilung des Tumoransprechens möglich ist. (23)

Blickt man auf die durchschnittlichen Überlebenszeiten, so ist nachzuvollziehen, dass die Wartezeit für Patienten oft unangemessen lang erscheint. Der Vielzahl von Nebenwirkungen, die in unterschiedlichem Ausmaß nahezu jede Systemtherapie hervorruft, möchte kein Patient unnötig lange ausgesetzt sein. Ein Kompromiss kann hier durch die regelmäßige Kontrolle des Serumspiegels von CA-19-9 gefunden werden, denn dieser Tumormarker ist in der Verlaufskontrolle häufig früher sensitiv als bildgebende Verfahren. Jedoch sind Laborwerte allgemein nie isoliert, sondern stets in der Zusammenschau mit der klinischen Erscheinung des Patienten zu beurteilen. (23)

## **1.6 Klassifikation**

Nach Abschluss der Staginguntersuchungen erfolgt die Festlegung des Tumorstadiums. Standard ist hier die TNM-Klassifikation, aus der sich dann die Stadieneinteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) ableitet. Zunächst etwas Allgemeines zu diesem Klassifikationssystem:

Das „T“ (tumor) spiegelt die Ausdehnung des Primarius wider, „N“ (node) beschreibt den Lymphknotenbefall und durch das „M“ (metastasis) wird erfasst, ob Metastasen vorliegen. Über den Buchstaben „V“ wird die Invasion des Tumors in umliegende venöse Gefäße beschrieben, „L0“ oder „L1“ zeigen auf, ob Tumorzellen in den Lymphbahnen auffindbar sind. Außerdem gibt es noch einige Präfixe, die unter anderem Hinweis geben, wie die Befunde erhoben worden sind, beziehungsweise welches diagnostische und therapeutische Stadium vorliegt.

Mögliche Präfixe sind folgende:

- „a“ Autopsie
- „c“ Klinisches Stadium
- „p“ Pathologisches Stadium
- „r“ Rezidiv
- „u“ Ultraschalldiagnostik
- „y“ Zustand nach Therapie

(32)

Gelegentlich findet man noch Suffixe. Hier steht ein „m“ für das Vorliegen von multiplen Tumoren in der gleichen Region und ein hinten angestelltes „is“ beschreibt ein Carcinoma in situ, also einen malignen Tumor, der aber noch nicht invasiv wächst und die Basalmembran bisher nicht überschritten hat. Ein „X“ hinter der jeweiligen Kategorie zeigt auf, dass das Stadium nicht eindeutig zu beurteilen war.

Die TNM-Kategorien sind wie folgt definiert:

- T1 Tumour 2 cm or less
  - o T1a Tumour 0.5 cm or less
  - o T1b Tumour greater than 0.5 cm and no more than 1 cm
  - o T1c Tumor greater than 1 cm but no more than 2 cm
- T2 Tumour more than 2 cm but no more than 4 cm
- T3 Tumour more than 4 cm in greatest dimension
- T4 Tumour involves coeliac axis, superior mesenteric artery and/or common hepatic artery
- 
- N0 No lymph node metastasis
- N1 Metastases in 1 to 3 nodes
- N2 Metastases in 4 or more nodes
- 
- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

(32)

Dargestellt ist hier die von der UICC (Union for International Cancer Controll) im Dezember 2016 veröffentlichte 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation, wobei auch beim Pankreaskarzinom Änderungen vorgenommen wurden.

Das T-Stadium T1b wurde geändert von „Tumour greater than 0.5 cm and less than 1 cm in greatest dimension“ zu „Tumour greater than 0.5 cm and no more than 1 cm in greatest dimension“. Eine Infiltration der umgebenden Bindegewebe bedeutete zuvor stets ein T3-Stadium. In der achten Auflage sind die Stadien T1 bis T3 nur noch über die Tumorausdehnung definiert und eine Mitbeteiligung der peripankreatischen Gewebe ist in alle Stadien inkludiert.

Das Stadium T4 beinhaltet erstmals auch eine Mitbeteiligung der Arteria hepatica communis. Hinsichtlich einer Lymphknoteninfiltration erfolgt nun eine differenziertere Betrachtung, indem die Anzahl der befallenen LK entscheidend ist, ob N1 oder N2 vorliegt. Zuvor wurde beim Nodalstatus ausschließlich zwischen dem Fehlen und dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen differenziert. Eine weitere Neuerung ist auch, dass es für die neuroendokrinen Pankreastumore eine eigene Klassifikation gibt. Dies spiegelt einmal mehr wider, dass es sich bei den PNETs um eine selbstständige Tumorentität handelt, die von den Adenokarzinomen abgegrenzt werden sollte. (33)

Anzumerken ist an dieser Stelle, dass in den für diese Arbeit vorgenommen Untersuchungen die alte Klassifikation verwendet wurde, da die Überarbeitung erst nach Ende des Betrachtungszeitraumes veröffentlicht wurde. Dies ist jedoch einheitlich bei allen 207 Patienten der Fall. Aus der Einteilung nach den TNM-Kriterien ergibt sich dann das jeweilige UICC-Stadium:

- |   |           |        |       |    |
|---|-----------|--------|-------|----|
| - | Stage 0   | Tis    | N0    | M0 |
| - | Stage IA  | T1     | N0    | M0 |
| - | Stage IB  | T2     | N0    | M0 |
| - | Stage IIA | T3     | N0    | M0 |
| - | Stage IIB | T1/2/3 | N1    | M0 |
| - | Stage III | T1/2/3 | N2    | M0 |
|   |           | T4     | Any N | M0 |
| - | Stage IV  | Any T  | Any N | M1 |

(34)

Der Differenzierungsgrad des vorliegenden Tumors spiegelt sich im Grading wider. Hier unterscheidet man basierend auf der histologischen Aufarbeitung der Gewebe zwischen folgenden Stadien:

- G1 gut differenziert (<5 Mitosen)
- G2 mäßig differenziert (6-10 Mitosen)
- G3 wenig differenziert (>10 Mitosen)

(34)

Nach Abschluss aller Untersuchungen teilt man die duktaalen Adenokarzinome in drei Klassen ein. Man unterscheidet zwischen resektabel, borderline-resektabel und nicht-resektabel. Bei Erstdiagnose befinden sich nur etwa 15-20 % in der Kategorie der resektablen Tumore. Ein wichtiges Kriterium die Entscheidung betreffend, ob eine OP sinnvoll ist, stellt die Infiltration in die peripankreatischen arteriellen Gefäße dar.

Man differenziert zwischen <180° Kontakt zwischen Tumor und Gefäßumfang, >180° Kontakt ohne Deformation oder >180° mit Deformation des Gefäßes. (8)

Bei Analyse der Gefäßbeteiligung muss jedes Gefäß einzeln betrachtet und dabei auch auf anatomische Normvarianten geachtet werden. Die hier hauptsächlich im Fokus stehenden Arterien sind die Arteria mesenterica superior, der Truncus coeliacus und die Arteria hepatica communis. Relevante venöse Strukturen sind die Pfortader und die Vena mesenterica superior sowie das dazugehörige perivaskuläre Gewebe.

Im Anschluss an eine Operation ist die Bewertung des Residualtumors von prognostischer Bedeutung. Auch hier findet man 3 Kategorien:

- R0 kein Residualtumor
- R1 mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
- R2 makroskopisch sichtbarer Residualtumor

(8)

## 1.7 Therapieoptionen

Im folgenden Abschnitt sollen nun die therapeutischen Möglichkeiten dargestellt werden, insbesondere jene, die im späteren Ergebnisteil bezogen auf das ausgewählte Patientenkollektiv betrachtet werden. Eine chirurgische Entfernung des Tumors und der umliegenden Gewebe stellt aktuell die einzige kurative Therapieoption dar. Nach erfolgreicher OP und anschließender adjuvanter Chemotherapie findet man ein medianes Überleben von bis zu zwei Jahren.

Nur 15-20% der Patienten weisen allerdings bei Erstdiagnose ein operables Stadium auf. Rund 60-70% sind primär metastasiert, was eine Reduktion des medianen Überlebens auf fünf bis acht Monate bedeutet. Bei weiteren 15-20% ist ebenfalls keine kurative Therapie möglich, obwohl bei Diagnosestellung keine Fernmetastasen gefunden werden können. Hier ist der Tumor jedoch lokal derart fortgeschritten, sodass eine onkologische Resektion nicht mehr ohne schwerwiegende Folgen möglich wäre. Bei diesen LAPCs (locally advanced Pancreatic Cancers) beläuft sich das mediane Überleben auf neun bis elf Monate. Neben der lokalen Invasion und der Fernmetastasierung gibt es noch zahlreiche weitere Faktoren, die Einfluss haben sollten auf die Erstellung eines individuell optimierten Therapiekonzeptes. Hierzu zählen der Allgemeinzustand (Performance Status), Schmerzen, Komorbiditäten, Gewichtsverlust und auch die Höhe der Tumormarker kann, wie bereits in Punkt 1.5.1. Labor beschrieben, prognostisch bedeutsam sein. (8)

Ein hohes Alter stellt an und für sich keine Kontraindikation für bestimmte Therapieoptionen dar. Trotzdem hat das Patientenalter in der Praxis Einfluss auf den Verlauf und dementsprechend auch auf Therapieentscheidungen. Diese Tatsache beruht darauf, dass das Lebensalter häufig eine Korrelation aufweist mit einer Vielzahl möglicher Prognosefaktoren. Beispiel hierfür ist der bei älteren Menschen häufig altersentsprechend reduzierte Allgemeinzustand oder auch die vorliegenden Komorbiditäten, welche ja in der Regel mit dem Alter zunehmen. (4)

Im klinischen Alltag wird bei der Mehrheit der Patienten eine Chemotherapie in palliativer Intention durchgeführt. Lange Zeit war hier Gemcitabine Standard, auch wenn eine Vielzahl von Tumoren nur bedingt darauf ansprechen.

Durch die Forschungsarbeit der vergangenen Jahre konnte man immer mehr Einblick in die Karzinogenese gewinnen und dadurch neue Therapieansätze entwickeln. Zu den bislang bedeutendsten zählen hier das FOLFIRINOX-Protokoll und die Kombination von Gemcitabine mit NabPaclitaxel.

Beide Therapieregime haben sich in den vergangenen Jahren mehr und mehr etabliert, da sie sich zum Teil effektiver als eine Gemcitabine-basierte Monotherapie erwiesen haben. Das in Studien beobachtete Gesamtüberleben bei Einsatz dieser Kombinationstherapien ist durchschnittlich vier bis fünf Monate höher, allerdings ist das therapeutische Vorgehen häufig durch zahlreiche Nebenwirkungen limitiert. Bei Auftreten massiver unerwünschter Arzneimittelwirkungen besteht allerdings die Möglichkeit einer Dosisreduktion. Bei sehr alten Patienten konnte man in Studien diesbezüglich feststellen, dass eine nebenwirkungsadaptierte Dosisreduktion nicht unbedingt einen Effektivitätsverlust bedeuten muss. (35)

### **1.7.1 Kurative Behandlung**

Diagnostiziert man bei einem Patienten einen Bauchspeicheldrüsentumor, welcher sich als resektabel erweist, so wird in der Regel möglichst zeitnah eine onkologische Resektion angestrebt.

#### **1.7.1.1 Operation**

Damit ein Patient operiert werden kann müssen einige Kriterien erfüllt sein. Ein entscheidender Hinweis, ob ein Tumor resektabel ist, ergibt sich aus der vorliegenden Affektion zu den umliegenden Gefäßen. Hier sind vor allem die großen abdominalen Gefäße wie die Pfortader, die Vena und Arteria mesenterica superior, der Truncus coeliacus und die Arteria hepatica communis von Bedeutung. (4)

Hat ein Tumor bereits eines dieser Gefäße infiltriert oder sogar vollständig umschlossen, so besteht häufig eine technische Inoperabilität. Deshalb spricht man bei sichtbarer Gefäßinvasion ohne das Vorliegen von Fernmetastasen häufig von Borderlinetumoren. Diese gelten als grenzwertig resektabel und sollten individuell unter Einbezug anderer patientenspezifischer Faktoren beurteilt werden.

Für diese borderline-resektablen Malignome liegen derzeit noch keine eindeutigen Therapieempfehlungen vor, deshalb sollten die betroffenen Patienten in Studien integriert werden. Falls kein Studieneinschluss möglich ist, empfehlen die Leitlinien derzeit am ehesten mit einer Chemo zu beginnen, gefolgt von einer Chemoradiatio und im Anschluss daran die OP. Dies ist jedoch bisher wissenschaftlich nicht ausreichend valide evaluiert worden. (8)

Sicher kann man aber sagen, dass bei Vorliegen eines borderline-resektablen Tumors ein erhöhtes Risiko für eine R1-Resektion besteht. Angestrebt werden Resektionsgrenzen von jeweils 10 mm zum umliegenden Pankreasgewebe, den Gallengängen und dem Magen, beziehungsweise dem Pylorus. (4)

In der Literatur divergieren die Raten an R1-Resektionen aus den vergangenen Jahren stark. Die Bandbreite umfasste dabei in Studien Werte von 14% bis zu 76%, jeweils in Abhängigkeit von der Auslegung der Ergebnisse. Die Ursache für die unklare Datenlage liegt auch darin, dass bislang keine einheitlichen Kriterien zur Erstellung histopathologischer Befunde vorliegen. (36)

Unabhängig von den publizierten Zahlen kann man jedoch davon ausgehen, dass die Anzahl an R0-Resektionen angestiegen ist. Die Auswirkung vorliegender Resektionsränder auf den Krankheitsverlauf nach der OP stand bereits im Fokus zahlreicher Untersuchungen. In einer großen Studie warf man die Fragestellung auf, ob das Vorliegen von R0 oder R1 Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven hat. Ebenso wollte man erfahren, inwiefern sich das Gesamtüberleben und das Ansprechen auf eine adjuvante Chemotherapie in Abhängigkeit von den Resektionsrändern wandelt. Durch die Auswertung der diesbezüglich erhobenen Daten kam man zu dem Schluss, dass allen voran der posteriore Resektionsrand prognostisch bedeutsam ist. Dies gilt vor allem bei Rändern, die mehr als 2 mm messen. Anteriore und den Gallengang umgebende Geweberänder zeigten keinen derart signifikanten Einfluss auf die Rezidiv- und Überlebensraten. Bei Patienten, die im Anschluss an die OP adjuvant therapiert wurden, war der Einfluss noch etwas geringer, trotzdem sah man bei R1-Resektion auch hier ein reduziertes Gesamtüberleben. (37)

Neben den Resektionsrändern haben auch viele andere Umstände Einfluss auf die Prognose bzw. die postoperative Frühletalität, also ob Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der OP versterben. Ein verbessertes präoperatives Staging führt dazu, dass wirklich nur jene Patienten operiert werden, bei denen der Tumor sich in einem entsprechenden Stadium befindet. Unterstützt wird dies durch interdisziplinäre Tumorkonferenzen, welche heutzutage in den meisten Kliniken fest etabliert sind und in denen gemeinsam Therapieempfehlungen erarbeitet werden. Fortschritte in chirurgischen Techniken wirken sich positiv auf das mögliche postoperative Outcome aus, ebenso wie die verbesserten perioperativen Therapie- und Pflegemaßnahmen. Hierzu zählen beispielsweise neue Erkenntnisse im Bereich von Hygiene und Infektionsschutz, aber auch eine optimierte Schmerz- und Ernährungstherapie.

Welche Operationsmethode gewählt wird, ist abhängig von der Lokalisation der malignen Raumforderung. Befindet sich der Tumor im Pankreaskopf, so wird entweder die klassische Whipple-Operation durchgeführt oder alternativ die pyloruserhaltende Variante, die sogenannte pp-Whipple (pylorus preserving-Whipple). Bei der klassischen Form erfolgt eine radikale Operation mit Magenresektion und partieller Duodenopankreatektomie, wohingegen man bei der pp-Whipple etwas weniger radikal reseziert. Man entfernt bei beiden Varianten den Pankreaskopf, das Duodenum, die Gallenblase, den Gallengang und je nach Methode auch den distalen Magen.

Nach diesem radikalen Vorgehen werden zum Erhalt der Funktionsfähigkeit des Gastrointestinaltraktes diverse Anastomosen angelegt. Mögliche Maßnahmen zur Rekonstruktion sind eine Pankreatikojejunostomie, eine Gastrojejunostomie und auch die Anlage von biliodigestiven Anastomosen, die den Galleabfluss sicherstellen sollen. Handelt es sich um ein Korpuskarzinom, so wird eine totale Duodenopankreatektomie oder eine subtotale Pankreaslinksresektion durchgeführt. Bei Karzinomen im Bereich des Pankreasschwanzes erfolgt eine Pankreaslinksresektion, meist kombiniert mit einer Splenektomie. (4)

Ergänzend erfolgt immer auch eine Lymphadenektomie, wobei gewisse Lymphknotenstationen vorgegeben sind. Eine radikale Entfernung aller umgebenden Lymphbahnen wird nicht standardmäßig durchgeführt.

Um im histopathologischen Staging aussagekräftige Befunde erheben zu können, sollten mindestens 15 Lymphknoten reseziert werden. Welche Stationen im individuellen Fall entfernt werden, ist wiederum abhängig von der Lage des Primarius. (38)

Minimalinvasive, laparoskopische Herangehensweisen sind in der Chirurgie heutzutage allgemein von immer größerer Bedeutung. Bei der Pankreatektomie sind Laparoskopien eher Raritäten, haben sich jedoch in einzelnen Fällen bereits als effektive und sichere Methode erwiesen. In diesem Bereich bedarf es noch an Untersuchungen und weiterer Erfahrung, um herauszufinden, ob sich ein rein laparoskopisches Vorgehen in Zukunft etablieren könnte. (39)

Eine präoperative Galleableitung durch das Einsetzen von Stents in die Gallenwege, sollte nicht standardmäßig durchgeführt werden, da dies die Komplikationsrate erhöhen kann. Indikationen für eine präoperative endoskopische Gallengangsdrainage wären durch Gallestau bedingte gravierende Leberfunktionsstörungen, eine aktive Cholangitis oder ausgeprägte Symptome, wie etwa ein starker Pruritus. (40)

Ist es nicht möglich den Patienten innerhalb von zwei Wochen nach Erstdiagnose zu operieren, sollte ein vorliegender Ikterus ebenfalls therapiert werden, um dauerhafte Schädigungen zu vermeiden. (8)

Etwas anders ist die Situation, wenn keine Resektabilität gegeben ist, sondern eine palliative Behandlung geplant ist. In diesen Fällen sollte ein obstruktiver Ikterus unbedingt zeitnah vor Therapiebeginn behandelt werden. (23)

Nach Diagnose eines potenziell kurativ behandelbaren Pankreaskarzinoms, sollte möglichst schnell die chirurgische Resektion stattfinden. Je mehr Zeit zwischen den Staginguntersuchungen und der tatsächlichen OP vergeht, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass intraoperativ bisher nicht detektierte Metastasen aufgefunden werden und somit eine palliative Situation vorliegt.

In einer Studie beobachtete man diesbezüglich, dass bei kurzen Zeitintervallen zwischen Diagnose und OP (0-6 Tage, 7-13 Tage, 14-20 Tage) nur in etwa 12% der Fälle vorher nicht erfasste Metastasen durch den Chirurgen entdeckt wurden. Bei Vergleichsgruppen mit längeren Zeitintervallen (35-41 Tage, 42-48 Tage, 49-86 Tage) wurden dagegen bei 29-35% intraoperativ Metastasen

gefunden, die in der präoperativen Bildgebung nicht erfasst waren. Man konnte hier eine nahezu lineare Korrelation zwischen dem Zeitabstand von der Diagnose bis zur Therapie und der Häufigkeit des Vorliegens von präoperativ nicht bekannten Fernmetastasen feststellen. (41)

Aus den Ergebnissen dieser und weiterer Studien ergibt sich dementsprechend die Empfehlung, dass zwischen Staging und OP nicht mehr als zwei bis drei Wochen liegen sollten. Dies liegt an der Aggressivität von Pankreaskarzinomen, die sich innerhalb kurzer Zeit fulminant ausbreiten können bzw. primär als eine systemische Erkrankung zu werten sind. (42)

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studiengruppe der Universität Birmingham. Die hier tätigen Chirurgen ermöglichten es, dass die Wartezeit zwischen CT-Diagnostik und Resektion des Tumors von zuvor 65 auf jetzt nur noch 16 Tage verkürzt wurde. Neben einer höheren Erfolgsrate bei den OPs wurde auch eine Kostenreduktion erzielt, da aufgrund des kurzen Zeitraumes bis zur OP keine präoperative Stenteinlage zur Sicherstellung des Galleflusses nötig war, welche auch in den Leitlinien nicht standardmäßig empfohlen ist.

Neben dem positiven finanziellen Aspekt birgt jeder Eingriff Risiken, besonders bei schwerkranken Patienten. Mögliche Komplikationen einer Stentimplantation konnte man sicher umgehen. Weitere zwei Jahre soll es nach Abschluss des Betrachtungszeitraumes noch zu einer Verlaufsbeobachtung kommen. Man möchte Erkenntnis darüber zu gewinnen, ob sich die Verkürzung der Wartezeit auch positiv auf die postoperativen Überlebensraten auswirkt. (43)

#### **1.7.1.2 Adjuvante Chemotherapie**

Nach einer R0-Resektion ist in der Regel eine adjuvante Chemotherapie indiziert, da diese das krankheitsfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben verlängern kann. Hier kann sowohl eine Gemcitabine Monotherapie als auch die Kombination von 5-Fluorouracil mit Folinsäure zum Einsatz kommen.

In der ESPAC-3- Studie wurde bei mehr als 1000 Probanden die adjuvante Gabe von 5-FU/FA einer Gem-Monotherapie gegenübergestellt. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der Lebensqualität zeigten sich in beiden Versuchsgruppen ähnliche Ergebnisse.

Das mediane Überleben lag in beiden Gruppen bei rund 23 Monaten. Auch in Bezug auf mögliche Toxizitäten war keines der beiden Regime überlegen. Während sich bei 5-FU/FA vor allem Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt zeigten, so überwog bei Gemcitabine die Hämatotoxizität. (42)

Obwohl keines der beiden Regime eindeutige Vor- oder Nachteile gegenüber dem anderen zeigte, so wurde in der Regel Gemcitabine bevorzugt, da es besser verträglich ist und zudem patientenfreundlich einmal wöchentlich als 30-Minuten-Infusion verabreicht werden kann. (4)

Aufgrund der Ergebnisse der ESPAC-4-Studie, in der eine adjuvante Gemcitabine-Monotherapie der Kombination von Gem plus Capecitabine gegenübergestellt wurde, kann diese Kombination als neuer Standard betrachtet werden. Bei Capecitabine handelt es sich um ein Prodrug, welches oral verabreicht werden kann und im Tumor in die aktive Form des 5-FU umgewandelt wird. (44)

Einige Studiengruppen beschäftigten sich bereits mit dem Einsatz von Radiochemotherapien in der adjuvanten Behandlung. Die EORTC Studie verglich etwa die Anwendung einer Radiochemotherapie mit einem ausschließlich beobachtenden Vorgehen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung an 218 Patienten zeigten jedoch keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Überlebensraten durch eine adjuvante Radiochemotherapie. In der ESPAC-1-Studie kam man sogar zu dem Schluss, dass durch eine adjuvante Chemoradiatio ein schlechteres Outcome zu erwarten sei.

Dies begründete man darauf, dass in der Gruppe ohne adjuvante Therapie das rückfallfreie Überleben bei 15,2 Monaten lag, hingegen unter Chemoradiatio durchschnittlich bei 10,7 Monaten. Auch nach R1-Resektionen konnte kein Vorteil durch eine Radiochemotherapie beobachtet werden. Die Ergebnisse dieser Studien führen zu der Empfehlung, dass bei Patienten nach erfolgreicher Tumorresektion, außer im Rahmen von klinischen Studien, derzeit keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden sollte. (8)

### 1.7.2 Palliative Chemotherapie

Eine palliative Behandlung bedeutet, dass keine vollständige Heilung von der Tumorerkrankung mehr möglich ist, jedoch gibt es zahlreiche Optionen, um das Leben eventuell zu verlängern bzw. eine möglichst hohe Lebensqualität zu sichern. Symptomlinderung und eine Verlangsamung, beziehungsweise ein zumindest zeitweiliges Aufhalten des Tumorwachstums, sind durchaus möglich. Welche Vorgehensweise man wählt, ist stark abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, welcher durch den Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) oder durch den Karnofsky-Index objektiviert werden kann. Eine Übersicht, wie diese beiden definiert sind, ist in Tabelle 1 abzulesen.

*Tabelle 1:*

*Definition von ECOG-Performance-Status und Karnofsky Index.*

<b>Performance Status</b>	<b>ECOG</b>	<b>Karnofsky</b>
Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung	0	90-100%
Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich	1	70-80%
Gehfähig, Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, kann >50% der Wachzeit aufstehen	2	50-60%
Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	3	30-40%
Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden	4	10-20%
Definitionsgemäß Tod des Patienten	5	0%

(45) (46)

Befindet sich ein Patient bei Diagnosestellung in reduziertem AZ, entsprechend einem ECOG Status von 2 oder mehr Punkten, beziehungsweise einem Karnofsky-Index von unter 70%, so ist ungewiss, ob er von einer Systemtherapie profitieren kann. (4)

Eine Therapieentscheidung sollte patientenfokussiert und interdisziplinär getroffen werden. Die European Society for Medical Oncology, kurz ESM, gibt in ihrer Leitlinie aus dem Jahr 2015 eine Orientierungshilfe, welche Therapieoptionen zur Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom jeweiligen AZ sinnvoll sind. Bei einem ECOG Status von 3 oder 4 Punkten, assoziiert mit einer geringen Lebenserwartung und hoher Morbidität, sollte man eher symptomatisch im Sinne einer BSC (Best supportive care) behandeln. Liegt ein Performance-Status von zwei Punkten vor, bei gleichzeitig hoher Tumorlast, so wird zur Gabe von Gemcitabine und NabPaclitaxel geraten. Bei gleichem Status und einem Bilirubinwert der 1,5-mal so hoch ist wie der obere Normalwert, empfiehlt man eine Monotherapie mit dem Pyrimidinanalogon Gemcitabine.

Das FOLFIRINOX-Regime oder alternativ die Kombination Gemcitabine plus NabPaclitaxel kommen in Frage, wenn der Patient einen ECOG Status von null oder einem Punkt aufweist und das Serumbilirubin niedriger als 1,5-mal der obere Normalwert ist.

Unabhängig davon welches Therapieregime gewählt wird, sollte am Anfang der Behandlung alle zwei Monate der Therapieerfolg durch ein CT reevaluiert werden, denn im Falle eines Tumorprogresses ist eine Fortführung der aktuellen Medikation nicht sinnvoll und stattdessen sollten Zweitlinienpräparate zum Einsatz kommen. (8)

#### **1.7.2.1 Gemcitabine**

Gemcitabine gilt seit Jahren als Standardtherapeutikum und ist, wie bereits angesprochen, auch aus der adjuvanten Chemotherapie nicht mehr wegzudenken. Es handelt sich bei Gem, genauer gesagt beim 2',2'-difluoro 2'-deoxycytidine, um ein Cytidinanalagon, welches in die DNA von Tumorzellen eingebaut werden kann, um dort die DNA-Synthese zu stören.

In der üblicherweise verabreichten Form handelt es sich um ein Prodrug, welches zunächst in seine aktive Form umgewandelt werden muss. Durch Phosphorylierung entstehen intrazellulär Gemcitabinediphosphat und Gemcitabinetriphosphat, welche dann in ihrer Form als Antimetabolit wirken und den Zellzyklus der Tumorzellen stören. (47)

### **1.7.2.2 Folfiriniox**

Das Folfiriniox-Protokoll besteht aus einer Kombination von 5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin. Dies sind Chemotherapeutika, die auch bei anderen Tumorentitäten häufig zum Einsatz kommen. Indes birgt das Regime eine Vielzahl unerwünschter Nebenwirkungen, die therapielimitierend bzw. dosislimitierend sein können. Beispielsweise lag in einer französischen Studie die Anzahl höhergradiger Neutropenie bei der Gem-Monotherapie bei 18,7%, dagegen bei Folfiriniox bei 45,7%. Auch die Raten an febriler Neutropenie, Fatigue, Erbrechen und schweren Durchfällen waren durch die Medikamentenkombination immens angestiegen. (48)

### **1.7.2.3 Gemcitabine/NabPaclitaxel**

Eine weitere Therapieoption ist die Kombination von Gemcitabine mit Paclitaxel, welches mit spezieller nab-Technologie (nanoparticle albumin bound) an Albumin-Nanopartikel gebunden wird. Im Gegensatz zur Ausgangssubstanz ist NabPaclitaxel wasserlöslich und kann so besser seinen Wirkort erreichen und sich dort anreichern. Bei der Ausgangssubstanz Paclitaxel handelt es sich um einen Zytoskelett-Inhibitor, der den Abbau von Mikrotubuli verhindert und dadurch die Mitose der Zellen hemmt. Neben dem Pankreaskarzinom ist Paclitaxel auch für die Behandlung von Mamma-, Ovarial- und Bronchialkarzinomen, sowie dem Kaposi-Sarkom zugelassen. (49)

### **1.7.2.4 Gemcitabine/Erlotinib**

Erlotinib, ein EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor, stellt in der Kombination mit Gemcitabine eine weitere Therapiealternative dar. Der Epidermal Growth Factor Receptor, kurz EGFR, ist wichtig für Wachstum, Fortpflanzung und das Überleben von Zellen. Grundlage für den Einsatz als Krebsmedikament ist die Tatsache, dass der Rezeptor in vielen Tumorzellen verstärkt exprimiert ist. Durch Hemmung der Tyrosinkinasedomäne des EGFR wird dessen Signalübertragung gestört und das Zellwachstum gehemmt.

Ein Vorteil von Erlotinib ist die Möglichkeit der Einnahme per os. Bereits seit einigen Jahren ist Erlotinib auch für die Behandlung von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen zugelassen. (50)

### 1.7.3 Zweitlinientherapie

Bedingt durch die wachsende Vielfalt möglicher Therapeutika in der Behandlung von Pankreaskarzinomen erhalten immer mehr Patienten nach Versagen der Erstlinienmedikation noch weitere für eine Secondline (SL) geeignete Chemotherapien. Allerdings kommt nicht jeder dafür in Frage, denn jedes weitere Medikament birgt in der Regel auch neue Toxizitäten. Eine Zweitlinientherapie wird deshalb nur denjenigen Patienten empfohlen, deren Allgemeinbefinden ausreichend gut ist. Von großer Bedeutung ist auch der persönliche Wunsch des Patienten, denn das Scheitern in der Firstline (FL) bedeutet oft eine große Enttäuschung, die erst überwunden werden muss, um neben der körperlichen auch die notwendige psychische Stabilität für einen weiteren Kampf gegen Tumor aufzuweisen.

Hinsichtlich der Auswahl von Secondline-Therapieregimen gibt es noch keinen eindeutigen Konsens. Noch stärker als bei der Wahl der Erstlinientherapie mangelt es an Biomarkern, Auswahlhilfen und prognostischen Faktoren, die Hinweise auf ein mögliches Therapieansprechen geben könnten. (51)

Bis eindeutige Vorgaben existieren, richtet man sich bei der Auswahl der Secondlinemedikamente nach der Response und den Nebenwirkungen, die der Patient in der FL gezeigt hat. Beispielsweise wird nach einer FL-Gem-Mono in der SL die Kombination von 5-Fluorouracil/Folinsäure mit Oxaliplatin empfohlen. In Studien zeigten sich durch das sogenannte OFF-Protokoll Vorteile, sowohl gegenüber einer alleinigen 5-FU/FA-Behandlung, als auch gegenüber einem Vorgehen im Sinne einer best supportive care. (52)

Bei einem Progress unter Erstlinientherapie mit Folfirinox wird zur SL die Anwendung von Gemcitabine empfohlen. Bei Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand konnte gezeigt werden, dass eine SL die Prognose deutlich verbessern kann. Gerade bei dem Oxaliplatin-haltigem OFF-Protokoll aber muss man, neben vielen anderen möglichen Nebenwirkungen, stets auch mit der für Platinderivate typischen Neurotoxizität rechnen, die in vielen Fällen dosislimitierend sein kann. (8)

#### **1.7.4 Symptomatisch**

Bei der Diagnose eines kurativ nicht mehr behandelbaren Tumorleidens, stellt sich die Frage, ob man durch eine palliative Systemtherapie versucht den Tumor zurückzudrängen oder ob man sich entschließt ausschließlich symptomorientiert vorzugehen. Gerade bei Krebserkrankungen mit ähnlich schlechten Aussichten wie beim PCA muss man bewusst abwägen, zwischen einerseits einer möglichen Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber den massiven Nebenwirkungen einer Chemotherapie und der damit einhergehenden Einschränkung der Lebensqualität.

Entscheidet sich ein Patient gegen eine aggressive Therapie und wünscht nur noch solche Maßnahmen, welche zu einer Besserung bzw. zum Erhalt seiner Lebensqualität beitragen, so spricht man von BSC (best supportive care). Begleitend zu einer systemischen Behandlung sollte gegen die Symptome der Erkrankung und die Nebenwirkungen der Therapie vorgegangen werden. Hierzu zählen etwa adäquate Schmerz- und Ernährungstherapien, aber auch interventionelle Maßnahmen wie etwa den Gallenabfluss durch Einlage von Stents sicherzustellen, um somit einen mit zahlreichen weiteren Symptomen einhergehenden Verschlussikterus zu verhindern. (8)

Um eine angemessene Schmerzkontrolle zu erzielen, sollte man sich zunächst am Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation orientieren, welches Empfehlungen zum Analgetikaeinsatz in der Tumorthherapie beinhaltet. Zeigen sich in der Umgebung des Tumors lokalisierte Schmerzen, kann neuroablativ eine Coeliacusblockade oder eine Radiotherapie durchgeführt werden. Eine erhöhte Effektivität in der Schmerztherapie konnte in Studien auch durch zeitgleiche Chemotherapie erzielt werden.

Eine weitere häufige Schwierigkeit konsumierender Erkrankungen ist der enorme ungewollte Gewichtsverlust. Man konnte in diesem Zusammenhang aufzeigen, dass eine extreme Kachexie die Überlebenszeit zusätzlich zur eigentlichen Grunderkrankung verkürzen kann. Eine mögliche Option dem entgegenzuwirken ist eine parenterale Sicherstellung der Versorgung mit ausreichend Nährstoffen. Diese kann entweder supportiv zu einer enteralen Ernährung durchgeführt werden oder als parenterale Komplettversorgung.

Bei gestörter enteraler Nahrungsaufnahme bedingt durch eine gastrointestinale Obstruktion besteht die Möglichkeit der Anlage eines Enterostomas, eventuell auch nur als vorläufige Enterostomie mit geplanter Rückverlagerung.

Nicht selten kommt es durch die Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse zu einem Mangel an Verdauungsenzymen und daraus resultierend zu Steatorrhoen, deshalb sollte zeitnah eine Enzymsubstitution in Erwägung gezogen werden. Weiterhin kommt es karzinombedingt häufig zu venösen Thrombembolien, welche letztlich auch zum Tod des Patienten führen können. Diese Gefahr kann durch den prophylaktischen Einsatz von niedermolekularem Heparin reduziert werden.

Bei Vorliegen von Peritonealmetastasen nahezu immer, aber auch sonst kommt es oft zu Aszites. Solche malignen Flüssigkeitsanreicherungen können durch therapeutische Punktionen ausgeleitet werden. Im Falle von immer wiederkehrenden, therapieresistenten oder stark symptomatischen Aszites sollte über eine dauerhafte Peritonealdrainage nachgedacht werden. (34)

Abschließend noch ein weiterer Aspekt, der eine wichtige Basismaßnahme bei jeder Krebserkrankung sein sollte: Die Diagnose einer Tumorerkrankung stellt für die Patienten, aber auch für die Menschen in deren Umgebung einen großen Einschnitt in das Leben dar. Gerade ein Tumor mit einer derart infausten Prognose wie das Pankreaskarzinom erzeugt eine extreme psychische Belastungssituation und deshalb sollte sobald wie möglich dem Patienten eine begleitende psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

## **2 Ziel der Arbeit**

Das Leopoldina Krankenhaus in Schweinfurt führt seit mehreren Jahren ein von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziertes Zentrum für die Behandlung von Patienten mit Pankreaskarzinom. Durch interdisziplinäre Zusammenarbeit und fachspezifische Kenntnisse soll durch Krebszentren wie dieses die Möglichkeit geschaffen werden, Patienten mit schweren Erkrankungen fachlich optimal und umfassend zu versorgen. Dabei ist es wichtig zeitnah alle relevanten Fachbereiche in Entscheidungen einzubinden und dem Patienten supportive Maßnahmen anzubieten. Hierzu zählen Physiotherapie, Sozialberatung, psychoonkologische Betreuung und eine Ernährungsberatung.

Neben den klinischen Angeboten gehören auch externe Kooperationspartner zur Versorgung innerhalb des Pankreaskarzinomzentrums. Dabei handelt es sich beispielsweise um ambulante internistische Praxen, aber auch um Sanitätshäuser, Selbsthilfegruppen und weitere Anlaufstellen.

In dieser Arbeit soll anhand der Behandlungsverläufe von 201 Patienten ein Überblick geschaffen werden, wie sich die Versorgungsrealität in einem Pankreaszentrum darstellt. Der Fokus liegt hierbei vorwiegend auf den chemotherapeutischen Möglichkeiten. Hierzu zählen sowohl adjuvante Chemotherapien in kurativer Intention als auch palliative Ansätze. Ziel ist es herauszustellen, inwiefern Studienergebnisse mit der Realität zu vereinbaren sind und welche Schlüsse man daraus für die zukünftige Behandlung von Pankreaskarzinompatienten ziehen kann.

### **3 Material und Methoden**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufes von Patienten, bei denen zwischen 01.01.2010 und 31.12.2016 am Leopoldina Krankenhaus in Schweinfurt die Diagnose Pankreaskarzinom gestellt wurde bzw. die dort nach extern gestellter Erstdiagnose zur Therapieentscheidung und weiteren Sektor-übergreifenden Behandlung vorgestellt wurden.

Ein Großteil der gesammelten Daten stammt aus Krankenhausakten, welche unter anderem Arztbriefe, Laborwerte, OP-Berichte, Untersuchungsbefunde und Bilder aus der Radiologie enthalten. Dies waren archivierte Akten in Papierform sowie Daten aus dem Programm KD Plus (Version 1.0.0.272), welches von der gesamten Klinik genutzt wird. Zudem war es möglich auf Daten der hausinternen Apotheke über das Programm Zenzy II (Version 2.40) zurückzugreifen. Dies war hilfreich, um einen Überblick über die Anwendungszeiträume der eingesetzten Medikamente zu erhalten. Über das Programm Onkodok (Version 6.0) konnten aus den Protokollen der wöchentlich durchgeführten Tumorkonferenzen ergänzende Informationen, speziell hinsichtlich Therapieentscheidungen, gewonnen werden.

Seit Einrichtung der onkologischen Praxis im MVZ erhält ein Großteil der Patienten dort ihre Chemotherapie und besucht die Praxis zu Nachsorgeuntersuchungen. Für jeden Patienten, der ambulant im MVZ des Leopoldina oder stationär eine Chemotherapie erhält, gibt es spezielle Chemotherapieakten. In diesen Unterlagen werden strukturiert alle Therapiezyklen erfasst. Dies beinhaltet die gegebenen Pharmaka in der aktuellen Dosierung und einen kurzen Überblick über den derzeitigen Allgemeinzustand und die Beschwerden des Patienten. Ergänzend dazu konnte auf das elektronische Dokumentationssystem des MVZ zurückgegriffen werden, vorrangig um Informationen über stattgehabte Nachsorgetermine zu gewinnen. Gesammelt wurden alle relevanten Daten in einer anonymisierten Tabelle. Neben allgemeinen Informationen zum Patienten sind dort durchgeführte Therapiemaßnahmen, Nebenwirkungen und Laborwerte (CRP, CA-19-9, CEA, GOT, GPT, GGT, AP, LDH, Bilirubin, BSG) erfasst.

Zusätzlich gab es weitere vorher definierte Faktoren, die gesammelt wurden. Hierzu zählen das genaue Tumorstadium, eventuell die Lokalisation von Metastasen, Vor- bzw. Begleiterkrankungen, der BMI, sowie der Karnofsky-Performance-Index.

Zum Erstellen der Tabelle wurde Microsoft Excel für Mac (Version 15.27) verwendet. Für die Kaplan-Meier-Überlebenskurven und die statistischen Auswertungen wie etwa die Berechnung der p-Werte anhand von Log-rank-Tests kam IBM SPSS Statistics (Version 22) zum Einsatz. Log-Rank-Tests sind nichtparametrische Testverfahren, mit deren Hilfe die Überlebensraten der Kaplan-Meier-Kurven miteinander verglichen werden können. Von einem signifikanten Ergebnis wird im Ergebnisteil bei einem p-Wert von unter 0,05 gesprochen, entsprechend einem Signifikanzniveau von 5%.

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Ergebnisteil erfolgt zunächst eine Charakterisierung des Patientenkollektives und im Anschluss eine Darstellung der ausgewerteten Daten. Den primären Endpunkt der Analyse stellt das jeweilige Sterbedatum dar, jedoch trat bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bei 14 Patienten das Ereignis „tot“ nicht ein.

Diese Patienten wurden als „lebend“ gekennzeichnet und in den Auswertungen zensiert. Als Endpunkt wurde bei ihnen der 01.03.2018 gewählt, da Februar 2018 der letzte Zeitpunkt vor den endgültigen Berechnungen war, an dem noch einmal Informationen zum Verbleib der Patienten erhoben wurden.

Ab dem definierten Studienendpunkt, dem 31.12.2016, wurden keine Informationen mehr bezüglich Therapien, körperlichem Befinden etc. erhoben. Lediglich die Sterbedaten wurden noch darüber hinaus verfolgt, da diese entscheidend zur Berechnung der Überlebensraten sind und sonst viele Patienten mehr hätten zensiert werden müssen. Bei diesen Patienten handelte es sich in vielen Fällen um jene, die lange überlebt hatten und auch diese sollten in den Auswertungen inbegriffen sein, um eine möglichst realitätsnahe Abbildung zu erhalten.

Bei zwei Patienten konnten ab einem gewissen Zeitpunkt keine weiteren Informationen gewonnen werden, da es zu einem Umzug ins Ausland kam. Diese zwei wurden als „last seen“ erfasst, für die statistische Auswertung ebenfalls zensiert und als solche in den Grafiken sichtbar gemacht. Als Endpunkt wurde bei ihnen der erste Tag des Folgemonates gewählt, nachdem zuletzt Informationen bezüglich ihres Verbleibes erfasst werden konnten.

Ein genaues Rezidivdatum konnte nicht immer eindeutig festgelegt werden. Häufig gab es bereits Hinweise auf eine Krankheitsprogression, dennoch wurden zunächst Untersuchungsergebnisse abgewartet oder weiterhin auf ein adäquates Therapieansprechen gehofft. Zum Zwecke der Auswertbar- und Vergleichbarkeit, wurde deshalb als Rezidivdatum für die Berechnungen der erste Tag des Folgemonates gewählt, nachdem in einer Kontrolluntersuchung erstmals ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde.

#### **4.1 Patientenkollektiv**

Durch Abbildung 1 auf der folgenden Seite soll zunächst ein Überblick geschaffen werden, in welche Subgruppen das Kollektiv aufgegliedert wurde. Zur besseren Übersicht zeigt im Anschluss Abbildung 2 die Therapieverläufe der kurativ operierten Patienten und Abbildung 3 jene der primär palliativen Patienten. Im Anschluss findet noch eine genaue Erläuterung der einzelnen Komponenten statt. Die farbliche Darstellung wurde so gewählt, dass Erstlinienchemotherapien in Rot, Zweitlinientherapien in Orange und in Hellblau die Drittlinientherapien dargestellt sind.

Für diese Arbeit wurden 201 Krankheitsverläufe von Patienten betrachtet, bei denen die Erstdiagnose Pankreaskarzinom zwischen 01.01.2010 und 31.12.2016 gestellt wurde. Ausgeschlossen wurden vorab sechs Patienten, bei denen es sich um neuroendokrine Tumore handelte.

Diese sogenannten PNETs (pancreatic neuroendocrine tumors) weisen sowohl in Diagnostik und Therapie, aber auch in der Prognose deutliche Unterschiede zu den Adenokarzinomen der Bauchspeicheldrüse auf.

Bei 15 Patienten wurde nie eine Therapieentscheidung getroffen, da sie unmittelbar nach Diagnosestellung verstorben sind. Solche fulminanten Verläufe sind im klinischen Alltag immer wieder zu beobachten, deshalb wurden die Daten dieser 15 Patienten in die Auswertungen miteinbezogen. Auf diese Weise sollte sichergestellt werden, dass eine möglichst realitätsnahe Darstellung erfolgt. Eingeteilt wurden diese Patienten, wie die übrigen primär palliativen Patienten die keine Chemotherapie erhalten haben, in die BSC-Gruppe. In zwei Fällen lagen Papillenkarzinome vor, welche durch das frühere Auftreten von Symptomen häufig eine bessere Prognose haben. Auch diese wurden in den Auswertungen erfasst, da sie sich im diagnostischen Vorgehen und in den Therapiemöglichkeiten nicht von anderen PCA unterscheiden.



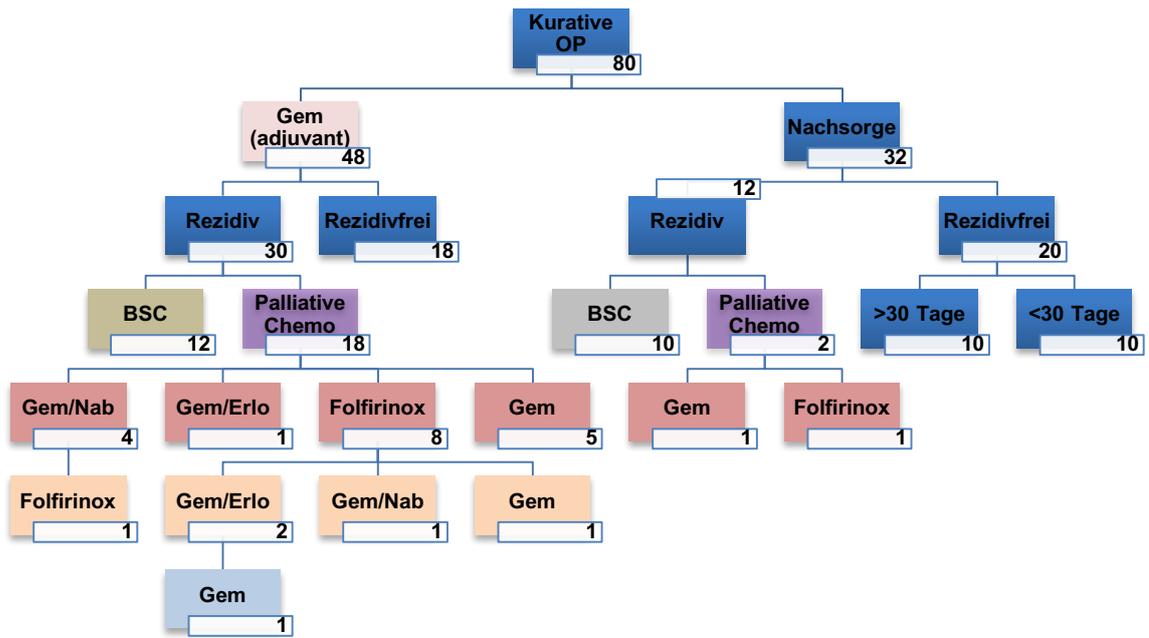


Abbildung 2:  
 Übersicht Therapieverläufe der operierten Patienten. Zahlen zeigen jeweils die Patientenzahl, welche die Therapie erhalten haben.  
 (Erstlinie = Rot, Zweitlinie = Orange, Drittlinie = Hellblau)

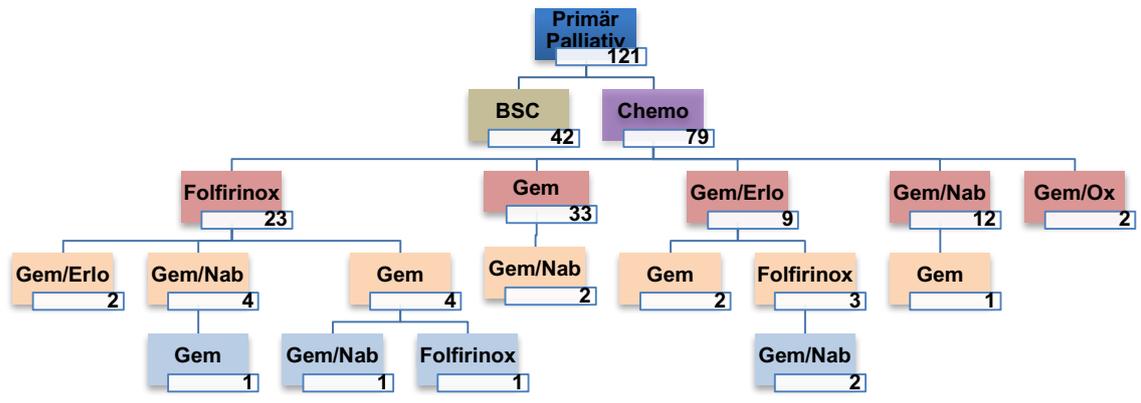


Abbildung 3:  
 Übersicht Therapieverläufe der primär palliativen Patienten. Zahlen zeigen jeweils die Patientenzahl, welche die Therapie erhalten haben.  
 (Erstlinie = Rot, Zweitlinie = Orange, Drittlinie = Hellblau)

Unter den 201 Patienten waren 101 Frauen (50,2%) und 100 Männer (49,8%), also eine ausgeglichene Geschlechterverteilung. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug 70,42 Jahre mit einem Median von 73,45 Jahren. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 39 Jahre und der älteste 95 Jahre alt. In Abbildung 4 sieht man die Altersverteilung bei Erstdiagnose grafisch dargestellt.

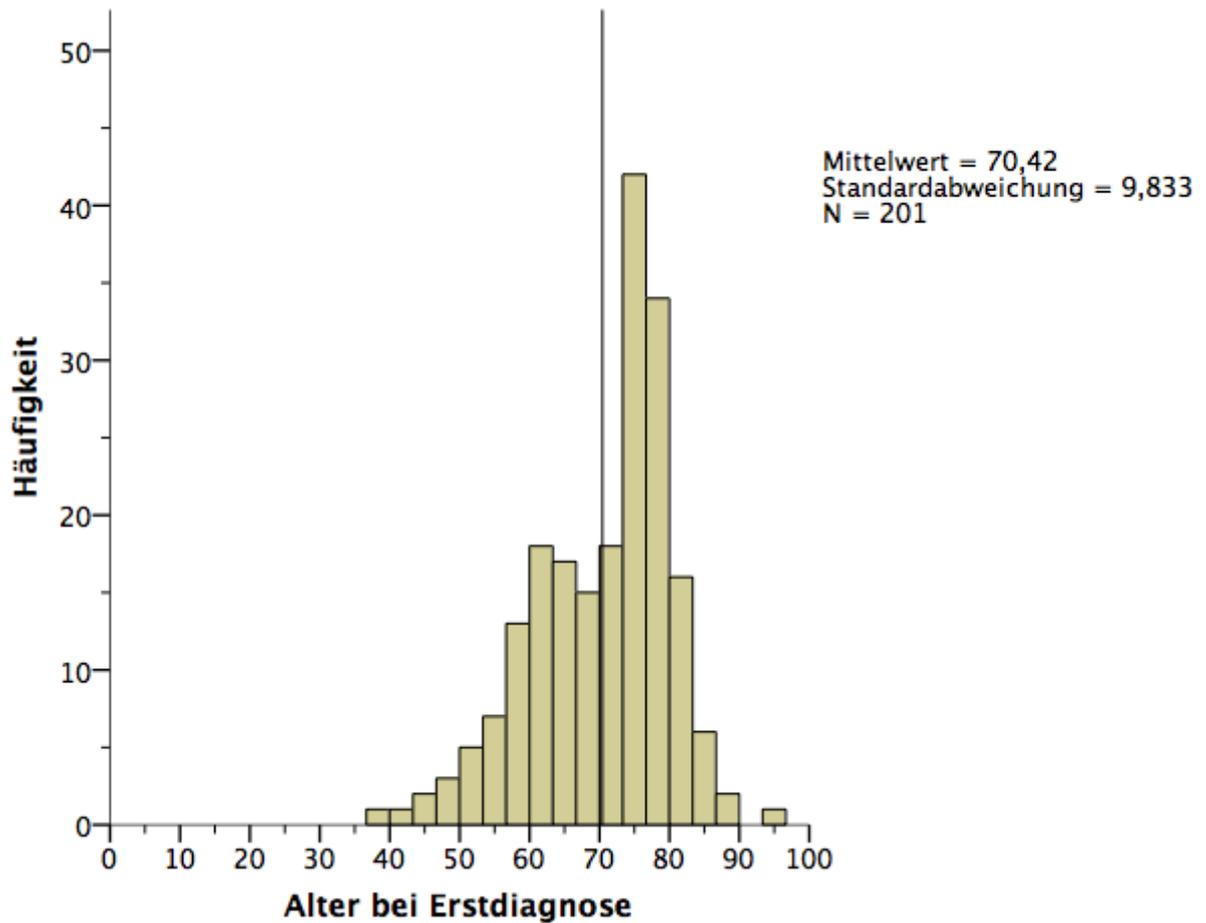


Abbildung 4:

Altersverteilung bei Erstdiagnose. Die Säulen stellen den Prozentsatz, bezogen auf alle 201 Patienten, dar. Mittelwert = 70,42 Jahre. Median = 73,45 Jahre.

Um ein besseres Bild über den Ausgangszustand des Kollektives zu vermitteln, folgt eine kurze Übersicht über die UICC-Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. In einigen Fällen kam es postoperativ bzw. durch das Auftreten von Metastasen zu Korrekturen. Ziel der Grafik war es jedoch einen Überblick zu geben über die Situation nach Abschluss des Staging, welche ja letztlich richtungsweisend war für die ersten therapeutischen Schritte.

Aus Abbildung 5 wird deutlich, dass sich rund die Hälfte des Kollektives bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Stadium IV befand. Mit 29,8% war das Stadium IIB das zweithäufigste. Die Ursache hierfür lag unter anderem in der Differenzierung zwischen IIA und IIB über den für IIB definierten positiven Nodalstatus. Auch wenn bei diesen Patienten primär keine Fernmetastasen gefunden wurden, so war es bereits zu einer Metastasierung entlang der Lymphbahnen gekommen.

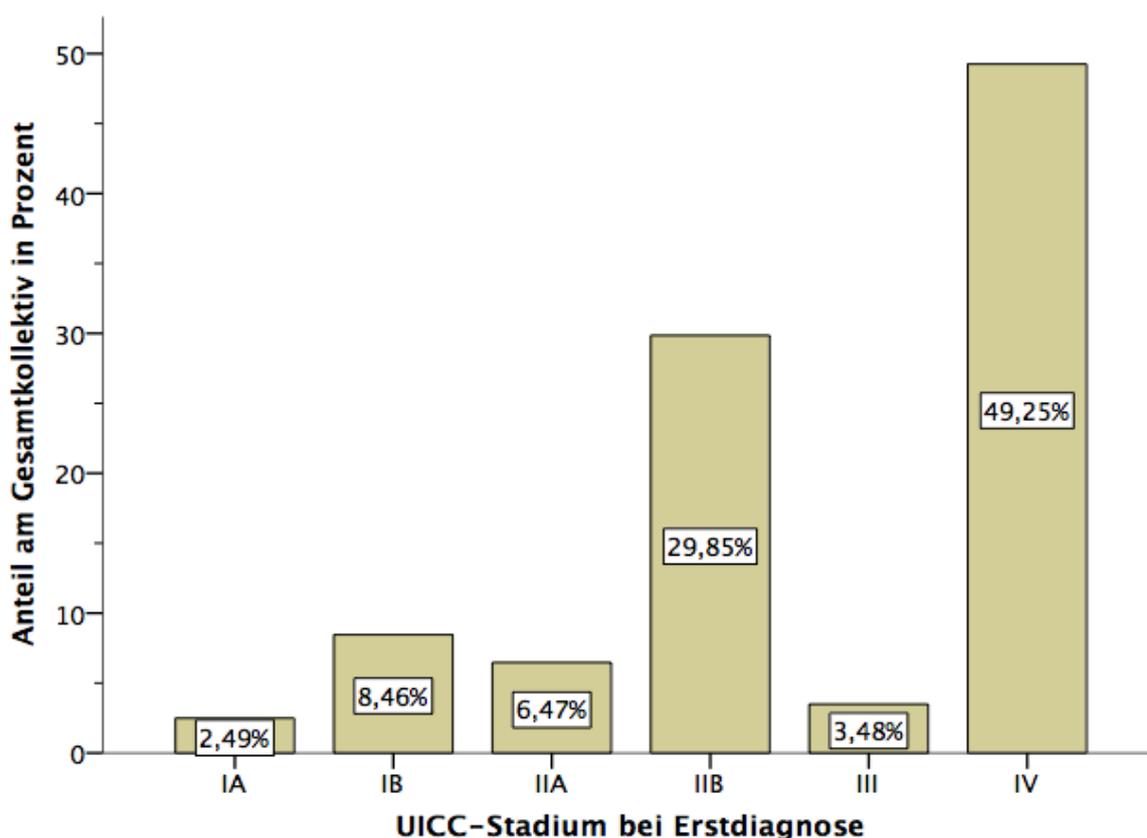


Abbildung 5:

UICC-Stadium bei Erstdiagnose. Die Säulen stellen den Prozentsatz, bezogen auf alle 201 Patienten, dar.

In Abbildung 6 sieht man ergänzend die Verteilung der N-Stadien bei Erstdiagnose. Addiert man die Prozentanteile von N1 und N2, also der Fälle bei denen gesichert eine Lymphknoteninfiltration vorlag, so sieht man, dass dies mit 49,8% knapp die Hälfte des Gesamtkollektives ausgemacht hat. Bei 56 Patienten konnte zunächst nicht eindeutig festgelegt werden, ob Lymphknotenmetastasen vorlagen. Diese wurden gemäß den Vorgaben der TNM-Klassifikation als NX bezeichnet. Allerdings zeigten sich bei allen 56 Fernmetastasen, waren also M1 und somit kann man auch von einem Lymphknotenbefall ausgehen. 22,4% wiesen zu Beginn ein tumorfreies Lymphsystem auf bzw. eine Infiltration war nicht nachweisbar.

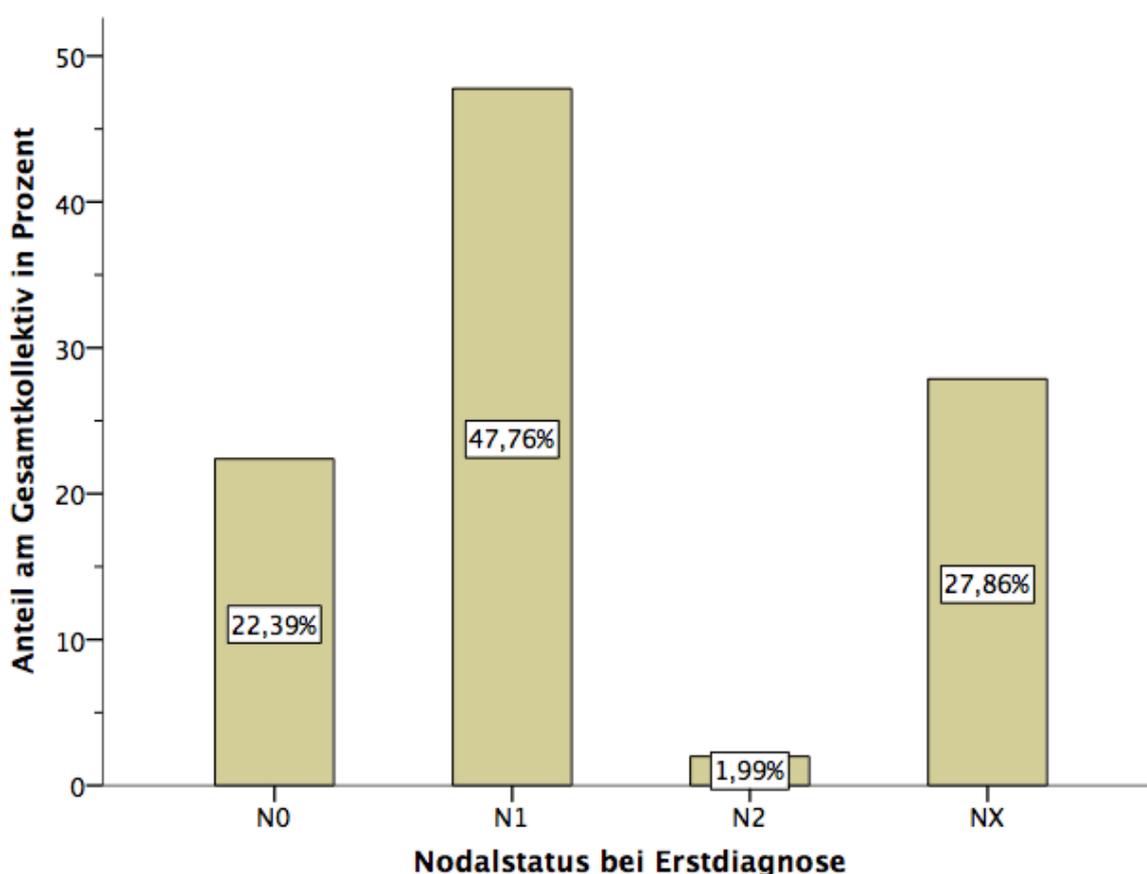


Abbildung 6:  
Nodalstatus bei Erstdiagnose. Die Säulen stellen den Prozentsatz, bezogen auf alle 201 Patienten, dar.

Bei Betrachtung der Werte des Tumormarkers CA-19-9 bei Erstdiagnose zeigte sich ein breites Spektrum. Um die Daten übersichtlich darzustellen, wurden vier Gruppen festgelegt und die Verteilung in Abbildung 7 dargestellt. In der ersten Gruppe befanden sich 46 Patienten, bei denen bei Erstdiagnose der Wert unter 37 UI/ml und somit im Normbereich lag. In 23 Fällen fand man Werte zwischen 37 und 99 UI/ml und bei 43 lagen die Serumwerte im Bereich 100-499 UI/ml. Bei 71 Patienten überstieg das CA-19-9 500 UI/ml, in manchen Fällen sogar sehr deutlich. So wiesen 33 einen Spiegel über 1000 UI/ml auf und weitere 21 sogar über 10.000 UI/ml. Bei den übrigen 18 konnte aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen kein Wert bei Erstdiagnose ermittelt werden.

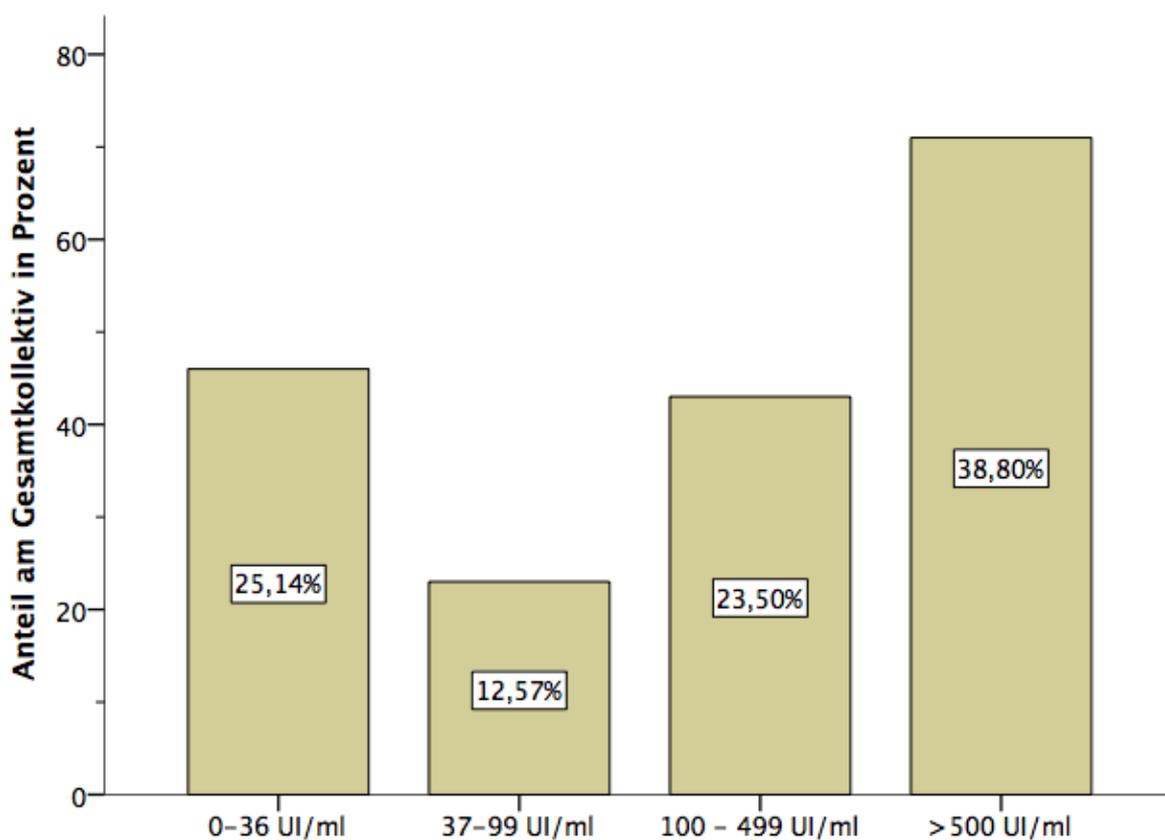


Abbildung 7:

Serum-Spiegel CA-19-9 bei Erstdiagnose. Die Säulen stellen den Prozentsatz, bezogen auf alle 201 Patienten, dar.

Bei 77 Patienten des Kollektives lag ein lokalisiertes Tumorstadium vor, sodass das Malignom in primär kurativer Intention reseziert werden konnte. Zwei Patienten wurden auf persönlichen Wunsch trotz Fernmetastasen operiert und befinden sich deshalb in der Übersicht unter den 80 Patienten mit OP. Eine Patientin mit lokal fortgeschrittenem Tumor wollte ebenfalls, trotz eigentlich palliativer Situation, eine OP und ist deshalb in der Analyse auch unter den primär Operierten. Diese Patientin verstarb jedoch bereits intraoperativ.

In den meisten Fällen lag postoperativ eine R0-Situation vor. Bei 34 Operationen hat der Pathologe die Tumorränder postoperativ aufgrund von mikroskopischen Residuen als R1 klassifiziert. 48 der primär operierten Patienten erhielten im Anschluss eine adjuvante Gemcitabine-basierte Chemotherapie und 32 wurden einer strukturierten Nachsorge zugeführt.

Die Entscheidung gegen eine adjuvante Systemtherapie hatte dabei verschiedene Ursachen. In sieben Fällen war es der Wunsch des Patienten trotz vorliegender Voraussetzungen auf eine Chemo zu verzichten. Bei den Übrigen sprach entweder das Alter, die Komorbiditäten oder ein postoperativ schlechter Allgemeinzustand, beziehungsweise häufig eine Kombination dieser und weiterer Gründe gegen die Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie.

Unter den Patienten ohne adjuvante Therapie kam es bei zwölf im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv, woraufhin aufgrund der nun vorliegenden palliativen Situation bei zwei Patienten eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Bei zehn Rezidivpatienten wurde keine weitere systemische Therapie eingeleitet, sondern lediglich eine palliative Behandlung im Sinne einer BSC.

Die Patienten, bei denen auf eine adjuvante Behandlung verzichtet wurde und es im Verlauf zu keinem eindeutigen Progress der Grunderkrankung kam, wurden noch untergliedert in Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstorben sind (unabhängig von der Ursache) und jenen, die bis ihrem individuellen Endpunkt rezidivfrei geblieben sind. 30 Tage entspricht dem Zeitraum, in welchem von einer postoperativen Frühletalität gesprochen wird.

Die Todesursachen zeigten sich in der Regel mit den Komorbiditäten des Einzelnen assoziiert. Es fanden sich Gründe wie Nierenversagen, Sepsis mit Multiorganversagen oder Herzkreislaufversagen.

Da meist jedoch keine Autopsiebefunde vorlagen, blieb oftmals unklar, inwiefern der Tumor letztlich zum Tod der Patienten beigetragen haben. Dies traf auf die meisten Fälle zu, bei denen bis zum Lebensende zwar kein eindeutiges Rezidiv vorlag, jedoch unklar blieb, welchen Einfluss die scheinbar geheilte Krebserkrankung letztlich auf den Tod hatte.

Die notwendigen Voraussetzungen und der Wunsch nach einer adjuvanten Therapie lagen bei 48 der primär kurativ Operierten vor. Hier wurde zwischen den rezidivfreien Patienten nicht weiter differenziert, da diese 18 alle postoperativ mindestens drei Monate in kompletter Remission gelebt haben. Ausnahme ist ein Patient, der 48 Tage nach R1-Resektion im Rahmen einer Sepsis bei spontan bakterieller Peritonitis mit akutem Nierenversagen verstorben ist. Jedoch handelt es sich hier definitionsgemäß nicht mehr um postoperative Frühletalität.

Bei 30 Patienten kam es zu einem Tumorrezidiv, sodass bei ihnen letztlich auch eine palliative Situation vorlag. Gründe für und gegen eine weitere Chemotherapie in dieser Situation waren wiederum der Allgemeinzustand, das Alter, der Wunsch des Patienten und Komorbiditäten.

Am Ende führte bei zwölf der Betroffenen die schlechte Gesamtsituation zu der Entscheidung für eine BSC. 18 erhielten eine Chemotherapie in palliativer Zielsetzung. Bei fünf erfolgte nach Progress unter palliativer Erstlinientherapie noch der Wechsel in ein Zweitlinienregime. Ein Patient erhielt nach frustranter Erstlinientherapie mit Folfirinox zunächst die Kombination aus Gemcitabine plus Erlotinib, bis schließlich in der Drittlinie auf Gem-Mono umgestellt wurde. Dieser letzte Wechsel fand aufgrund des ausbleibenden Rash im Rahmen der Gem/Erlo-Therapie statt. In 121 Fällen war die Zielsetzung primär palliativ, wobei die Gründe hierfür individuell verschieden waren.

Bei 98 der Betroffenen konnten bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen gefunden werden. Dies entspricht, wie in Abbildung 8 veranschaulicht, einen Anteil am Gesamtkollektiv von 48,76%.

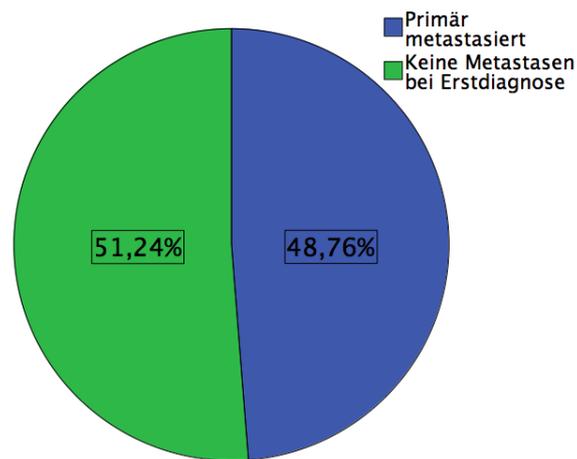


Abbildung 8:

*Primär metastasierte Tumore. Die Kreissegmente stellen den Prozentsatz, bezogen auf alle 201 Patienten, dar.*

Sechs Tumore waren lokal fortgeschritten, jedoch war darunter eine Patientin, die wie bereits beschrieben, auf persönlichen Wunsch trotzdem primär operiert wurde. Zwei weitere Patienten wiesen eine technische Inoperabilität bei Zustand nach Resektion eines Ösophaguskarzinomes auf. Vier Patienten verzichteten aus persönlichen Gründen auf eine chirurgische Tumorresektion.

In 14 Fällen fiel die Entscheidung auf ein primär palliatives Vorgehen aufgrund von vorliegenden Komorbiditäten, schlechtem Allgemeinzustand oder dem hohem Alter. Bei diesen Patienten fanden keine weiterführenden Staginguntersuchungen und meist keine Histologiegewinnung statt, sodass über die Tumorausdehnung nur bedingt Aussagen getroffen werden konnten. Trotzdem war klar, dass aufgrund der körperlichen Verfassung keiner dieser Patienten für eine OP geeignet gewesen wäre. Die Gründe zur Entscheidung für eine BSC bei 27 Patienten entsprachen weitestgehend denen für eine palliative Behandlung. Sieben Patienten äußerten den persönlichen Wunsch zum Verzicht auf eine Systemtherapie. Sie wollten lediglich eine symptomorientierte Behandlung mit dem Ziel des längst möglichen Erhaltens ihrer Lebensqualität. In der BSC-Gruppe waren, wie bereits erwähnt, auch die 15 Patienten, bei denen es nie zu einer definitiven Therapieentscheidung kam, da sie in kurzer Zeit verstorben sind.

Eine primär palliative Erstlinienchemo erhielten 79 Patienten. Nach Versagen der Erstlinientherapie bzw. aufgrund nicht tolerabler Nebenwirkungen erfolgte in 18 Fällen die Umstellung auf eine Zweitlinientherapie. Bei fünf dieser Patienten erfolgte schließlich noch der Wechsel auf eine Drittlinientherapie. Die Abfolge der eingesetzten Pharmaka zeigte sich dabei individuell verschieden, was den Mangel an eindeutigen Empfehlungen zum Vorgehen nach Versagen einer Firstlinie widerspiegelt.

Zum Abschluss der Charakterisierung des vorliegenden Kollektives noch ein Überblick über die Lokalisationen aufgetretener Metastasen. In Tabelle 2 wurden alle erfassten Orte aufgeführt, unabhängig davon, ob es sich um primäre oder im Verlauf aufgetretene Metastasen handelte.

*Tabelle 2:*

*Lokalisation von Metastasen, die primär vorlagen oder im Verlauf aufgetreten sind.*

	Häufigkeit
Leber	62
Peritoneum	12
Leber + Lunge	11
Lunge	8
Leber + Peritoneum	8
Leber + Lunge + Knochen	4
Knochen	3
Leber + Knochen	2
Lunge + Knochen	2
Leber + Lunge + Peritoneum	2
Sonstige	2

Als zertifiziertes Pankreaskarzinomzentrum und Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg hat das Leopoldina stets auch Interesse daran, Patienten in Studien zu integrieren. Darunter die ACCEPT-Studie, eine randomisierte Phase-II-Studie, die bei metastasierten Pankreaskarzinom eine Gemcitabine-Monotherapie mit der Kombination aus Gemcitabine plus dem ErbB-Inhibitor Afatinib vergleicht.

Die Rash-Studie untersucht eine Kombination aus Erlotinib mit Gemcitabine. Nach sechswöchiger Einleitung der Therapie werden nur diejenigen Patienten mit dieser Kombination weiterbehandelt, die einen signifikanten Hautausschlag als Nebenwirkung auf die Erlotinibtherapie entwickeln. Ist dies nicht der Fall, wird die Therapie auf Folfirinox umgestellt. Diese Studie ist bereits abgeschlossen und die Auswertungen laufen. Die multizentrische POLO-Studie untersucht bei Patienten mit BRCA1/2-Keimbahnmutationen nach platinhaltiger Erstlinientherapie die Wirksamkeit einer Olaparib Erhaltungsmo­notherapie verglichen mit der Gabe von Placebos.

Zu den weiteren Studien bezüglich der Therapie von Pankreaskarzinomen, welche Teil der Arbeit des onkologischen Teams am Leopoldina Krankenhaus sind, gehören die NEOLAP-, die Quolixane- und die ALPACA-Studie. Im Weiteren soll jedoch nicht genauer auf die jeweiligen Fragestellungen eingegangen werden, da in der Datenerhebung für diese Arbeit der Fokus auf anderen Punkten lag.

#### **4.2 Überlebensraten aller Patienten im Vergleich**

In den folgenden Abschnitten soll näher auf die Überlebenszeiträume eingegangen werden, die aus der beschriebenen Datenerhebung ermittelt wurden. Aufgrund der bei Pankreaskarzinomen oft kurzen Überlebenszeiten von unter einem Jahr sind die Zeiträume in Monaten angegeben, um so Unterschiede deutlicher zu machen.

Wird nichts Abweichendes genannt, so wurden die Überlebensraten im ersten Teil auf die Zeit zwischen Erstdiagnose und dem jeweiligen Endpunkt bezogen. Wie die Endpunkte definiert wurden, ist zu Beginn des Ergebnisteiles beschrieben. Am Ende folgt eine Betrachtung aller palliativen Patienten, also auch jene mit einem Rezidiv. Bei dieser Gruppe war nicht das Datum der Erstdiagnose ausschlaggebend, sondern das Rezidivdatum war Startpunkt der berechneten Zeiträume.

Die Tabellen unter den Kurven zeigen in konkreten Zahlen die genaue Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt noch lebenden Patienten sowie die daraus abgeleiteten Überlebensraten. Die Analysen bezüglich Chemos bezogen sich ausschließlich auf Medikamente zur Erstlinien- oder adjuvanten Therapie.

Die Anzahl aller Patienten, die eine Secondline erhalten haben ist mit 23 zwar nicht unerheblich, jedoch divergierten die Vorgehensweisen hier individuell sehr stark, sodass dafür weitere spezifische Betrachtungen nötig wären, auf die in dieser Arbeit zunächst verzichtet werden sollte.

Unter diesen Patienten mit Zweitlinientherapie hatten 18 zuvor eine primär palliative Therapie erhalten. Bei zehn der 23 Patienten, die primär mit FOLFIRINOX therapiert wurden, kam es im Verlauf zu einem Wechsel in ein Zweitlinienregime. In drei Fällen wurde letztlich noch auf ein drittes Regime umgestellt. Zum Vergleich waren es bei 33 Patienten mit Gemcitabine als Erstlinienbehandlung nur zwei, die noch Gem/Nab als Zweitlinientherapie erhalten haben und niemand mit einer Drittlinientherapie.

Die übrigen fünf Patienten mit Zweitlinientherapie hatten zuvor nach primär kurativer OP Gemcitabine als adjuvante Chemotherapie bekommen, im Anschluss ein Rezidiv entwickelt und daraufhin eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten. Ähnlich wie bei den primär palliativen Patienten, kam es auch hier bei vier der acht Patienten mit FOLFIRINOX nach Rezidiv noch zu einer Zweitlinientherapie, wohingegen keiner der fünf Patienten mit Gemcitabine ein weiteres Chemoregime erhalten hat.

#### 4.2.1 Gesamtkollektiv

Im folgenden Abschnitt sind die Überlebensraten der gesamten Kohorte dargestellt, ausgenommen der PNETs. Da es hier nicht um verschiedene Therapieoptionen, sondern ausschließlich um die Lebenszeit nach Erstdiagnose ging, wurden die Daten aller 201 Patienten miterfasst. Die in Abbildung 9 dargestellte vertikale Linie zeigt das mediane Gesamtüberleben, welches bei 8,64 Monaten lag.

Aus Tabelle 3 ist abzulesen, dass 12% der Patienten bereits einen Monat nach Erstdiagnose verstorben sind und nach sechs Monaten waren noch 62% am Leben. Die Einjahresüberlebensrate lag bei 39%. Fünf Patienten, entsprechend 3% der gesamten Kohorte, lebten nach Tumordiagnose noch mehr als 5 Jahre.

*Tabelle 3:*

*Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten.*

<b>Gesamtkollektiv</b>		
	Anzahl n= 201	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Üb.-Rate
0	201	100%
1 [Monat]	177	88%
0,5	125	62%
1	78	39%
2	30	15%
3	17	8%
4	12	6%
5	6	3%

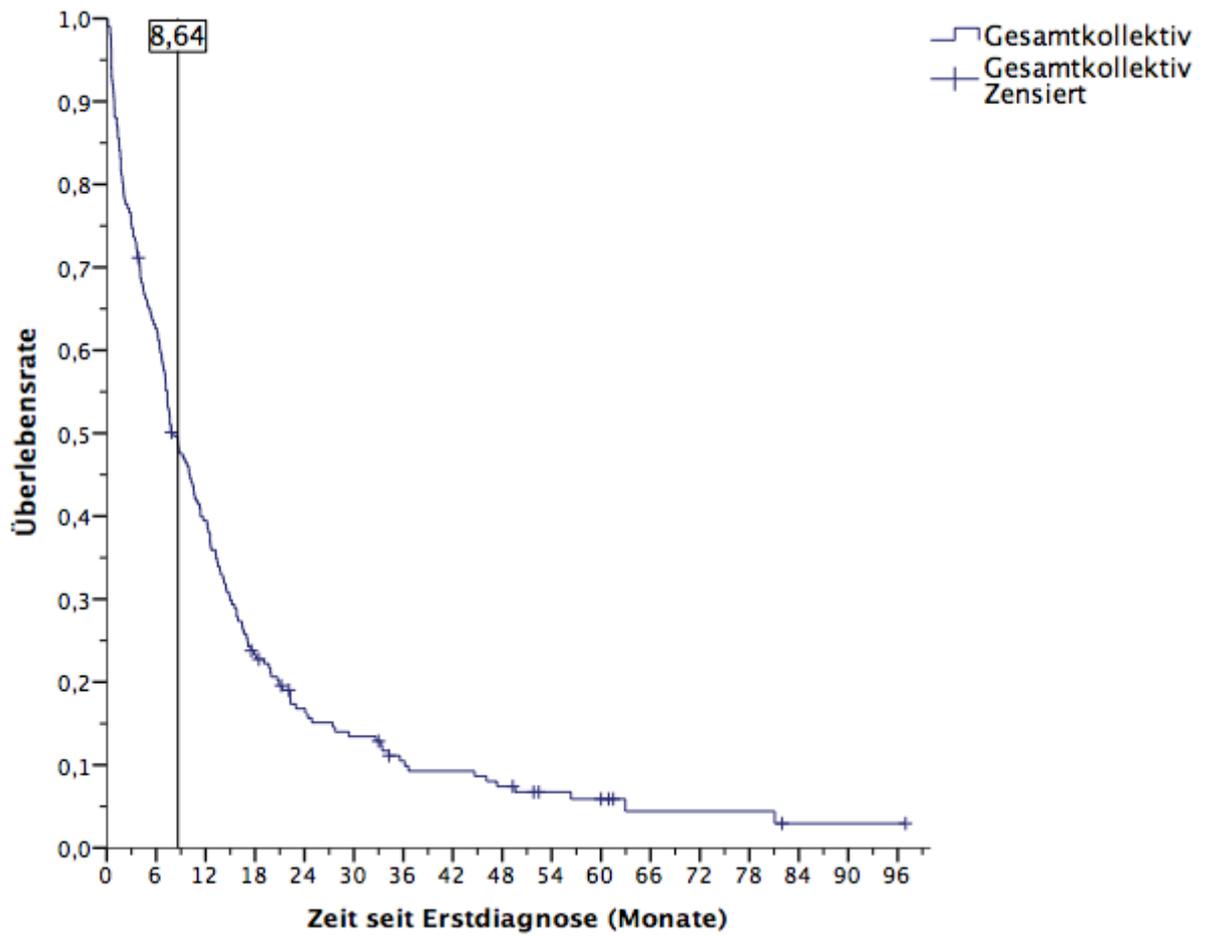


Abbildung 9:

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten.

#### 4.2.2 Geschlecht

In der Gegenüberstellung der Überlebenszeiten von Männern und Frauen, welche in etwa gleicher Anzahl im Kollektiv vertreten waren, wurden keine signifikanten Unterschiede ersichtlich. Der aus dem Log-Rank-Test errechnete p-Wert von 0,977 verdeutlicht dies. Wie beim Gesamtkollektiv bildeten die Grundlage für diese Kurven die Daten aller 201 Patienten, folglich weichen die in der Tabelle 4 dargestellten Überlebensraten nur gering untereinander und gegenüber der Gesamtheit ab.

Bei beiden Geschlechtern kommt es innerhalb der ersten zwei Jahre zu einem steilen Abfall der Kurven, wie man in Abbildung 10 sehen kann. Die Einjahresüberlebensrate beträgt bei den Frauen 42%, bei den Männern mit 36% etwas weniger. Allerdings sind die Überlebensraten nach drei, vier und fünf Jahren wiederum höher bei den männlichen Patienten. Die mediane Überlebenszeit ist mit 9,73 Monaten unter den Frauen mehr als zwei Monate länger als bei den Männern mit 7,16 Monaten im Median.

Tabelle 4:

*Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach Geschlecht.  $p = 0,977$  im Log-Rank-Test.*

Zeit [Jahre]	Geschlecht				
	Gesamt n=201 Anzahl	Männer n= 100 Anzahl	Üb.-Rate	Frauen n= 101 Anzahl	Üb.-Rate
0	201	100	100%	101	100%
1 [Monat]	177	92	92%	85	84%
0,5	125	56	56%	69	68%
1	78	36	36%	42	42%
2	30	14	14%	16	16%
3	17	9	9%	8	8%
4	12	8	8%	4	4%
5	6	5	5%	1	1%

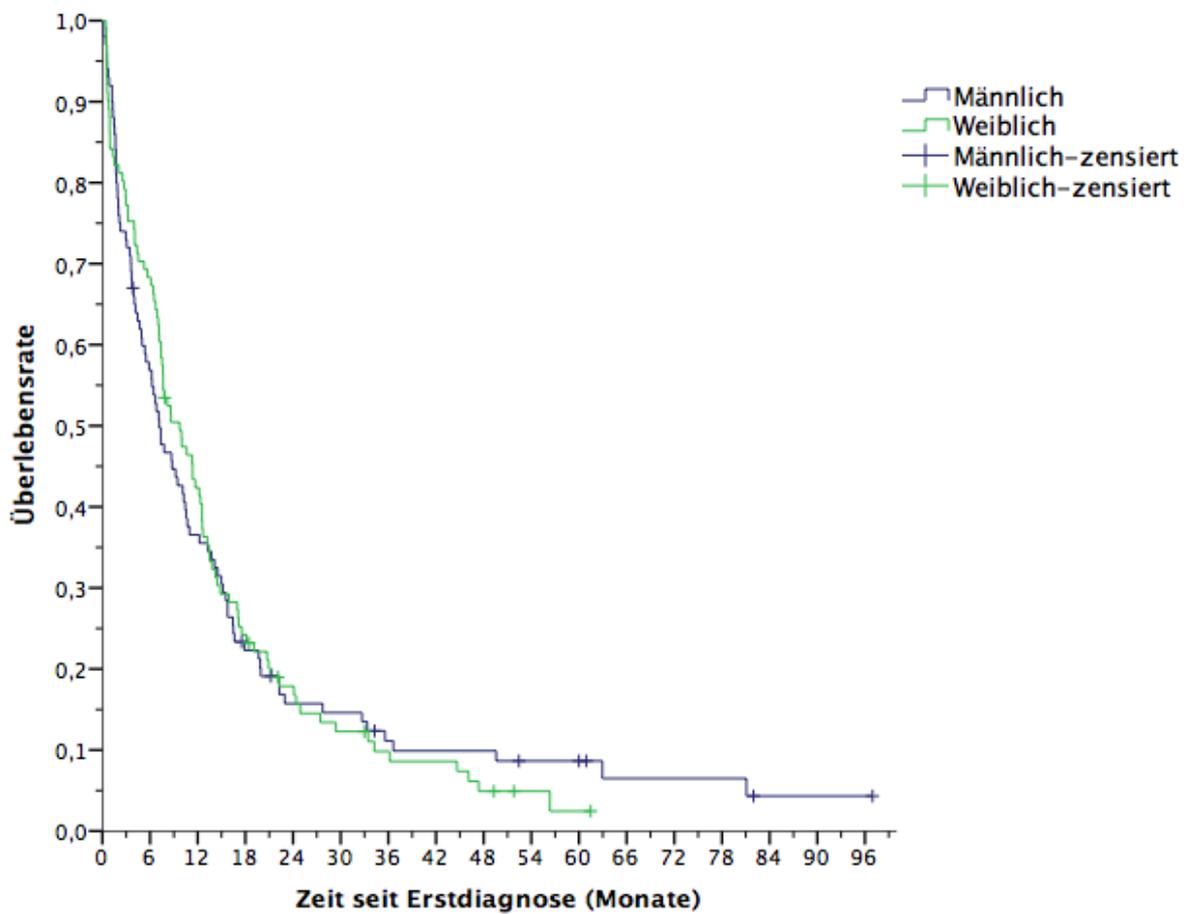


Abbildung 10:

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach Geschlecht.

### 4.2.3 UICC-Stadium

Im folgenden Abschnitt sieht man die Überlebensraten in Abhängigkeit vom jeweiligem UICC-Stadium, das sich aus den Staginguntersuchungen ergab. Die Kurven aus Abbildung 11 weisen alle eine ähnliche Tendenz auf. Die mediane Überlebenszeit umfasste Werte von 5,81 Monaten bei Stadium IV bis zu 19,68 Monaten bei IB. Nach einem Jahr waren mit einer Anzahl von 23 noch weniger als ein Viertel der Gruppe IV am Leben.

In der mit einer Anzahl von 60 zweitgrößten Gruppe IIB waren es 31 Patienten, entsprechend einer Einjahresüberlebensrate von 52%. Diese und weitere Überlebensraten sind aus Tabelle 5 abzulesen.

Tabelle 5:

*Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach UICC-Stadium bei Erstdiagnose.*

Zeit [Jahre]	UICC-Stadium bei Erstdiagnose							
	Gesamt n=201 Anzahl	IA n= 5		IB n= 17		IIA n= 13		
		Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	
0	201	5	100%	17	100%	13	100%	
1 [Monat]	177	5	100%	17	100%	12	92%	
0,5	125	3	60%	14	82%	10	77%	
1	78	2	40%	12	71%	6	46%	
2	30	1	20%	7	41%	3	23%	
3	17	0	0%	4	24%	2	15%	
4	12	0	0%	3	18%	2	15%	
5	6	0	0%	2	12%	0	0%	

IIB n= 60		III n= 7		IV n= 99	
Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate
60	100%	7	100%	99	100%
54	90%	6	86%	83	84%
45	75%	5	71%	48	48%
31	52%	4	57%	23	23%
9	15%	2	29%	8	8%
5	8%	1	14%	5	5%
4	7%	1	14%	2	2%
2	3%	0	0%	2	2%

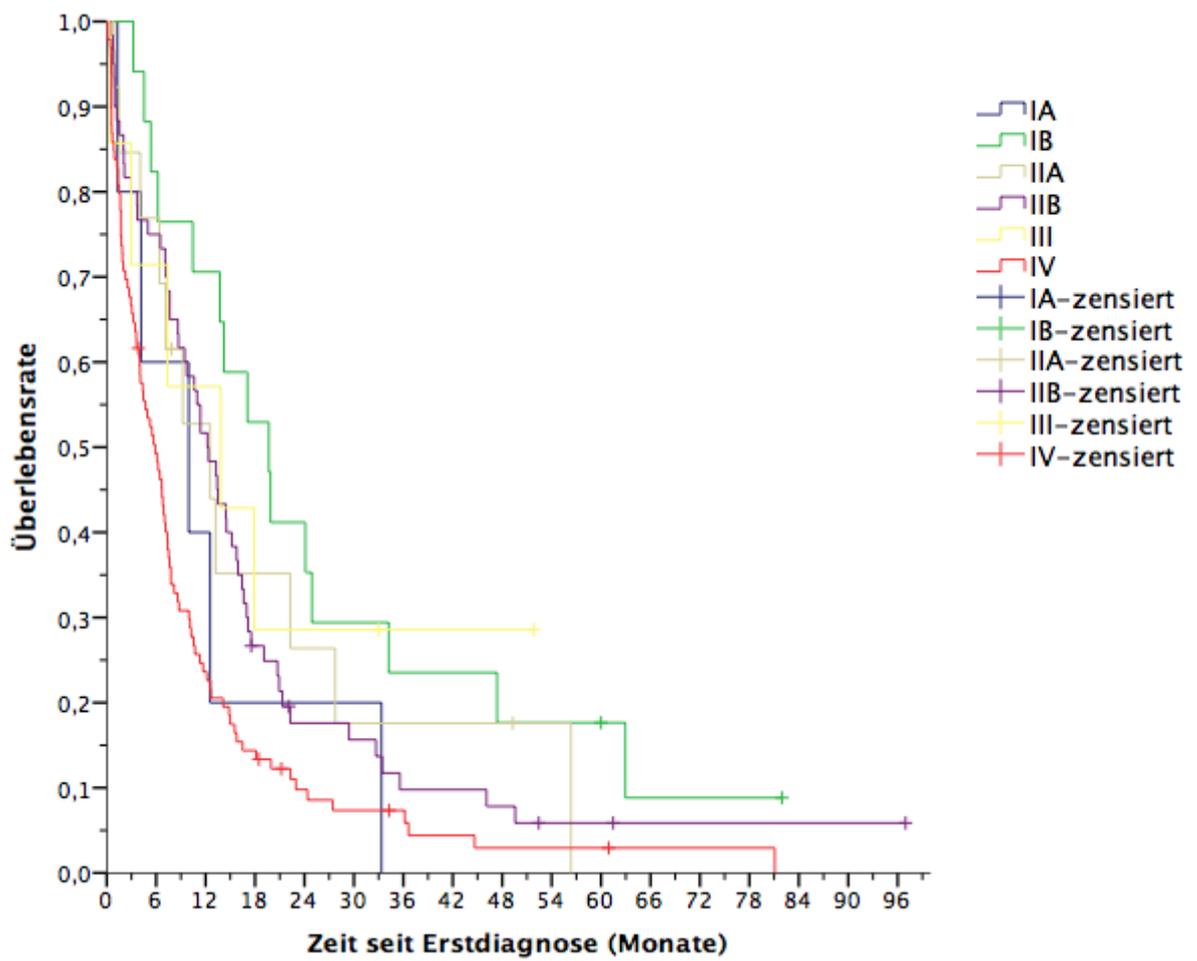


Abbildung 11:

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach UICC-Stadium bei Erstdiagnose.

#### 4.2.4 Nodalstatus

An dieser Stelle sieht man den Vergleich der verschiedenen Nodalstadien bei Erstdiagnose. Wie Tabelle 6 zeigt, betrug das mediane Überleben für N0 13,73 Monate, für N1 8,64 Monate und für N2 2,73 Monate. Aufgrund der geringen Anzahl von vier N2-Tumoren war eine direkte Gegenüberstellung mit den anderen nur eingeschränkt möglich. Vergleicht man in Abbildung 12 die Kurven der N1 und N0-Tumore, so sieht man einen nahezu linearen Abfall mit stets geringeren Werten bei N1.

Tabelle 6:

*Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach Nodalstatus beim Erstdiagnose.*

Zeit [Jahre]	Nodalstatus bei Erstdiagnose									
	Gesamt n=201	N0 n= 45		N1 n= 96		N2 n= 4		NX n= 56		
	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	
0	201	45	100%	96	100%	4	100%	56	100%	
1 [Monat]	177	44	98%	87	91%	3	75%	43	77%	
0,5	125	33	73%	64	67%	2	50%	26	46%	
1	78	25	56%	36	38%	2	50%	15	27%	
2	30	12	27%	14	15%	1	25%	3	5%	
3	17	7	16%	8	8%	1	25%	1	2%	
4	12	5	11%	6	6%	0	0%	1	2%	
5	6	3	7%	2	2%	0	0%	1	2%	

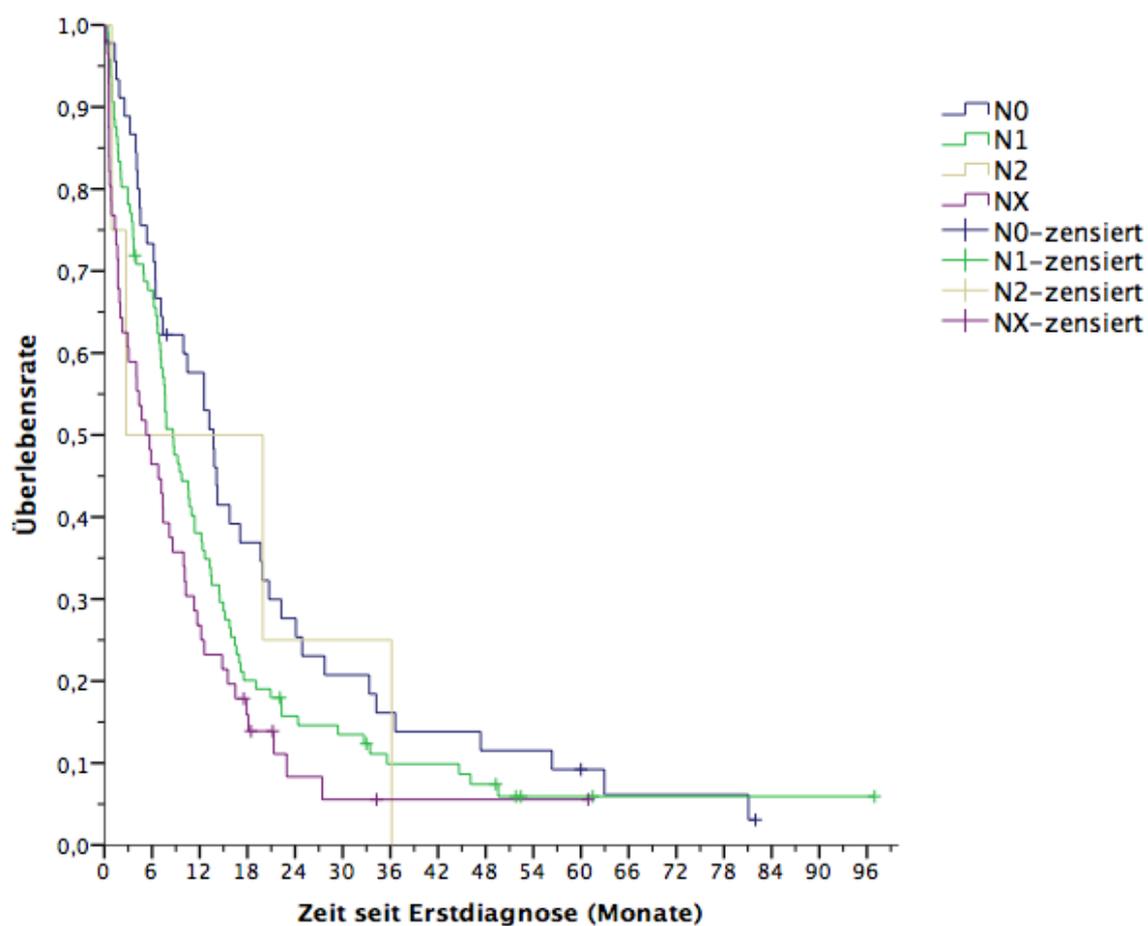


Abbildung 12:

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach Nodalstatus bei Erstdiagnose.

#### 4.2.5 CA-19-9

Wie bereits in der Einleitung angesprochen ist der CA-19-9 Wert der für das Pankreaskarzinom bedeutende Tumormarker. Aus den Ergebnissen wurde eine Korrelation zwischen der Höhe des CA-19-9 und den Überlebensraten deutlich. Wie man in Tabelle 7 sieht, betrug die Einjahresüberlebensrate in der Gruppe mit einem Serumspiegel über 500 UI/ml 24% und von den 43 Patienten im Bereich zwischen 100 und 499 UI/ml lebten nach einem Jahr noch 49%.

Bei den Patienten mit einem Serumspiegel bei Erstdiagnose von 37-99 UI/ml betrug die Einjahresüberlebensrate 52%. Bei der Gruppe mit Ausgangswerten im Normbereich lag die Rate an Überlebenden nach einem Jahr bei 57%. Der Verlauf der in Abbildung 13 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven macht diese Beobachtung grafisch sichtbar.

Die medianen Überlebenszeiten umfassten einen Bereich von 6,8 Monaten für die Gruppe mit den höchsten Tumormarkerspiegeln bis zu 14,23 Monaten für die Patienten mit Werten im Bereich von 37 bis 99 UI/ml. Demgegenüber lag das mediane Überleben bei der Gruppe mit Serumwerten im Normbereich bei 13,73 Monaten. In der vierten Gruppe (100-499 UI/ml) waren es im Median 11,37 Monate.

*Tabelle 7:*

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 183 Patienten, bei denen ein CA-19-9-Spiegel bei Erstdiagnose ermittelt werden konnte. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach CA-19-9-Spiegel bei Erstdiagnose.*

Zeit [Jahre]	CA-19-9-Spiegel bei Erstdiagnose									
	Gesamt n=183	0-36 UI/ml n= 46		37-99 UI/ml n= 23		100-499 UI/ml n= 43		>500 UI/ml n= 71		
	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	
0	183	46	100%	23	100%	43	100%	71	100%	
1 [Monat]	165	42	91%	23	100%	39	91%	61	86%	
0,5	120	32	70%	19	83%	31	72%	38	54%	
1	76	26	57%	12	52%	21	49%	17	24%	
2	30	17	37%	3	13%	7	16%	3	4%	
3	17	10	22%	3	13%	3	7%	1	1%	
4	12	6	13%	2	9%	3	7%	1	1%	
5	6	2	4%	2	9%	1	2%	1	1%	

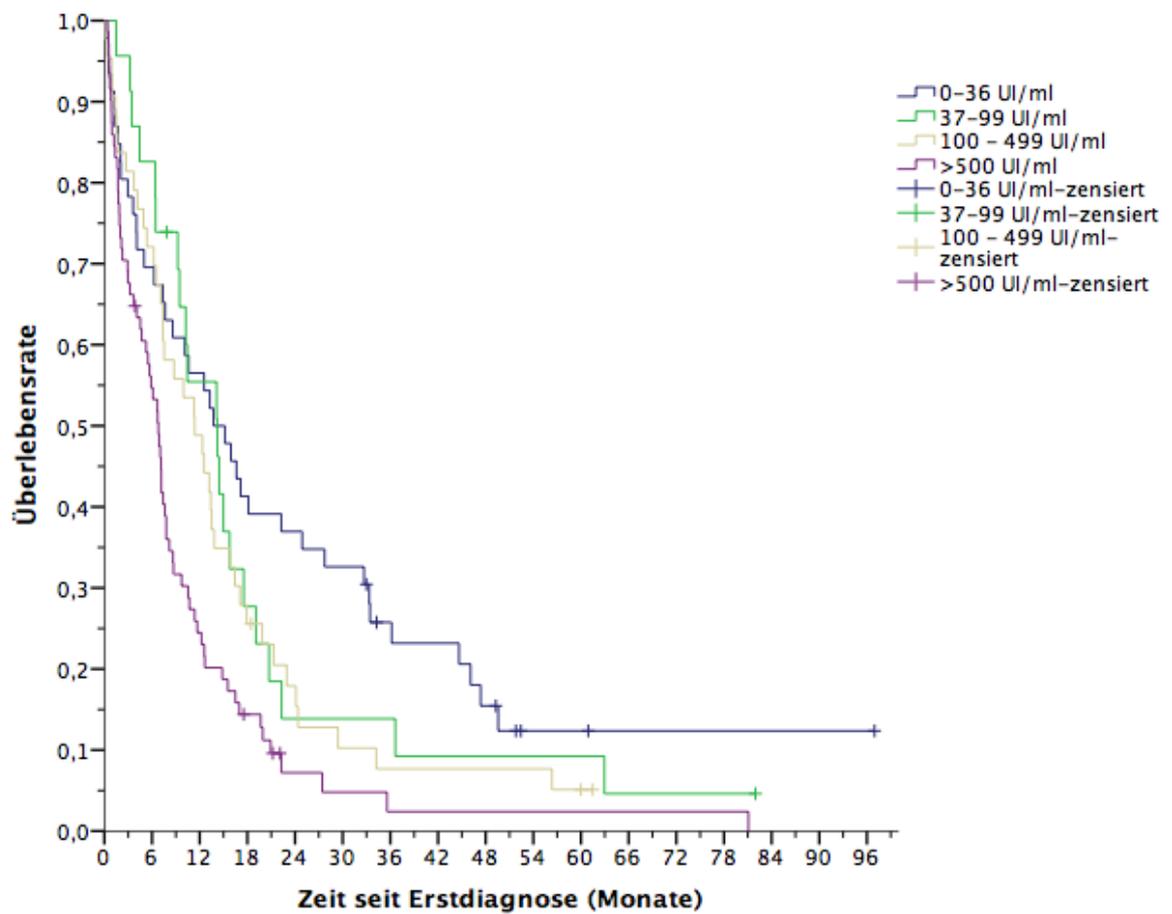


Abbildung 13:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 183 Patienten, bei denen der CA-19-9-Spiegel bei Erstdiagnose erfasst wurde. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten differenziert nach CA-19-9-Spiegel bei Erstdiagnose.

#### 4.2.6 Tumorausdehnung

Im nächsten Punkt geht es um den Vergleich zwischen primär metastasierten-, lokal fortgeschrittenen- und Tumoren, bei denen bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen gefunden wurden, jedoch aus anderen Gründen keine Therapie mit kurativer Zielsetzung durchgeführt wurde.

Die Gründe für eine palliative Therapie trotz eines lokalisierten Tumorstadiums sind in der Beschreibung des Patientenkollektives zu finden. Zu beachten gilt, dass hier die Situation bei Erstdiagnose erfasst wurde, bei einer Vielzahl jedoch erst im weiteren Verlauf Tumorherde in anderen Organen gefunden wurden.

Die drei Überlebenskurven in Abbildung 14 zeigen in den ersten zwei Jahren tendenziell ähnliche Verläufe. In der Gruppe mit lokal begrenzten Karzinomen traten mit einem medianen Überleben von 9,23 Monaten die längsten Überlebenszeiten auf. Auch die lokal fortgeschrittenen Tumore wiesen mit 7,36 Monaten ein längeres medianes Überleben auf als die primär metastasierten mit 5,88 Monaten. In Tabelle 8 sind die Überlebensraten der drei Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt.

*Tabelle 8:*

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 121 primär palliativen Patienten. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach der Tumorausdehnung bei Erstdiagnose.*

Zeit [Jahre]	Tumorausdehnung							
	Gesamt n=121	primär metastasiert n= 95		lokal fortgeschritten n= 5		sonstige Gründe n= 21		
	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	
0	121	95	100%	5	100%	21	100%	
1 [Monat]	105	80	84%	5	100%	20	95%	
0,5	62	46	48%	3	60%	13	62%	
1	32	21	22%	2	40%	9	43%	
2	11	7	7%	0	0%	4	19%	
3	6	4	4%	0	0%	2	10%	
4	3	1	1%	0	0%	2	10%	
5	1	1	1%	0	0%	0	0%	

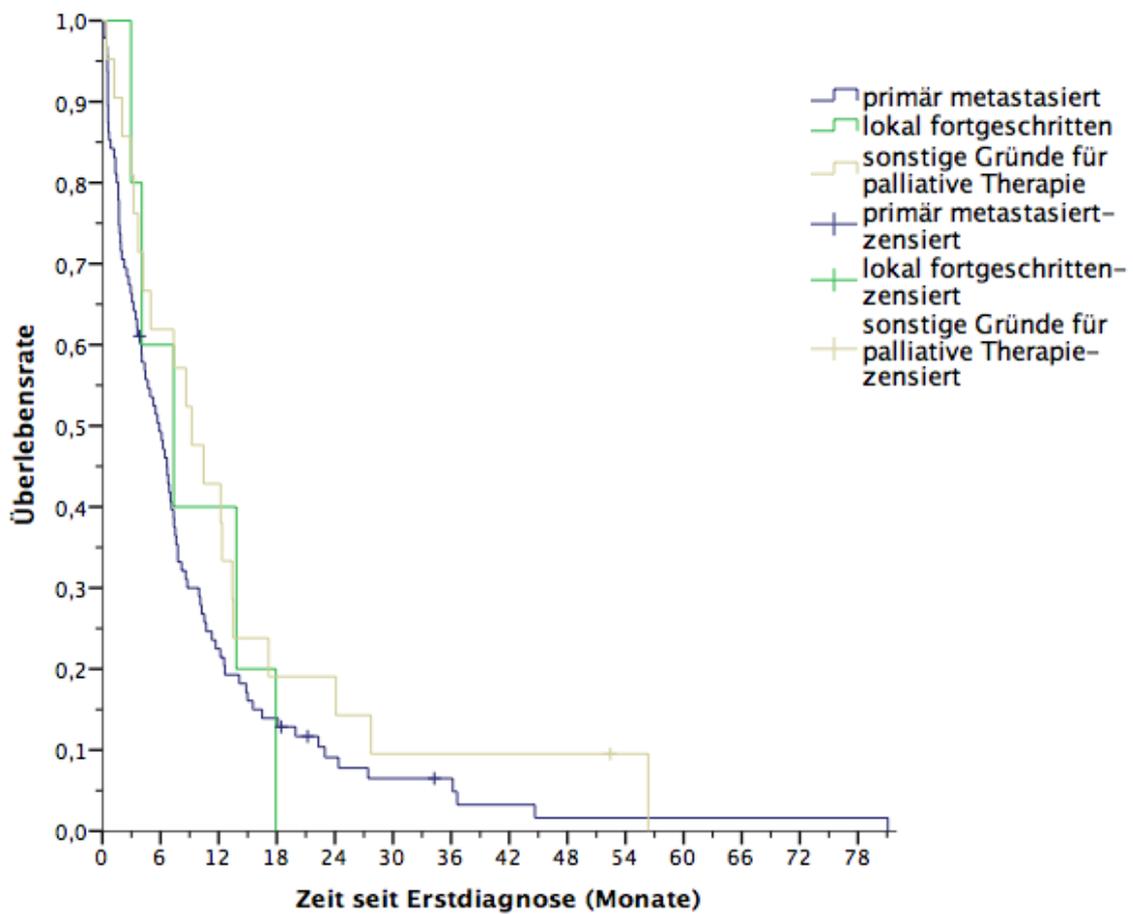


Abbildung 14:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 121 primär palliativen Patienten. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, noch lebenden Patienten, differenziert nach Tumorausdehnung bei Erstdiagnose.

#### 4.2.7 Behandlungsziel

Beim Vergleich palliativer und kurativer Patienten ergab sich ein p-Wert von  $<0,001$ , welcher weit unter dem Signifikanzniveau von 5% liegt. Es kommt bei beiden Graphen aus Abbildung 15 innerhalb der ersten zwei Jahre zu einem starken Abfall, jedoch fällt die grüne Kurve sichtbar protrahiert. Die Graphen berühren sich in keinem Punkt, was die Unterschiede im Überleben der beiden Gruppen anschaulich macht.

Aus den Berechnungen ergab sich die in Tabelle 9 erfasste Einjahresüberlebensrate von 58% bei kurativer gegenüber 26% bei palliativer Behandlung. Nach kurativer OP betrug die Fünfjahresüberlebensrate 6% und nur einer der primär palliativen Patienten lebte länger als fünf Jahre mit der Krebserkrankung. Auch diese Werte sind aus Tabelle 9 abzulesen.

Tabelle 9:

*Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach primären Behandlungsziel. P-Wert =  $<0,001$  im Log-Rank-Test.*

Zeit [Jahre]	Behandlungsziel				
	Gesamt n=201 Anzahl	kurativ n= 80 Anzahl    Üb.-Rate		palliativ n= 121 Anzahl    Üb.-Rate	
0	201	80	100%	121	100%
1 [Monat]	177	72	90%	105	87%
0,5	125	63	79%	62	51%
1	78	46	58%	32	26%
2	30	19	24%	11	9%
3	17	11	14%	6	5%
4	12	9	11%	3	2%
5	6	5	6%	1	1%

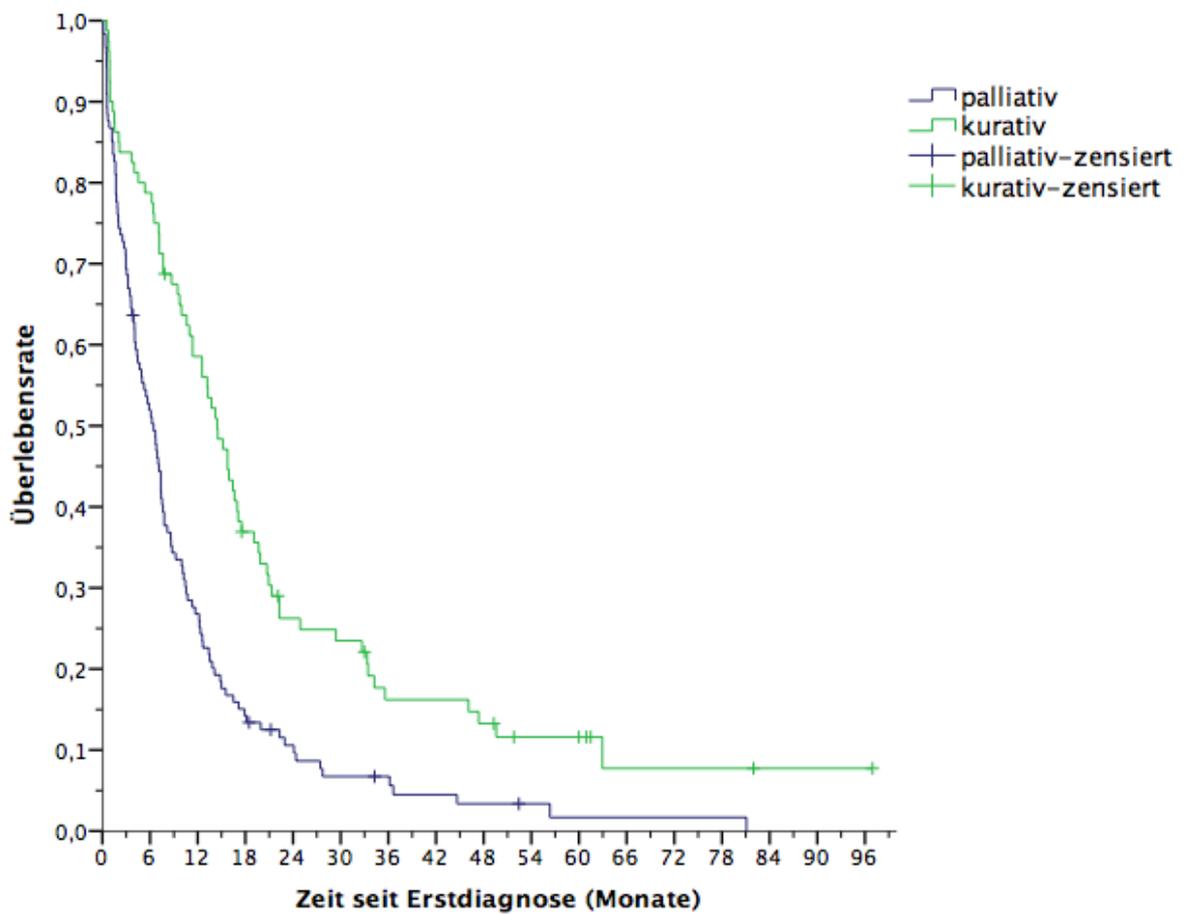


Abbildung 15:

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach primären Behandlungsziel.

### **4.3 Vergleich der kurativ operierten Patienten**

Im Folgenden sind die Ergebnisse aus der Datenanalyse jener Patienten dargestellt, bei denen eine Tumorresektion in kurativer Intention durchgeführt wurde.

#### **4.3.1 Adjuvante Chemotherapie**

In Tabelle 10 sieht man gegenübergestellt die Überlebensraten der Patienten nach adjuvanter Chemotherapie und der Gruppe mit lediglich einer strukturierten Nachsorgebehandlung. Wichtig zum Verständnis von Abbildung 16 ist, dass hier anders als bei den vorherigen Kurven das postoperative Überleben in Monaten, nicht die Zeit ab Erstdiagnose dargestellt wurde.

Anzumerken ist außerdem, dass die blaue Kurve auch Daten von Patienten inkludiert, welche intraoperativ bzw. innerhalb der Frühletalitätsfrist von 30 Tagen verstorben sind. Dies erklärt den steilen Abfall direkt zu Beginn. Der errechnete p-Wert von unter 0,001 verifiziert einen signifikanten Unterschied.

Die postoperative Einjahresüberlebensrate unter Durchführung einer adjuvanten Chemo war mit rund 71% mehr als doppelt so hoch wie bei der Vergleichsgruppe, bei der ein Drittel der Patienten ein Jahr nach OP noch lebten (Einjahresüberlebensrate 28%, abzulesen in Tabelle 10). Auch das mediane postoperative Überleben divergierte zwischen 5,95 Monaten ohne und 18,23 Monaten mit adjuvanter Therapie.

Tabelle 10:

Überlebensrate nach Operation bei den 80 Patienten mit primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.  $p = <0,001$  im Log-Rank-Test.

Zeit [Jahre]	Adjuvante Chemotherapie				
	Gesamt n=80 Anzahl	Adjuvante Chemo n= 48		Nachsorge n= 32	
		Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate
0	80	48	100%	32	100%
1 [Monat]	70	48	100%	22	69%
0,5	61	45	94%	16	50%
1	43	34	71%	9	28%
2	19	15	31%	4	13%
3	11	8	17%	3	9%
4	9	7	15%	2	6%
5	5	4	8%	1	3%

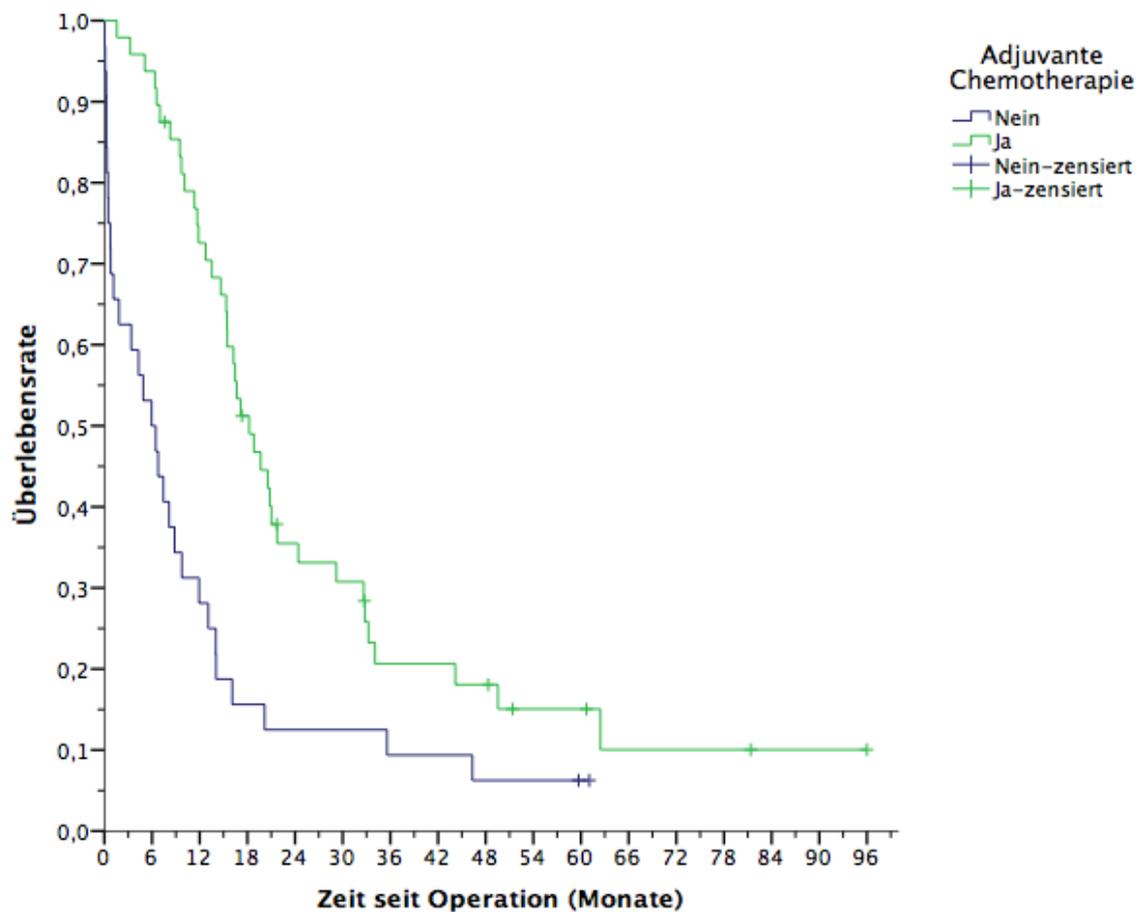


Abbildung 16:

Überlebensrate nach Operation bei den 80 Patienten mit primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.

### 4.3.2 Rezidivfreiheit

In Abbildung 17 sieht man den Vergleich der Rezidivfreiheitsraten der Patienten mit adjuvanter Therapie gegenüber denen ohne. In der Auswertung der Daten zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,139).

Bei der Hälfte derjenigen, die nicht adjuvant therapiert wurden, kam es bereits in den ersten sechs Monaten nach Operation zu einem erneuten Fortschreiten der Erkrankung. Mit adjuvanter Chemo zeigte sich bei 27% innerhalb eines halben Jahres ein Rezidiv. Betrachtet man in Tabelle 11 die Rezidivfreiheitsraten nach zwei Jahren, so sieht man, dass unabhängig von einer adjuvanten Therapie in beiden Gruppen rund 10% nach zwei Jahren noch ohne Rezidiv waren.

Drei Jahre nach Operation war kein Patient des Nachsorge-Armes und 3% der Patienten mit adjuvanter Therapie rezidivfrei. Im Median bedeutete dies 5,85 Monate Rezidivfreiheit ohne und 9,56 mit adjuvanter Chemotherapie.

Tabelle 11:

*Rezidivfreiheitsrate nach Operation bei den 42 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorsektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch rezidivfreien Patienten, differenziert danach, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.  $p = 0,139$  im Log-Rank-Test.*

Zeit [Jahre]	Rezidivfreiheitsrate				
	Gesamt n= 42 Anzahl	Adjuvante Chemo n= 30		Nachsorge n= 12	
		Anzahl	Fr.-Rate	Anzahl	Fr.-Rate
0	42	30	100%	12	100%
1 [Monat]	42	30	100%	12	100%
0,5	28	22	73%	6	50%
1	14	11	37%	3	25%
2	4	3	10%	1	8%
3	1	1	3%	0	0%
4	1	1	3%	0	0%
5	1	1	3%	0	0%

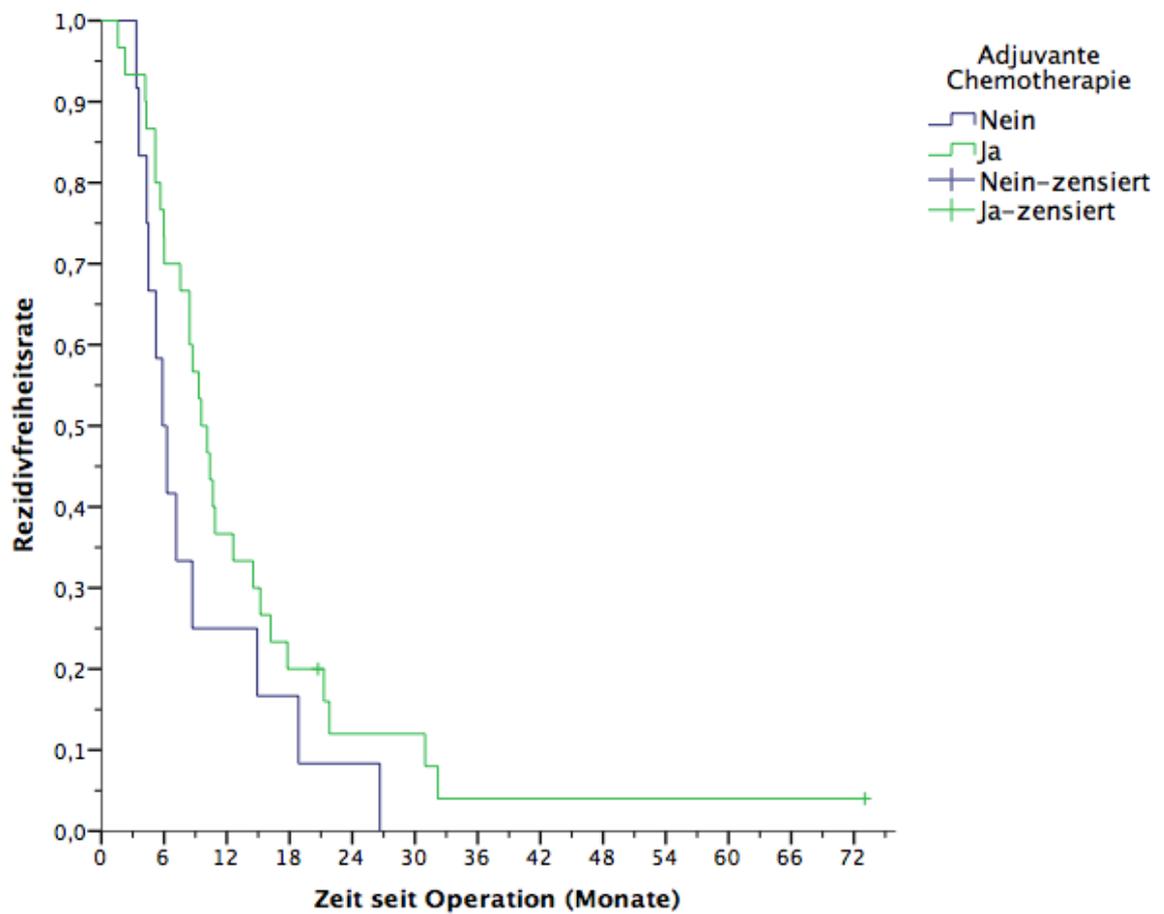


Abbildung 17:

Überlebensrate nach Operation bei den 42 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.

### 4.3.3 Therapie nach Rezidiv

In Abbildung 18 sieht man die Überlebensraten abhängig von den verschiedenen Vorgehensmöglichkeiten bei Auftreten eines Rezidives nach zuvor vollständiger Remission. Tabelle 12 zeigt nach einem Monat Überlebensraten von 86% unter BSC und 95% unter palliativer Chemo.

Nach einem halben Jahr divergierten die Prozentsätze deutlicher. (18% bei BSC, 75% mit palliativer Chemo) Nach Durchführung des Log-Rank-Testes konnte der signifikante Unterschied mit einem p-Wert von <0,001 belegt werden. Bestätigt wurde dies zudem durch eine Diskrepanz des medianen Überlebens nach Rezidivfeststellung von 2,6 Monaten gegenüber 11,07 Monaten und der deutlichen Divergenz der beiden Kurven.

Tabelle 12:

*Überlebensrate nach Rezidivfeststellung bei den 42 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorsektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie durchgeführt wurde.  $p = <0,001$  im Log-Rank-Test.*

Zeit [Jahre]	Therapie nach Rezidiv				
	Gesamt n= 42 Anzahl	BSC n= 22 Anzahl	Üb.-Rate	Palliative Chemo n= 20 Anzahl	Üb.-Rate
0	42	22	100%	20	100%
1 [Monat]	38	19	86%	19	95%
0,5	19	4	18%	15	75%
1	10	1	5%	9	45%
2	1	0	0%	1	5%
3	1	0	0%	1	5%
4	0	0	0%	0	0%

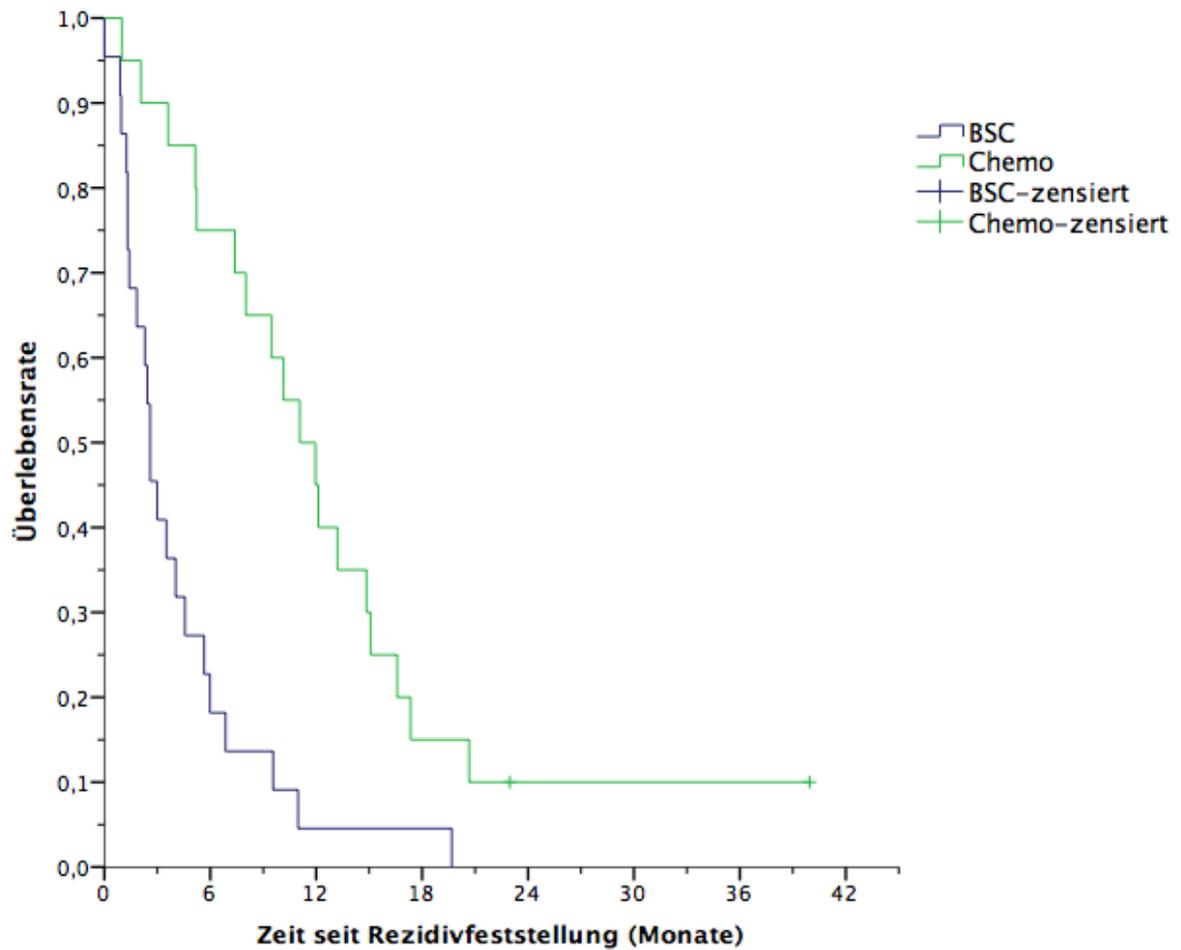


Abbildung 18:

Überlebensrate nach Rezidivfeststellung bei den 42 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie oder eine BSC gewählt wurde.

#### 4.3.4 Palliative Chemotherapie nach Rezidiv

Bei einem erneuten Tumorprogress und dem Entschluss für ein weiteres systemisches Vorgehen, erhielten neun Patienten Folfirinox, sechs Gem-Mono, einer Gem/Erlo und vier weitere wurden mit Gem/Nab behandelt. Darunter sind zwei Patienten, die zuvor keine adjuvante Behandlung hatten.

Es folgen nun zwei Graphen, wobei in beiden eine Gegenüberstellung der vier Chemotherapieregime zu sehen ist. Unterschied besteht lediglich in den X-Achsen. Abbildung 19 zeigt die Zeit ab Rezidivfeststellung, wogegen in Abbildung 20 die postoperative Überlebensdauer dargestellt ist.

In Abbildung 19 sieht man die längsten Überlebensraten unter Gem/Nab und den steilsten Abfall weist die Gem/Erlo-Kurve auf. Man muss hier anmerken, dass nur die Daten von einem Patienten unter Gem/Erlo und vier Patienten unter Gem/Nab vorlagen. Die Kurven der Patienten unter Gemcitabine- und Folfirinox, welche die Überlebenszeiten von etwas mehr Patienten widerspiegeln, zeigen zunächst einen ähnlichen Verlauf. Kein Betroffener lebte nach Rezidivfeststellung mehr als drei Jahre und auch nach zwei Jahren gab es lediglich unter Gem/Nab einen Patienten, der noch am Leben war.

Die Einjahresüberlebensraten lagen bei Folfirinox, Gemcitabine und Gemcitabine/NabPaclitaxel alle um 50%. Diese und weitere Überlebensraten nach Rezidivfeststellung sind in Tabelle 13 erfasst.

*Tabelle 13:*

*Überlebensrate nach Rezidivfeststellung bei den 20 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorsektion und anschließend palliativer Chemotherapie. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.*

<b>Palliative Chemotherapieregime nach Rezidiv (Überlebensdauer ab Rezidivfeststellung)</b>										
	Gesamt n=20		Folfirinox n= 9		Gem n= 6		Gem/Erlo n= 1		Gem/Nab n= 4	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	
0	20	9	100%	6	100%	1	100%	4	100%	
1 [Monat]	19	8	89%	6	100%	1	100%	4	100%	
0,5	15	6	67%	5	83%	0	0%	4	100%	
1	9	4	44%	3	50%	0	0%	2	50%	
2	1	0	0%	0	0%	0	0%	1	25%	
3	1	0	0%	0	0%	0	0%	1	25%	
4	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
5	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	

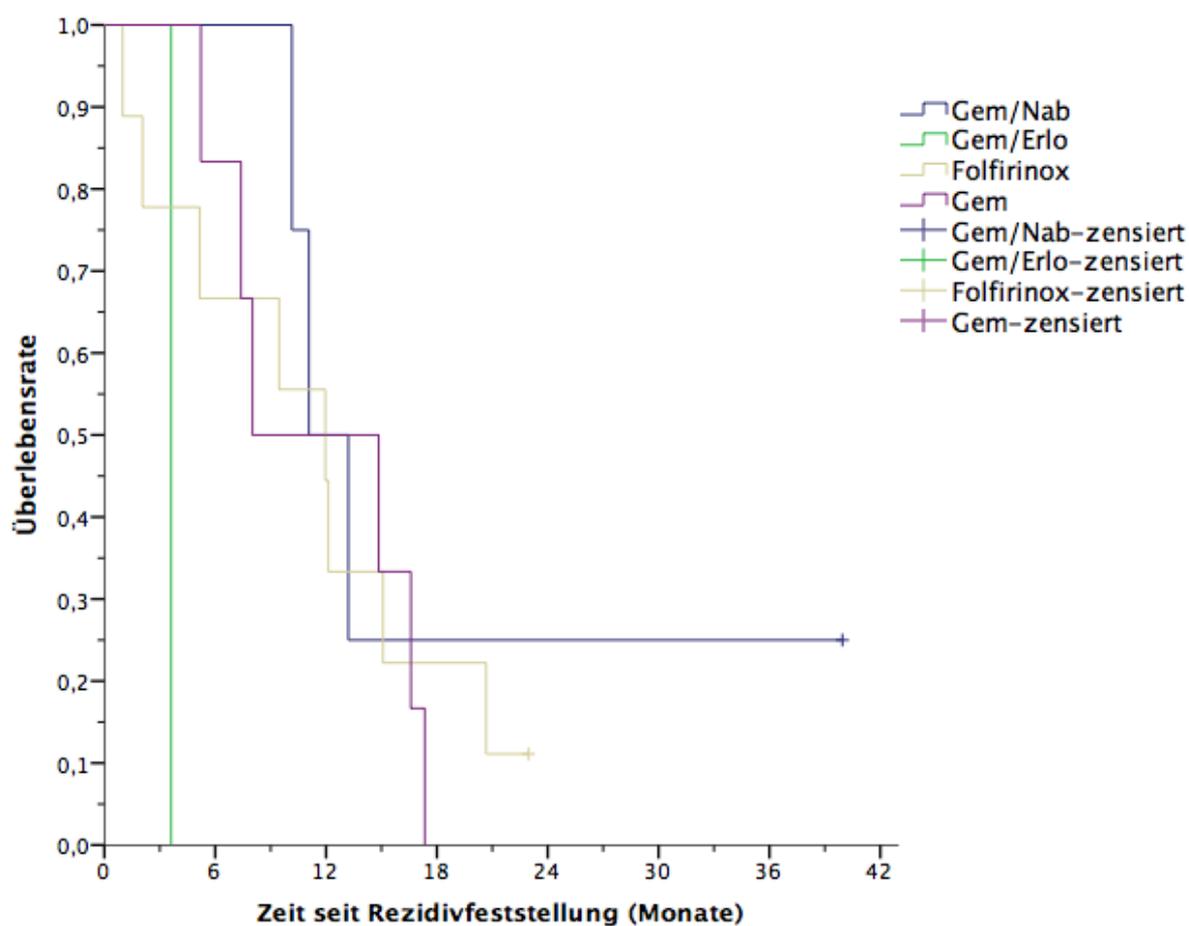


Abbildung 19:

Überlebensrate nach Rezidivfeststellung bei den 20 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumoresektion und anschließend palliativer Chemotherapie. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.

Betrachtet man Abbildung 20, so erkennt man deutliche Unterschiede zur vorherigen Abbildung 19. Das längste postoperative Überleben zeigte sich bei einem Patienten unter Folfirinox nach Rezidiv, obgleich ergab sich in der Folfirinox-Gruppe mit 78% die niedrigste Einjahresüberlebensrate.

Die zu bestimmten Zeitpunkten errechneten postoperativen Überlebensraten sind in Tabelle 14 dargestellt. Mit Ausnahme der Werte unter Gem/Erlo zeigten sich in den postoperativen Zweijahresüberlebensraten nach Operation unter allen Chemos die gleichen Ergebnisse, wie ein Jahr nach Rezidivfestellung in Tabelle 13 (Folfirinox 44%, Gem 50%, Gem/Nab 50%).

*Tabelle 14:*

*Überlebensrate nach Operation bei den 20 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorsektion und anschließender palliativer Chemotherapie. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.*

<b>Palliative Chemotherapieregime nach Rezidiv (Überlebensdauer ab Operation)</b>										
Zeit [Jahre]	Gesamt n=20		Folfirinox n= 9		Gem n= 6		Gem/Erlo n= 1		Gem/Nab n= 4	
	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate
0	20	100%	9	100%	6	100%	1	100%	4	100%
1 [Monat]	20	100%	9	100%	6	100%	1	100%	4	100%
0,5	19	89%	8	89%	6	100%	1	100%	4	100%
1	18	78%	7	78%	6	100%	1	100%	4	100%
2	9	44%	4	44%	3	50%	0	0%	2	50%
3	4	11%	1	11%	1	17%	0	0%	2	50%
4	3	11%	1	11%	1	17%	0	0%	1	25%
5	2	11%	1	11%	0	0%	0	0%	1	25%

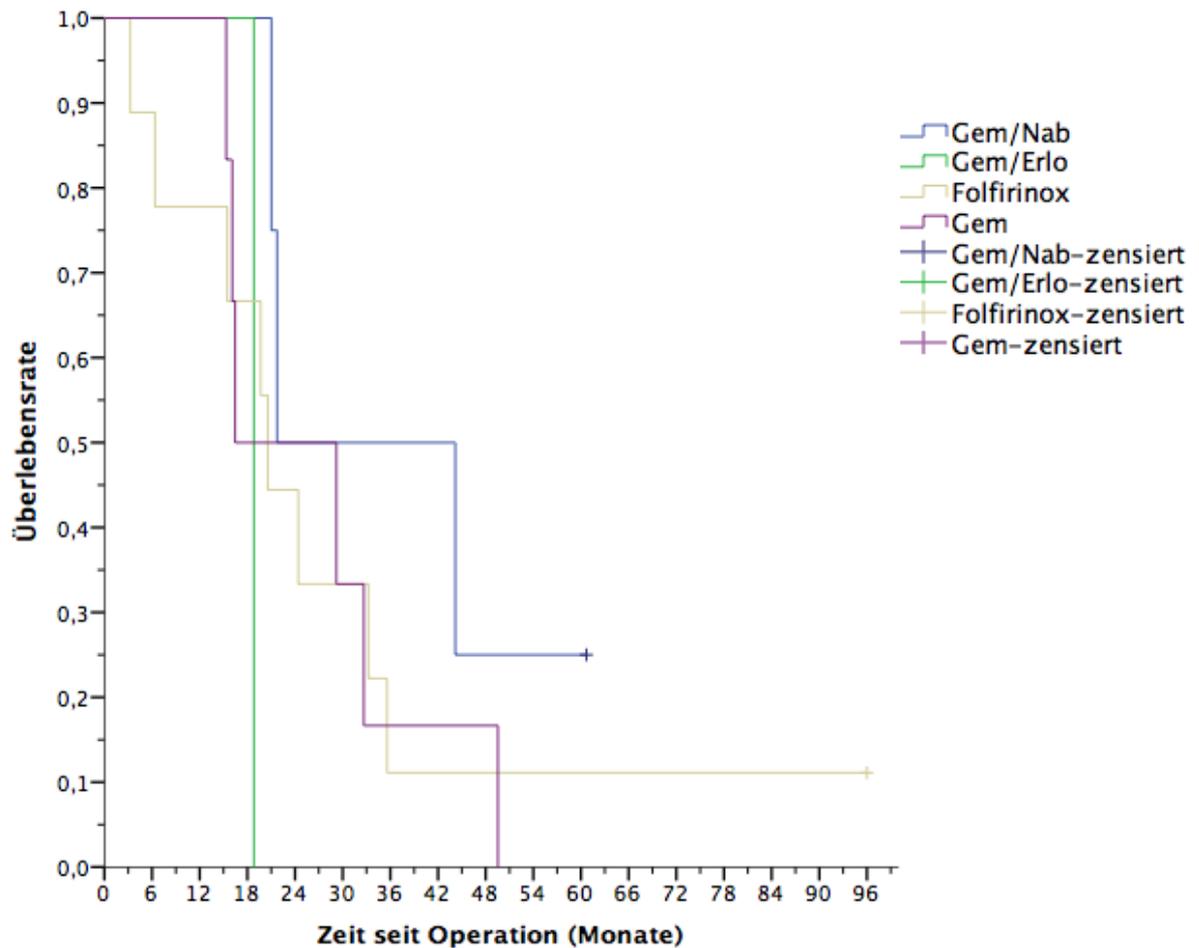


Abbildung 20:

Überlebensrate nach Operation bei den 20 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion und anschließend palliativer Chemotherapie. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.

## **4.4 Vergleich der palliativen Patienten**

### **4.4.1 Primär palliativ**

#### **4.4.1.1 BSC oder Chemotherapie**

Die nächsten Punkte beziehen sich auf die Resultate aus der Analyse der Behandlungsverläufe jener 121 Patienten, bei denen bereits zu Beginn keine kurativen Maßnahmen mehr möglich waren. Darunter erhielten 79 eine Chemotherapie und die übrigen 42 wurden im Sinne einer BSC behandelt. Gründe dafür, welcher Weg eingeschlagen wurde, sind bereits in Abschnitt 4.1 Patientenkollektiv erläutert.

Bei Betrachten der Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 21 sieht man, dass die BSC-Kurve zu Beginn deutlicher abfällt. Zwischen den Überlebensraten ergab sich mit einem p-Wert von unter 0,001 ein signifikanter Unterschied.

Wie aus Tabelle 15 abzulesen, divergieren die Prozentanteile der Patienten, die einen Monat nach Erstdiagnose noch am Leben waren, stark. Ein Drittel derjenigen ohne Chemotherapie verstarb bereits im ersten Monat, dagegen verstarben im gleichen Zeitraum 3% der Patienten mit Chemo. Die Einjahresüberlebensrate betrug 10% ohne und 35% mit Chemotherapie. Nach zwei Jahren zeigten sich in beiden Gruppen ähnlich niedrige Überlebensraten mit beispielsweise null und einem Prozent nach fünf Jahren. Im medianen Überleben konnte ein deutlicher Unterschied von knapp einem halben Jahr festgestellt werden (BSC 1,91 Monate, Chemo 7,79 Monate).

Tabelle 15:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 121 primär palliativen Patienten. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie oder eine BSC gewählt wurde.  $p$ -Wert =  $<0,001$  im Log-Rank-Test.

Zeit [Jahre]	Primär palliatives Vorgehen				
	Gesamt n=121	Chemotherapie n= 79		BSC n= 42	
	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate
0	121	79	100%	42	100%
1 [Monat]	105	77	97%	28	67%
0,5	62	53	67%	9	21%
1	32	28	35%	4	10%
2	11	8	10%	3	7%
3	6	5	6%	1	2%
4	3	2	3%	1	2%
5	1	1	1%	0	0%

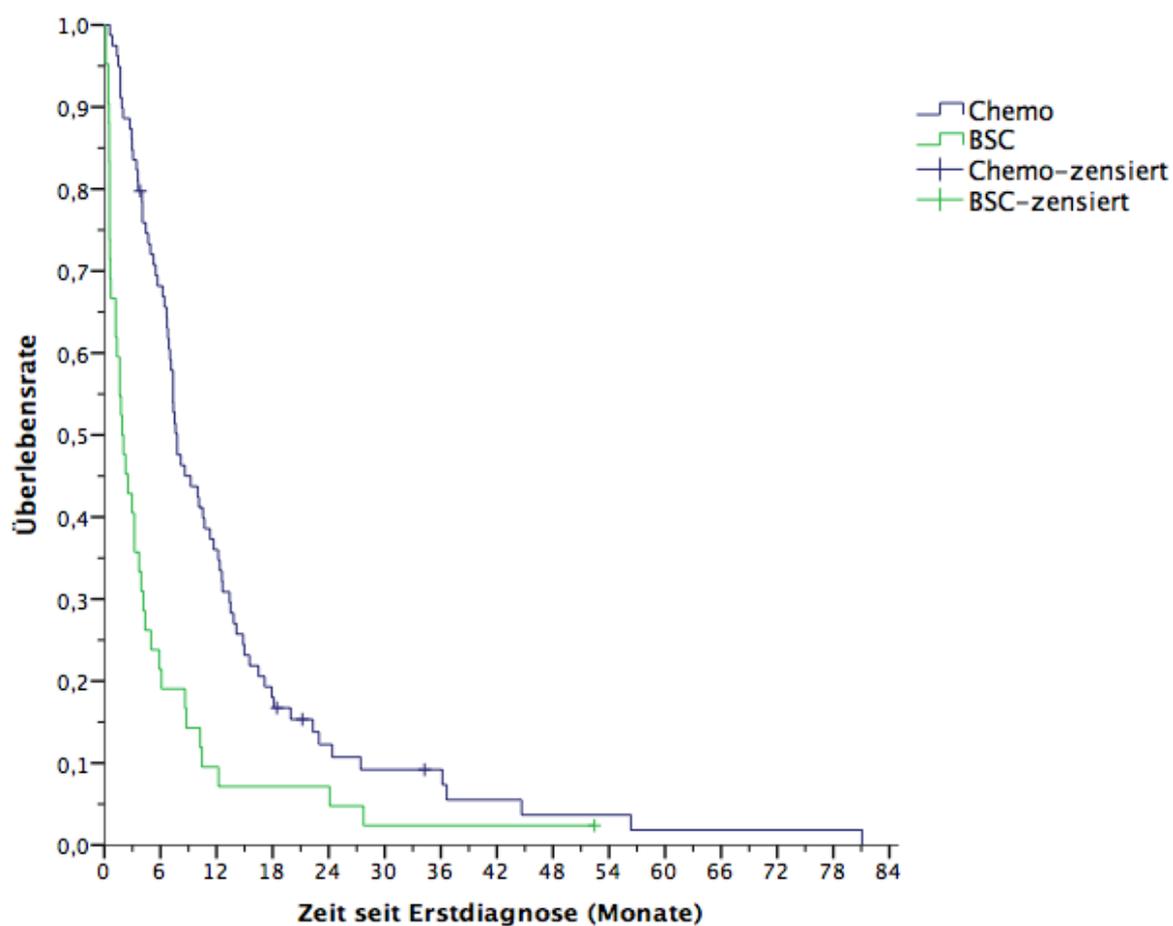


Abbildung 21:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bei den 121 primär palliativen Patienten. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie oder eine BSC gewählt wurde.

#### 4.4.1.2 Primär palliative Chemotherapie

Beim untersuchten Patientenkollektiv gab es vier Chemotherapieregime, welche zur primär palliativen Therapie vorrangig Anwendung fanden und diese sind in Abbildung 22 gegenübergestellt. Aus den Daten ging hervor, dass bei zwei Patienten die Kombination aus Gemcitabine mit Oxaliplatin (Gem/Ox) eingesetzt wurde. Aufgrund der geringen Anzahl ist auf die Darstellung von Gem/Ox in Abbildung 22 verzichtet worden.

Mit einer Anzahl von 33 erhielten die meisten Patienten Gem als Monotherapie. 23 erhielten Folfirinnox, unter diesen zeigte sich mit 9,99 Monaten das längste mediane Gesamtüberleben. Jeweils etwa einen Monat niedriger waren die medianen Überlebensraten der übrigen Gruppen (Gem 8,18 Monate, Gem/Erlo 7,13 Monate, Gem/Nab 6,44 Monate).

Ein ähnliches Bild sieht man im Vergleich der Einjahresüberlebensraten mit 43% unter Folfirinnox, 36% unter Gemcitabine, 33% unter der Kombination von Gemcitabine mit Erlotinib und 17% unter Gemcitabine mit NabPaclitaxel. Die genannten Überlebensraten sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16:

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 77 Patienten mit primär palliativer Chemo. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.*

Zeit [Jahre]	Vergleich primär palliative Chemotherapieregime									
	Gesamt n=77	Folfirinnox n= 23		Gem n= 33		Gem/Erlo n= 9		Gem/Nab n= 12		
	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	
0	77	23	100%	33	100%	9	100%	12	100%	
1 [Monat]	75	23	100%	32	97%	9	100%	11	92%	
0,5	51	16	70%	24	73%	4	44%	7	58%	
1	27	10	43%	12	36%	3	33%	2	17%	
2	7	4	17%	2	6%	1	11%	0	0%	
3	5	3	13%	1	3%	1	11%	0	0%	
4	2	1	4%	1	3%	0	0%	0	0%	
5	1	0	0%	1	3%	0	0%	0	0%	

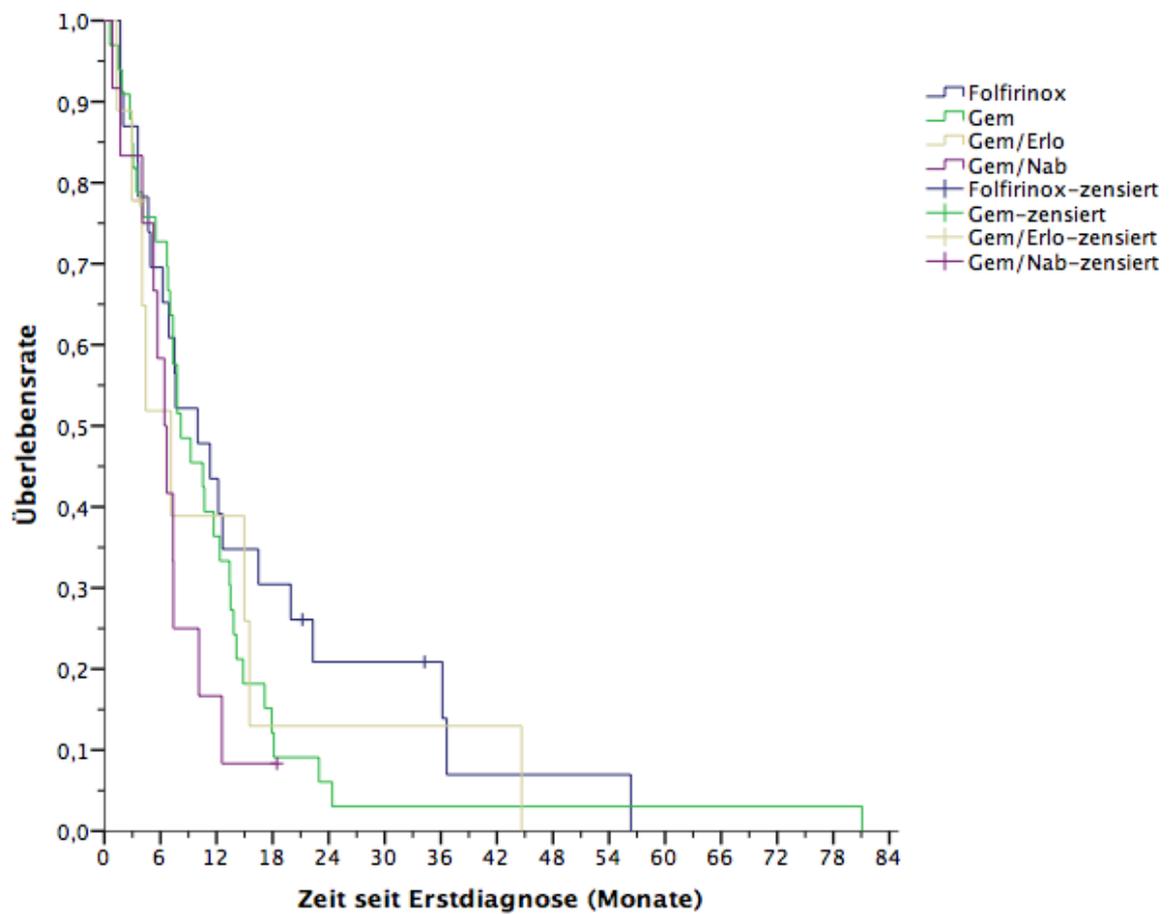


Abbildung 22:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bei den 77 Patienten mit primär palliativer Chemo. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.

#### 4.4.2 Palliative Behandlung gesamt

In den nächsten Abschnitten folgt eine Darstellung der verschiedenen palliativen Behandlungswege. Zwischen den primär palliativen und jenen, bei denen es nach kurativer OP zu einem erneuten Tumorprogress kam, wurde nicht differenziert, da der Fokus auf einer Gegenüberstellung der einzelnen Chemotherapieoptionen in palliativer Intention liegen sollte.

Ziel war es, einen Vergleich unabhängig davon zu schaffen, ob davor eine OP mit eventueller adjuvanter Therapie oder keine Therapie stattgefunden hat. Um eine adäquate Vergleichbarkeit zu gewährleisten sind die dargestellten Überlebensraten nicht in jedem Fall bezogen auf das Datum der Erstdiagnose. Ein Teil der Karzinome galt zunächst als kurativ therapierbar und bei diesen Patienten ist in der Regel eine längere Zeit seit der Erstdiagnose vergangen. Für diese Gruppe war der Beginn des Berechnungszeitraumes an dieser Stelle deshalb das jeweilige Rezidivdatum, da ab diesem Moment eine palliative Situation vorlag. Letztlich erfolgten die Berechnungen bei allen 99 Patienten ab Feststellung einer palliativen Situation. Die folgende Abbildung 23 zeigt, auf welche unterschiedlichen Wege palliativ chemotherapeutisch behandelt wurde.

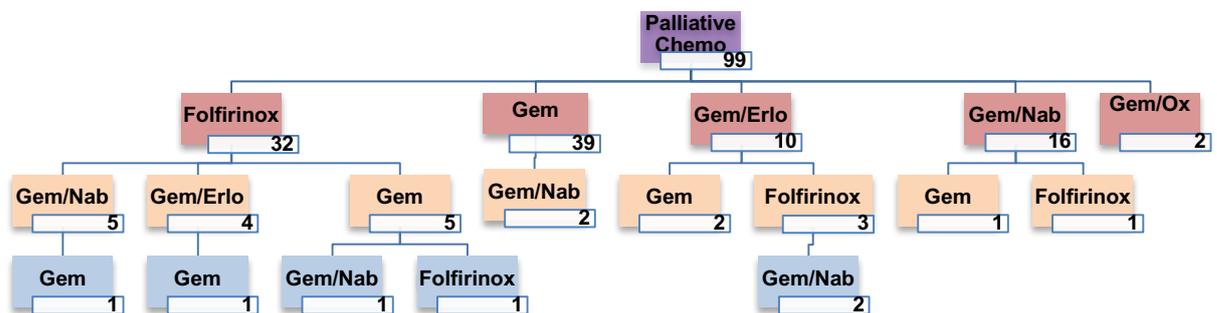


Abbildung 23:

Übersicht Therapieverläufe aller palliativen Patienten. Zahlen zeigen jeweils die Patientenzahl, welche die Therapie erhalten haben.

(Erstlinie = Rot, Zweitlinie = Orange, Drittlinie = Hellblau)

In der Erstlinientherapie erhielten 39 Gem-Mono, 32 FOLFIRINOX, 10 Gem/Erlo und 16 Patienten Gem/Nab. Die Daten der zwei Patienten, welche Gemcitabine plus Oxaliplatin erhalten haben, wurden nicht dargestellt.

Die jeweiligen Zweit- und Drittlinientherapien dienen lediglich der Vollständigkeit, jedoch wurden diese statistisch nicht näher betrachtet. In Abbildung 24 wird aufgezeigt, wie viele Patienten tatsächlich welche Medikamente als First-, Second- oder Thirdlinetherapie erhalten haben.

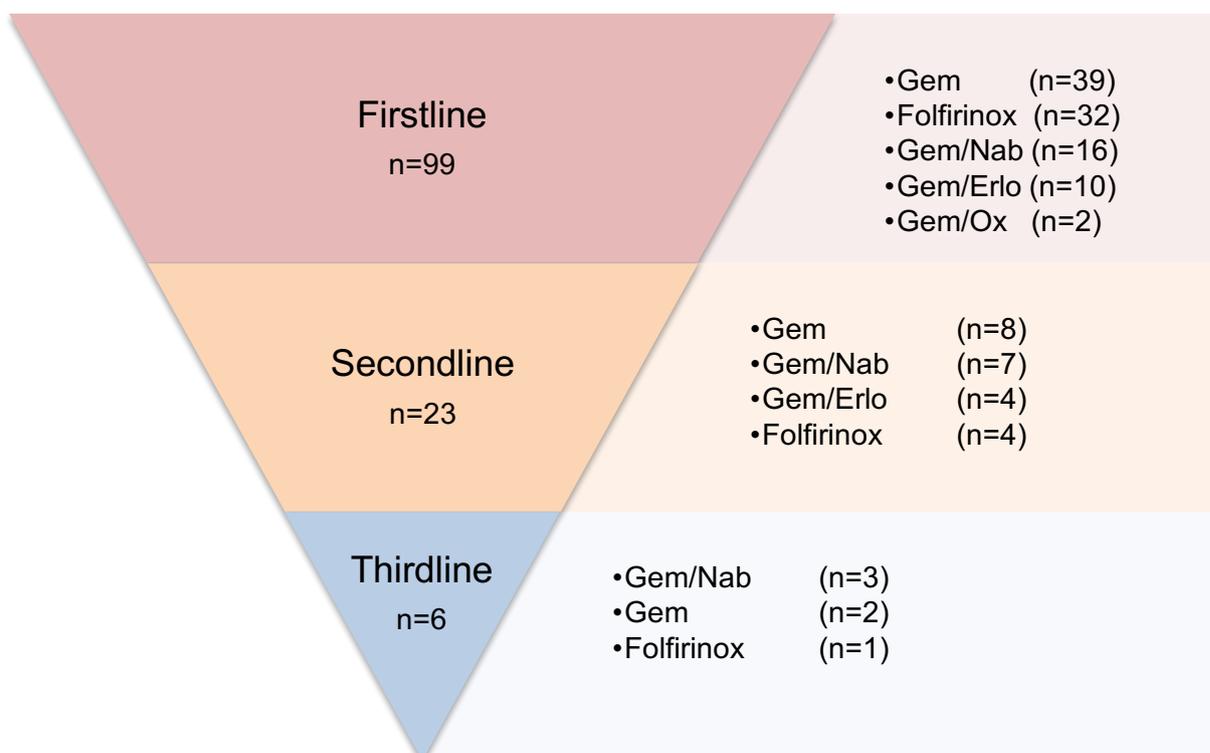


Abbildung 24:

Verteilung von Erst-, Zweit- und Drittlinientherapien bei allen 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie.

(Erstlinie = Rot, Zweitlinie = Orange, Drittlinie = Hellblau)

Nach einer allgemeinen Gegenüberstellung der Therapiewege, wurden Gemcitabine und Folfirinox noch einmal näher betrachtet und in einzelnen Punkten mit den übrigen Therapieoptionen verglichen. Die Gemcitabine-Kombinationen mit NabPaclitaxel oder Erlotinib wurden nicht im Einzelnen mit den sonstigen Optionen verglichen, da die Patientenzahl deutlich niedriger und somit kaum statistisch verwertbar war.

#### 4.4.2.1 BSC oder Chemotherapie

Mit einem p-Wert von unter 0,001 zeigte sich im Vergleich von BSC und palliativer Chemotherapie ein signifikanter Unterschied. Mit 8,61 Monaten war das mediane Überleben in der Chemo-Gruppe rund ein halbes Jahr länger (BSC 2,3 Monate). In Tabelle 17 sieht man, dass mehr als zwei Drittel unter Chemotherapie nach sechs Monaten noch am Leben waren (69%). Dagegen waren es in der BSC-Gruppe 20%. Nach zwei Jahren sah man mit neun und fünf Prozent jedoch eine Annäherung. Grafisch dargestellt ist dieser Vergleich in Abbildung 25.

Tabelle 17:

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 163 palliativen Patienten. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie oder eine BSC gewählt wurde. p-Wert = <0,001 im Log-Rank-Test.*

Zeit [Jahre]	Palliative Behandlung			BSC	
	Gesamt n=163 Anzahl	palliative Chemo n= 99 Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate
0	163	99	100%	64	100%
1 [Monat]	143	96	97%	47	73%
0,5	81	68	69%	13	20%
1	42	37	37%	5	8%
2	12	9	9%	3	5%
3	7	6	6%	1	2%
4	3	2	2%	1	2%
5	1	1	1%	0	0%

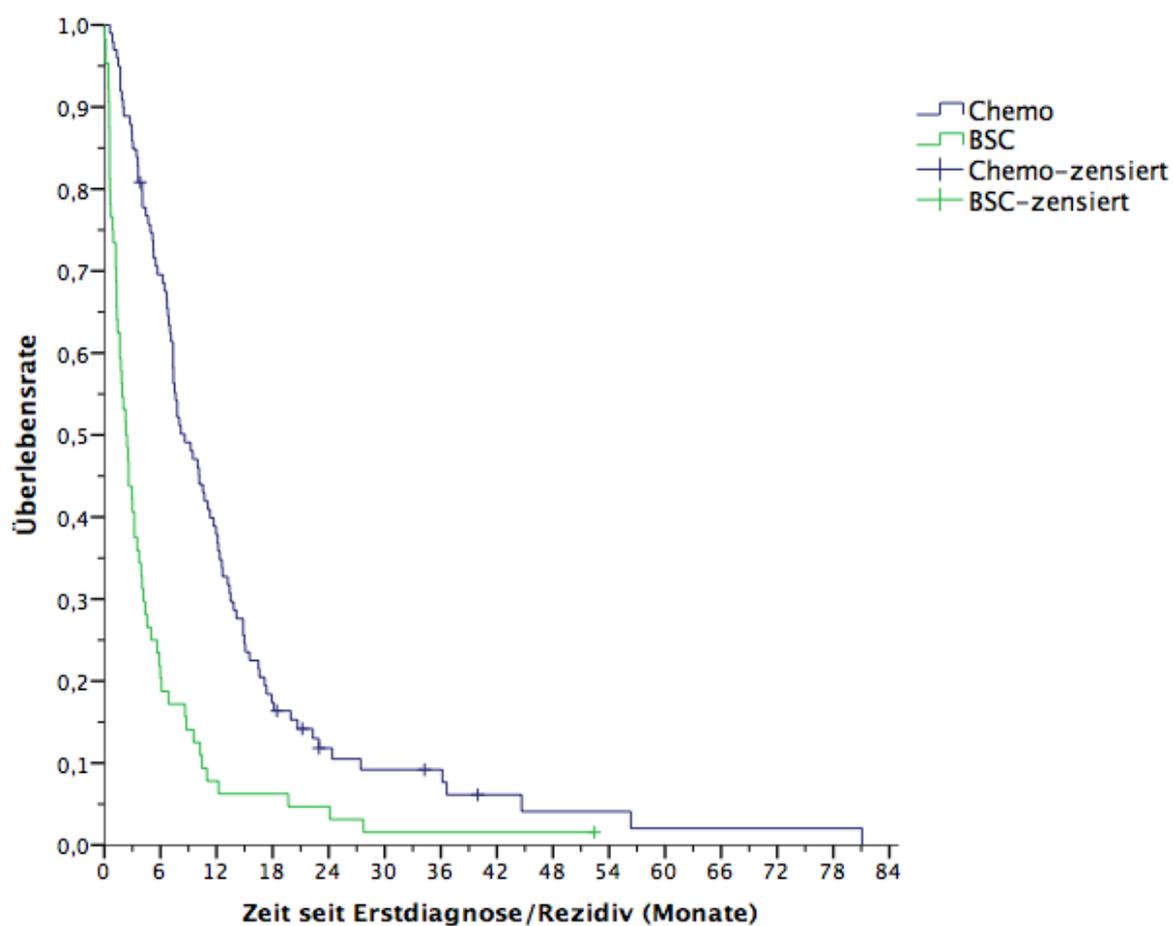


Abbildung 25:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 163 palliativen Patienten. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie oder eine BSC gewählt wurde.

#### 4.4.2.2 Palliative Chemotherapie

Die vier Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 26 weisen alle innerhalb des ersten Jahres hohe Sterberaten auf. Aus den Berechnungen ergaben sich unter Folfirinox, mit Ausnahme von sechs Monaten, nach jedem Betrachtungszeitraum die jeweils höchsten Überlebensraten. Dies kann man unter anderem aus Tabelle 18 ablesen.

Die Einjahresüberlebensrate lag bei allen Therapieoptionen unter 50%, wobei mit 44% die Rate der Folfirinox-Gruppe am höchsten lag. Das mediane Überleben war bei Folfirinox mit fast zehn Monaten am höchsten (9,99 Monaten). Gefolgt von Gemcitabine mit 8,18 Monaten, Gem/Nab mit 7,36 Monaten und Gem/Erlo mit 4,44 Monaten. Zu beachten gilt hier wiederum, dass die Gruppen mit 10 und 16 Patienten bei den Gemcitabine-Kombinationen deutlich kleiner waren als mit 32 unter Folfirinox und 39 unter Gemcitabine-mono.

Tabelle 18:

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 97 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches Chemotherapieregime gewählt wurde.*

Zeit [Jahre]	Palliative Chemotherapie									
	Gesamt n=97 Anzahl	Folfirinox n= 32 Anzahl	Üb.-Rate	Gem n= 39 Anzahl	Üb.-Rate	Gem/Erlo n= 10 Anzahl	Üb.-Rate	Gem/Nab n= 16 Anzahl	Üb.-Rate	
0	97	32	100%	39	100%	10	100%	16	100%	
1 [Monat]	94	31	97%	38	97%	10	100%	15	94%	
0,5	66	22	69%	29	74%	4	40%	11	69%	
1	36	14	44%	15	38%	3	30%	4	25%	
2	8	4	13%	2	5%	1	10%	1	6%	
3	6	3	9%	1	3%	1	10%	1	6%	
4	2	1	3%	1	3%	0	0%	0	0%	
5	1	0	0%	1	3%	0	0%	0	0%	

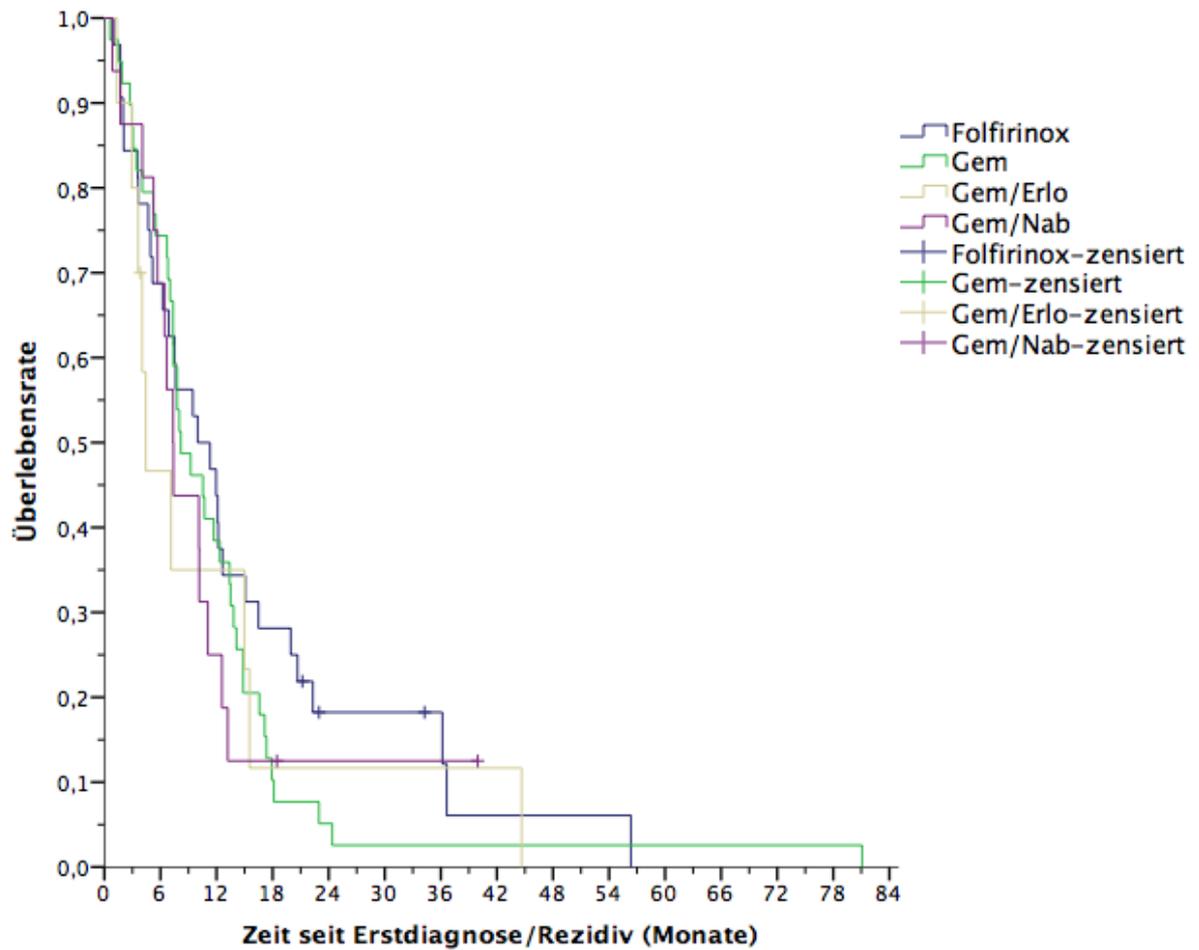


Abbildung 26:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 97 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches Chemotherapieregime gewählt wurde.

#### 4.4.2.3 Gemcitabine im Vergleich

Nachdem im vorherigen Abschnitt die vier relevanten Chemotherapien gemeinsam abgebildet wurden, liegt der Fokus in den nun folgenden Punkten auf einem gezielten Vergleich untereinander. Zunächst einige Ergebnisse, die sich vorwiegend auf Gemcitabine beziehen:

##### 4.4.2.3.1 BSC

Wie auch schon in anderen Punkten zu Beginn die Fragestellung, ob eine systemische Therapie Vorteile gegenüber einer Best supportive care bietet, hier speziell bezogen auf eine Gem-Monotherapie. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sieht man in Abbildung 27. Aus den Überlebensraten in Tabelle 19, beispielsweise mit 38% nach einem Jahr unter Gem und 8% unter BSC, wird ein Unterschied ersichtlich.

Durch den Log-Rank-Test, aus dem sich ein p-Wert von  $<0,001$  ergab, konnte ein signifikanter Unterschied bestätigt werden. Das mediane Überleben beträgt unter Gemcitabinetherapie 8,18 Monate, bei Verzicht 2,3 Monate.

*Tabelle 19:*

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 103 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder BSC. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder eine BSC gewählt wurde.*

*p-Wert =  $<0,001$  im Log-Rank-Test.*

<b>Palliative Behandlung (Gem vs. BSC)</b>						
	Gesamt n=103		Gem n= 39		BSC n= 64	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	
0	103	39	100%	64	100%	
1 [Monat]	85	38	97%	47	73%	
0,5	42	29	74%	13	20%	
1	20	15	38%	5	8%	
2	5	2	5%	3	5%	
3	2	1	3%	1	2%	
4	2	1	3%	1	2%	
5	1	1	3%	0	0%	

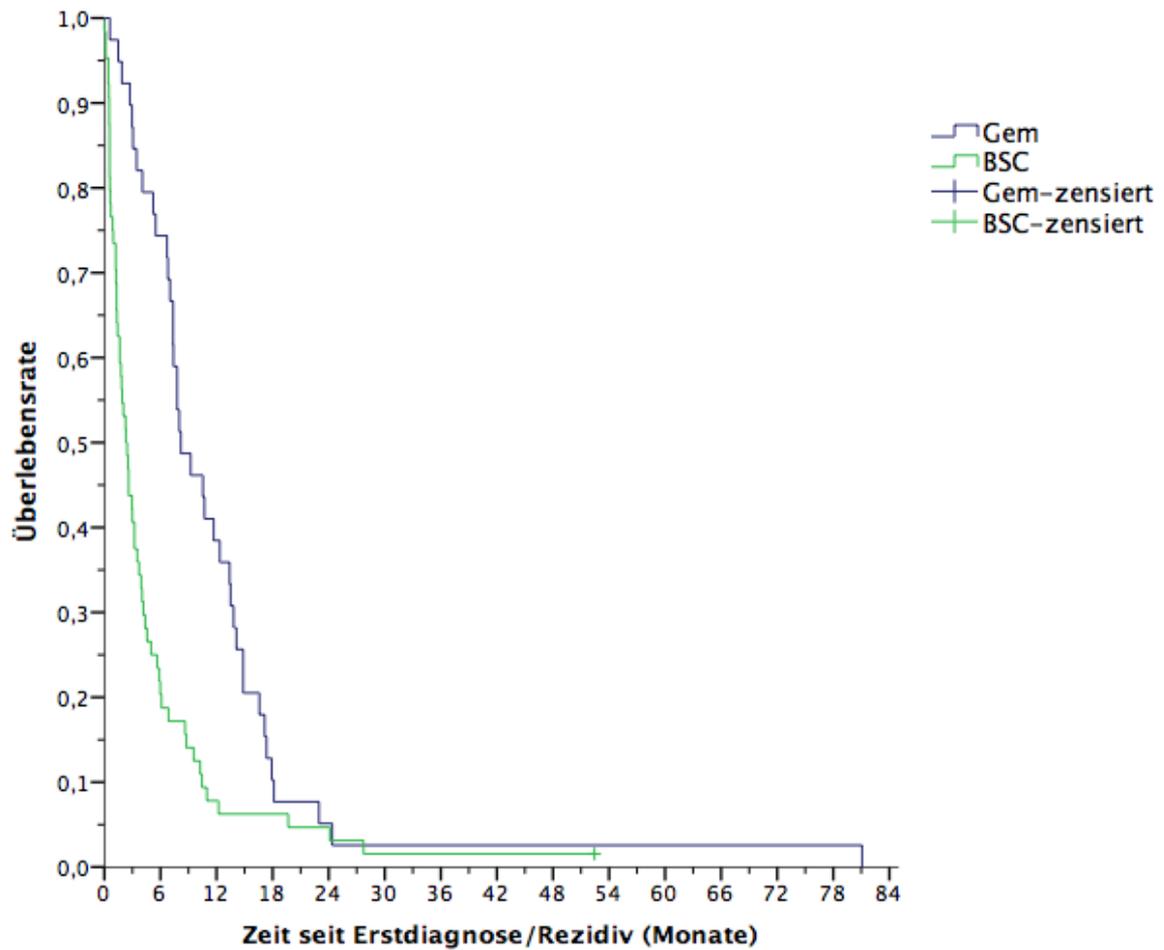


Abbildung 27:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 103 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder BSC. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder eine BSC gewählt wurde.

#### 4.4.2.3.2 Sonstige Chemotherapie

In Abbildung 28 ist erneut Gemcitabine dargestellt, hier jedoch im Vergleich zu den drei anderen Chemotherapien gemeinsam. Fragestellung dieses Abschnittes ist also, ob Gemcitabine-mono eine bessere oder schlechtere Prognose aufweist als ein Kombinationsregime.

In Tabelle 20 sieht man, dass zwischen den Überlebensraten keine relevanten Differenzen bestehen. Auch die medianen Überlebenszeiten sind mit 8,18 Monaten unter Gem und 8,61 bei den Sonstigen sehr nahe bei einander. Mit einem p-Wert von 0,576 bestätigt sich der Eindruck aus den errechneten Überlebensraten, dass kein signifikanter Unterschied vorliegt.

*Tabelle 20:*

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorsektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder eine andere Chemotherapie gewählt wurde.  
p-Wert = 0,56 im Log-Rank-Test.*

<b>Palliative Behandlung (Gem vs. Sonstige Chemo)</b>					
	Gesamt n=99	Gem n= 39		Sonstige Chemo n= 60	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate
0	99	39	100%	60	100%
1 [Monat]	96	38	97%	58	97%
0,5	68	29	74%	39	65%
1	37	15	38%	22	37%
2	9	2	5%	7	12%
3	6	1	3%	5	8%
4	2	1	3%	1	2%
5	1	1	3%	0	0%

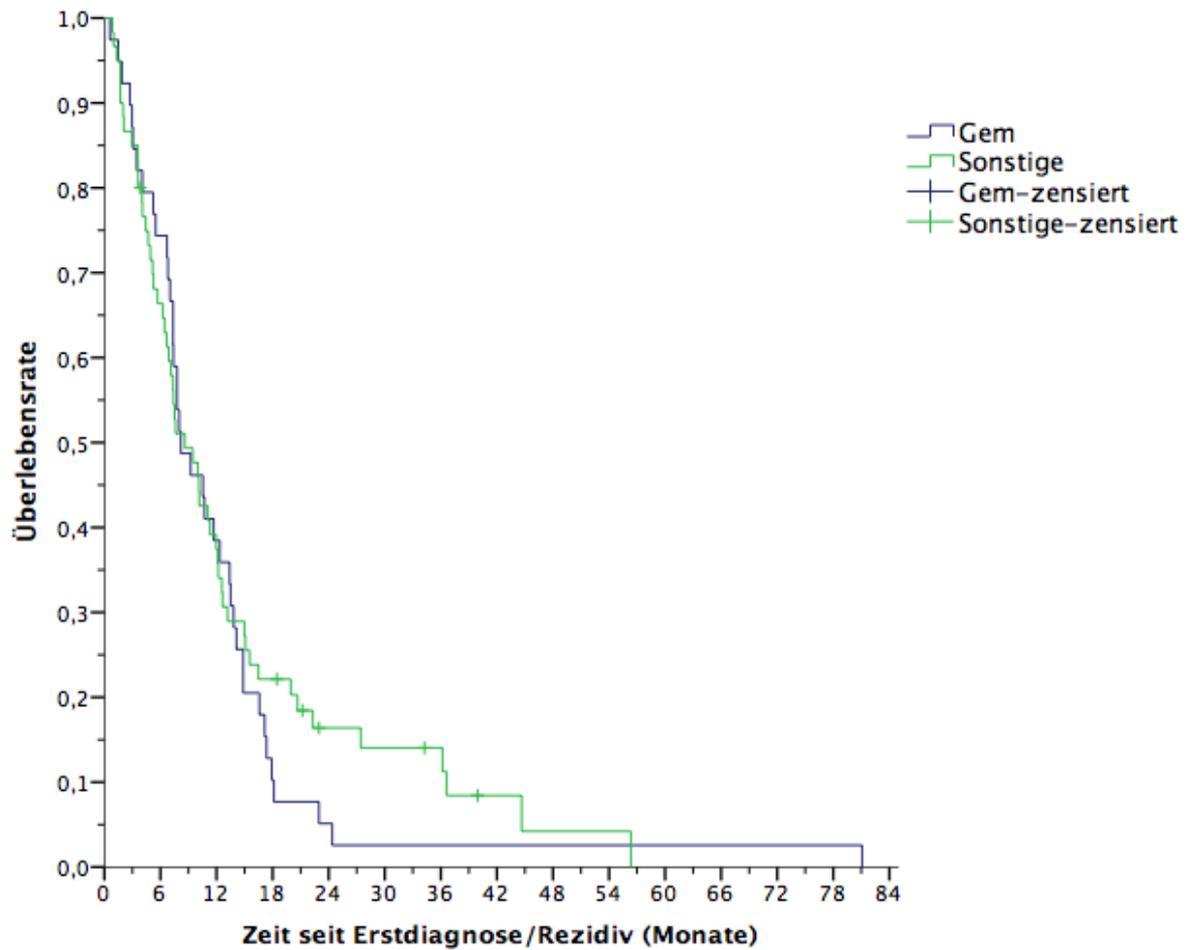


Abbildung 28:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder eine andere Chemotherapie gewählt wurde.

#### 4.4.2.3.3 Folfirinox

Auch im direkten Vergleich von Folfirinox und Gemcitabine ergab sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,292). Zu Beginn der Kurven in Abbildung 29 sieht man, dass die Verläufe sehr ähnlich sind, jedoch zeigt die blaue Folfirinox-Kurve am Ende einen protrahierten Abfall.

Diese Beobachtung ist auch in der medianen Überlebenszeit ersichtlich, die mit 9,99 Monaten unter Folfirinox fast zwei Monate höher ist als bei Gem mit 8,18 Monaten. Die Überlebensraten und die zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten einer Gruppe sind in Tabelle 21 festgehalten.

Tabelle 21:

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 71 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Folfirinox. Hierunter sind sowohl primär palliative, also auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Folfirinox gewählt wurde. p-Wert = 0,292 im Log-Rank-Test.*

<b>Palliative Behandlung (Folfirinox vs. Gem)</b>					
	Gesamt n=71	Folfirinox n= 32		Gem n= 39	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate
0	71	32	100%	39	100%
1 [Monat]	69	31	97%	38	97%
0,5	51	22	69%	29	74%
1	29	14	44%	15	38%
2	6	4	13%	2	5%
3	4	3	9%	1	3%
4	2	1	3%	1	3%
5	1	0	0%	1	3%

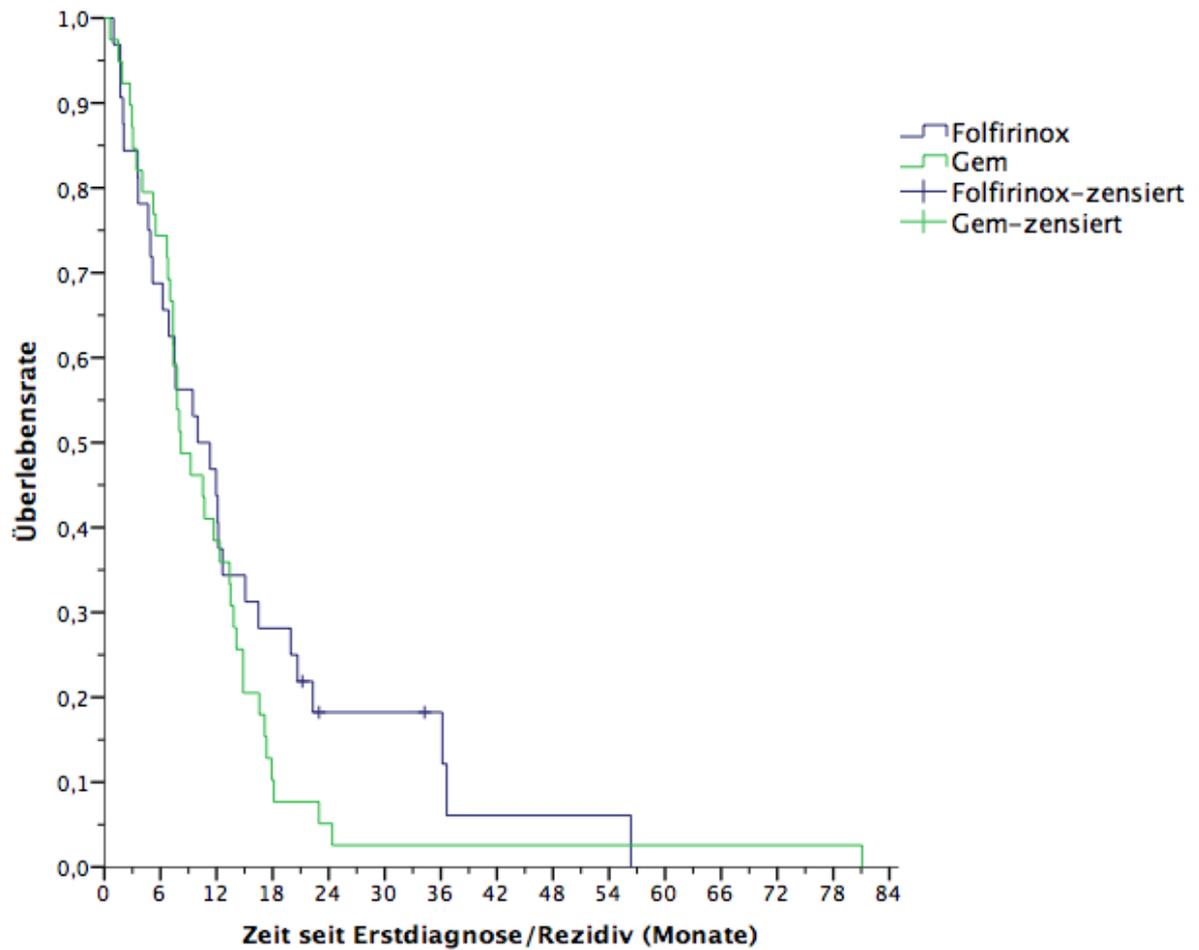


Abbildung 29:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 71 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Folfirinox. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Folfirinox gewählt wurde.

#### 4.4.2.3.4 Gemcitabine/Erlotinib

Das mediane Überleben ist mit 7,13 Monaten in der Gemcitabine/Erlotinib-Gruppe rund einen Monat niedriger als unter Gemcitabine alleine (8,18 Monate). Mit einem p-Wert von 0,769 wird deutlich, dass keine signifikante Differenz zwischen der Monotherapie und dem Kombinationsprotokoll besteht. Die jeweiligen Überlebensraten sind in Tabelle 22 und aus den Kurven der Abbildung 30 ersichtlich.

Tabelle 22:

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 49 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Gem/Erlo. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Gem/Erlo gewählt wurde.*

*p-Wert = 0,769 im Log-Rank-Test.*

<b>Palliative Behandlung (Gem vs. Gem/Erlo)</b>					
	Gesamt n=49	Gem n= 39		Gem/Erlo n= 10	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate
0	49	39	100%	10	100%
1 [Monat]	48	38	97%	10	100%
0,5	33	29	74%	4	40%
1	18	15	38%	3	30%
2	3	2	5%	1	10%
3	2	1	3%	1	10%
4	1	1	3%	0	0%
5	1	1	3%	0	0%

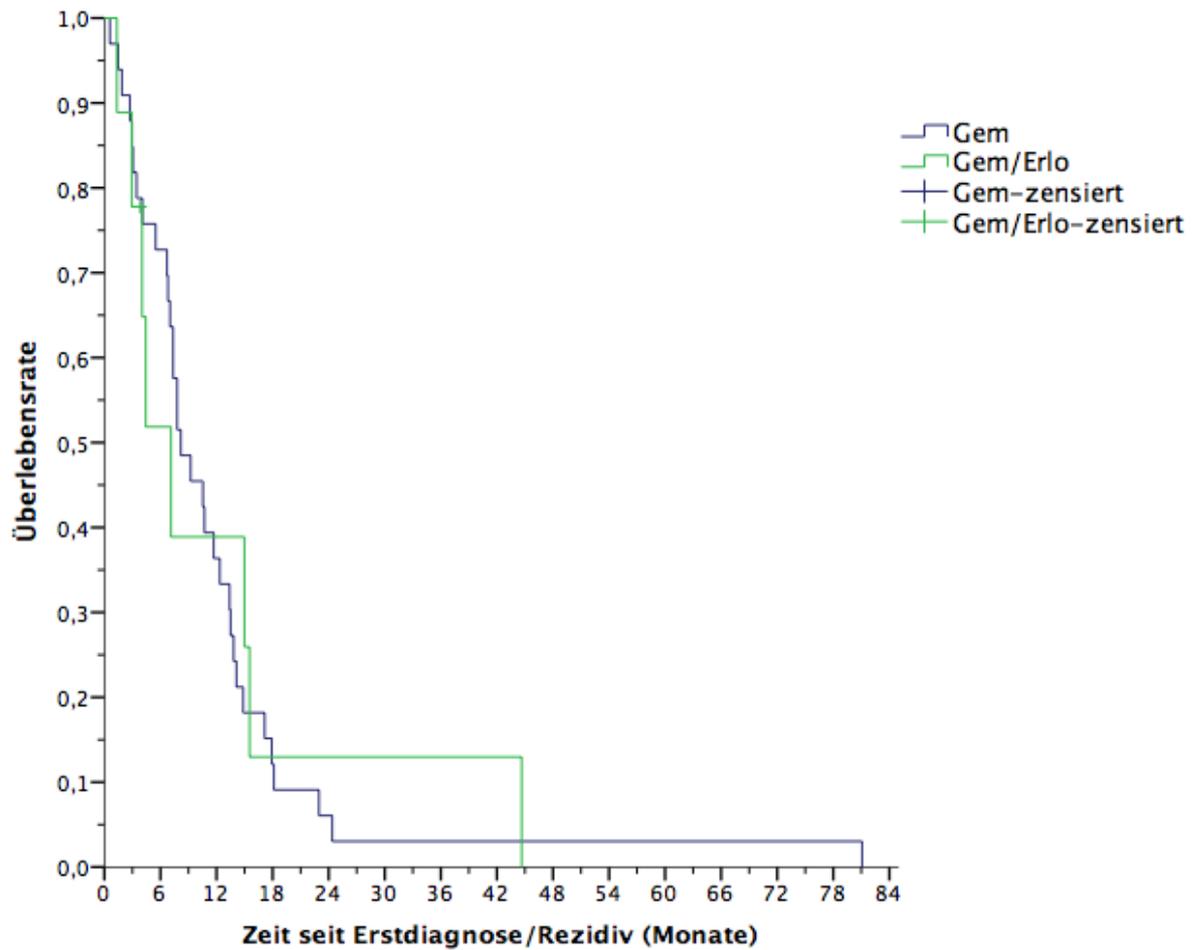


Abbildung 30:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei 49 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Gem/Erlo. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Gem/Erlo gewählt wurde.

#### 4.4.2.3.5 Gemcitabine/NabPaclitaxel

Auch die gemeinsame Gabe von Gemcitabine mit NabPaclitaxel führte zu keinem signifikanten Unterschied gegenüber einer Gem-Monotherapie (p-Wert 0,73). In Tabelle 23 kann man sehen, dass in beiden Gruppen weniger als die Hälfte der Patienten nach einem Jahr noch am Leben waren.

Das mediane Überleben war unter Gemcitabine-mono mit 8,18 Monaten knapp einen Monat länger als unter Gem/Nab (7,26 Monate). Abbildung 31 zeigt die jeweiligen Überlebensraten durch den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zusätzlich grafisch.

*Tabelle 23:*

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 55 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Gem/Nab. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Gem/Nab gewählt wurde.*

*p-Wert = 0,73 im Log-Rank-Test.*

<b>Palliative Behandlung (Gem vs. Gem/Nab)</b>					
Zeit [Jahre]	Gesamt	Gem		Gem/Nab	
	n=55 Anzahl	n= 39 Anzahl	Üb.-Rate	n= 16 Anzahl	Üb.-Rate
0	55	39	100%	16	100%
1 [Monat]	53	38	97%	15	94%
0,5	40	29	74%	11	69%
1	19	15	38%	4	25%
2	3	2	5%	1	6%
3	2	1	3%	1	6%
4	1	1	3%	0	0%
5	1	1	3%	0	0%

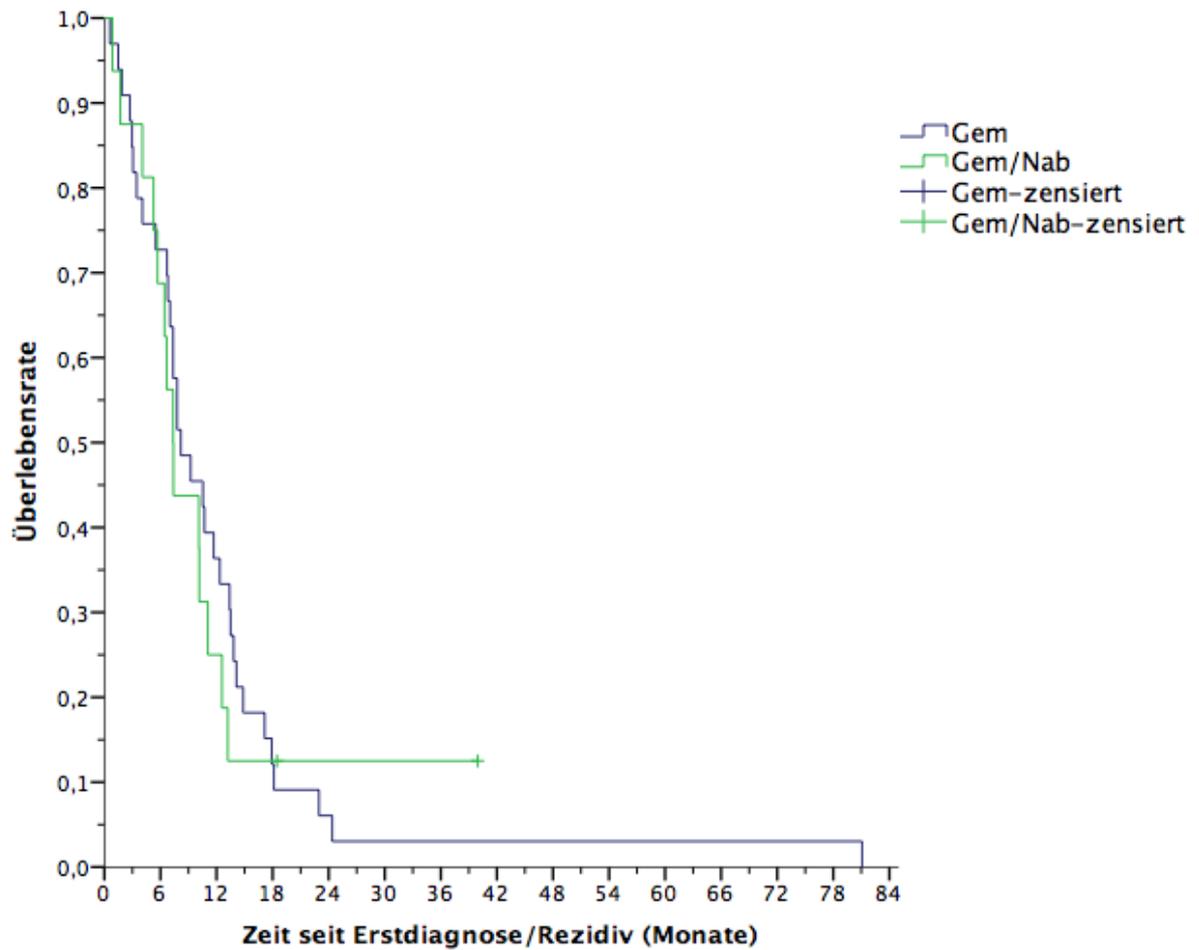


Abbildung 31:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei 55 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Gem/Nab. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Gem/Nab gewählt wurde.

#### 4.4.2.4 Folfirinox im Vergleich

Analog zu Gemcitabine folgt nun eine detaillierte Betrachtung des Folfirinox-Regimes, mit dem 32 Patienten in der Firstline therapiert wurden.

##### 4.4.2.4.1 BSC

Zu Beginn der Analyse von Folfirinox erneut der Vergleich zu einer BSC. Bereits der errechnete p-Wert von  $<0,001$  zeigt einen signifikanten Unterschied. Anschaulich wird dies dadurch, dass die beiden Graphen in Abbildung 32 sich in keinem Punkt überschneiden, da der Abfall der Folfirinox-Kurve durchgehend verzögert gegenüber der BSC-Kurve ist.

Fassbar wird dies auch in den Überlebensraten aus Tabelle 24. Beispielsweise ist die Einjahresüberlebensrate unter Folfirinox mit 44% deutlich höher als mit BSC mit 8%. Nach drei Jahren zeigen sich in beiden Gruppen Überlebensraten unter 10% und nach fünf Jahren war keiner der Patienten mehr am Leben. Das mediane Überleben war in der BSC-Gruppe fast acht Monate niedriger (Folfirinox 9,99 Monate, BSC 2,3 Monate).

*Tabelle 24:*

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 96 palliativen Patienten mit Folfirinox oder BSC. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorsektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder eine BSC gewählt wurde.*

*p-Wert =  $<0,001$  im Log-Rank-Test.*

Palliative Behandlung (Folfirinox vs. BSC)						
	Gesamt n=96		Folfirinox n= 32		BSC n= 64	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	
0	96	32	100%	64	100%	
1 [Monat]	78	31	97%	47	73%	
0,5	35	22	69%	13	20%	
1	19	14	44%	5	8%	
2	7	4	13%	3	5%	
3	4	3	9%	1	2%	
4	1	1	3%	0	0%	
5	0	0	0%	0	0%	

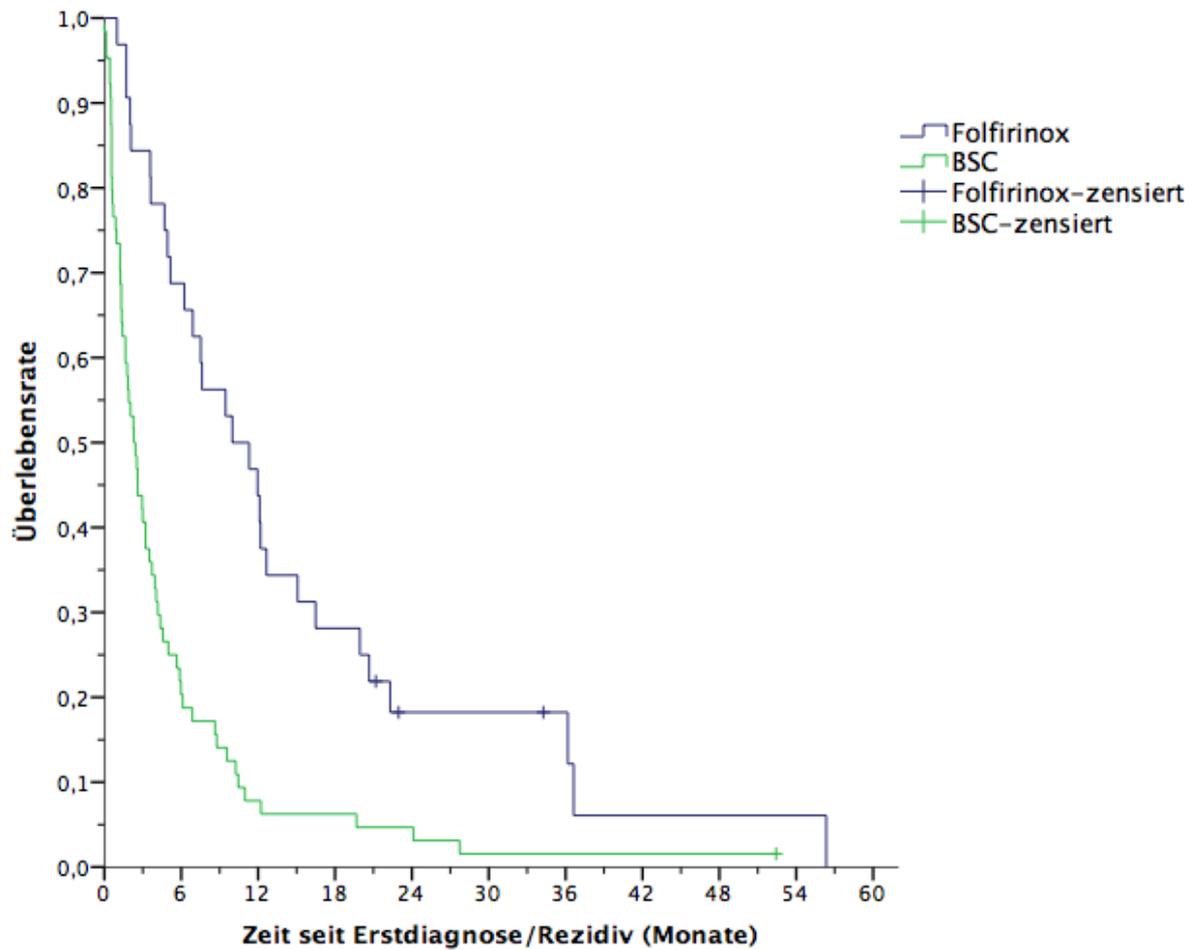


Abbildung 32:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei 96 palliativen Patienten mit Folfirinox oder BSC. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder eine BSC gewählt wurde.

#### 4.4.2.4.2 Sonstige Chemotherapie

In diesem Punkt wird Folfirinox den anderen drei Chemos gemeinsam gegenübergestellt. Das platinhaltige Kombinationsregime ist in dieser Arbeit das einzige, welches kein Gemcitabine enthält, jedoch fand sich hier kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,278). Das mediane Überleben ist mit 9,99 Monaten knapp zwei Monate höher als bei den übrigen mit 8,02 Monaten. Die errechneten Werte sind in Tabelle 25 wiedergegeben und in Abbildung 33 als Kurvenverläufe dargestellt.

Tabelle 25:

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder ein anderes Chemotherapieregime gewählt wurde. p-Wert = 0,278 im Log-Rank-Test.*

<b>Palliative Behandlung (Folfirinox vs. sonstige Chemo)</b>						
	Gesamt n=99		Folfirinox n= 32		Sonstige n= 67	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate	
0	99	32	100%	67	100%	
1 [Monat]	96	31	97%	65	97%	
0,5	68	22	69%	46	69%	
1	27	4	13%	23	34%	
2	8	3	9%	5	7%	
3	4	1	3%	3	4%	
4	1	0	0%	1	1%	
5	1	0	0%	1	1%	

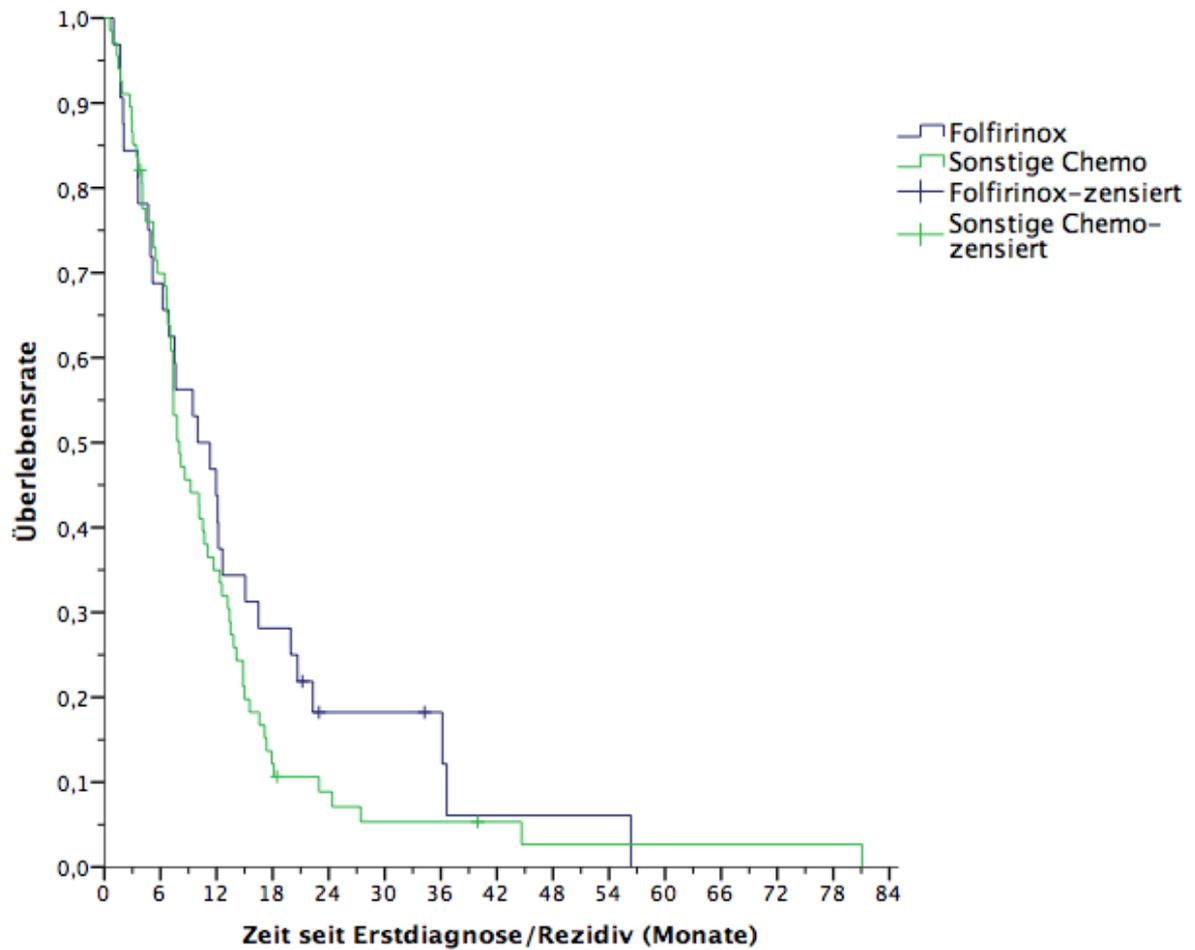


Abbildung 33:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder ein anderes Chemotherapieregime gewählt wurde.

#### 4.4.2.4.3 Gemcitabine/Erlotinib

In Abbildung 34 sieht man die Überlebenskurven von Folfirinox und Gem/Erlo, welche grafisch keine gravierenden Diskrepanzen zeigen. Durch den errechneten p-Wert von 0,43 bestätigt sich, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt. Auch die in Tabelle 26 dargestellten Überlebensraten nach jeweils bestimmten Zeiträumen zeigen sehr ähnliche Werte.

Zwischen den medianen Überlebenszeiten (Folfirinox 9,99 Monate, Gem/Erlo 4,44 Monate) erkennt man zwar eine deutliche Differenz, jedoch ist hier wiederum anzumerken, dass rund dreimal mehr Patienten mit Folfirinox therapiert wurden als mit Erlotinib, was die Vergleichbarkeit erschwert.

*Tabelle 26:*

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 42 Patienten mit Folfirinox oder Gem/Erlo. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder Gem/Erlo gewählt wurde.*

*p-Wert = 0,43 im Log-Rank-Test.*

<b>Palliative Behandlung (Folfirinox vs. Gem/Erlo)</b>					
	Gesamt n=42	Folfirinox n= 32		Gem/Erlo n= 10	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate
0	42	32	100%	10	100%
1 [Monat]	41	31	97%	10	100%
0,5	26	22	69%	4	40%
1	17	14	44%	3	30%
2	5	4	13%	1	10%
3	4	3	9%	1	10%
4	1	1	3%	0	0%
5	0	0	0%	0	0%

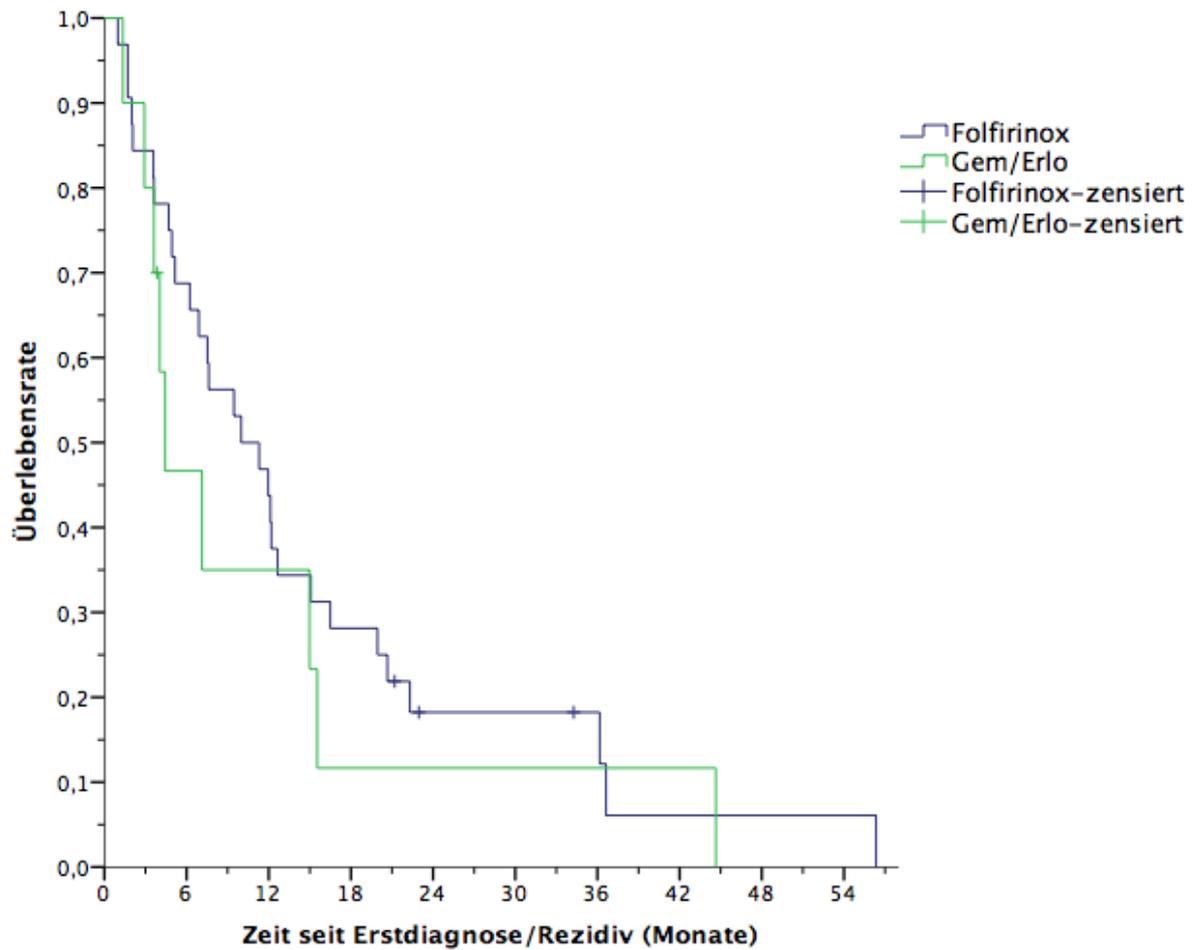


Abbildung 34:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 42 Patienten mit Folfirinox oder Gem/Erlo. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder Gem/Erlo gewählt wurde.

#### 4.4.2.4.4 Gemcitabine/NabPaclitaxel

Der letzte Punkt des Ergebnisteiles zeigt in Abbildung 35 den Vergleich von Folfirinox und Gem/Nab. Sowohl aus den Graphen, als auch aus den Werten der Tabelle 27 kann man ablesen, dass nach einem Jahr eine Divergenz vorliegt. Die Überlebensrate lag nach sechs Monaten für beide Kombinationsregime bei 69%. Die mediane Überlebenszeit ist mit 9,99 Monaten unter Folfirinox rund zwei Monate länger ist als bei Gem/Erlo mit 7,36 Monaten. Letztlich errechnet sich aus dem Log-Rank-Test ein p-Wert von 0,426, welcher deutlich über dem Signifikanzniveau von 5% liegt.

*Tabelle 27:*

*Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 48 Patienten mit Folfirinox oder Gem/Nab. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorsektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder Gem/Nab gewählt wurde.*

*p-Wert = 0,426 im Log-Rank-Test.*

<b>Palliative Behandlung (Folfirinox vs. Gem/Nab)</b>					
	Gesamt n=48	Folfirinox n= 32		Gem/Nab n= 16	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate	Anzahl	Üb.-Rate
0	48	32	100%	16	100%
1 [Monat]	46	31	97%	15	94%
0,5	33	22	69%	11	69%
1	18	14	44%	4	25%
2	5	4	13%	1	6%
3	4	3	9%	1	6%
4	1	1	3%	0	0%
5	0	0	0%	0	0%

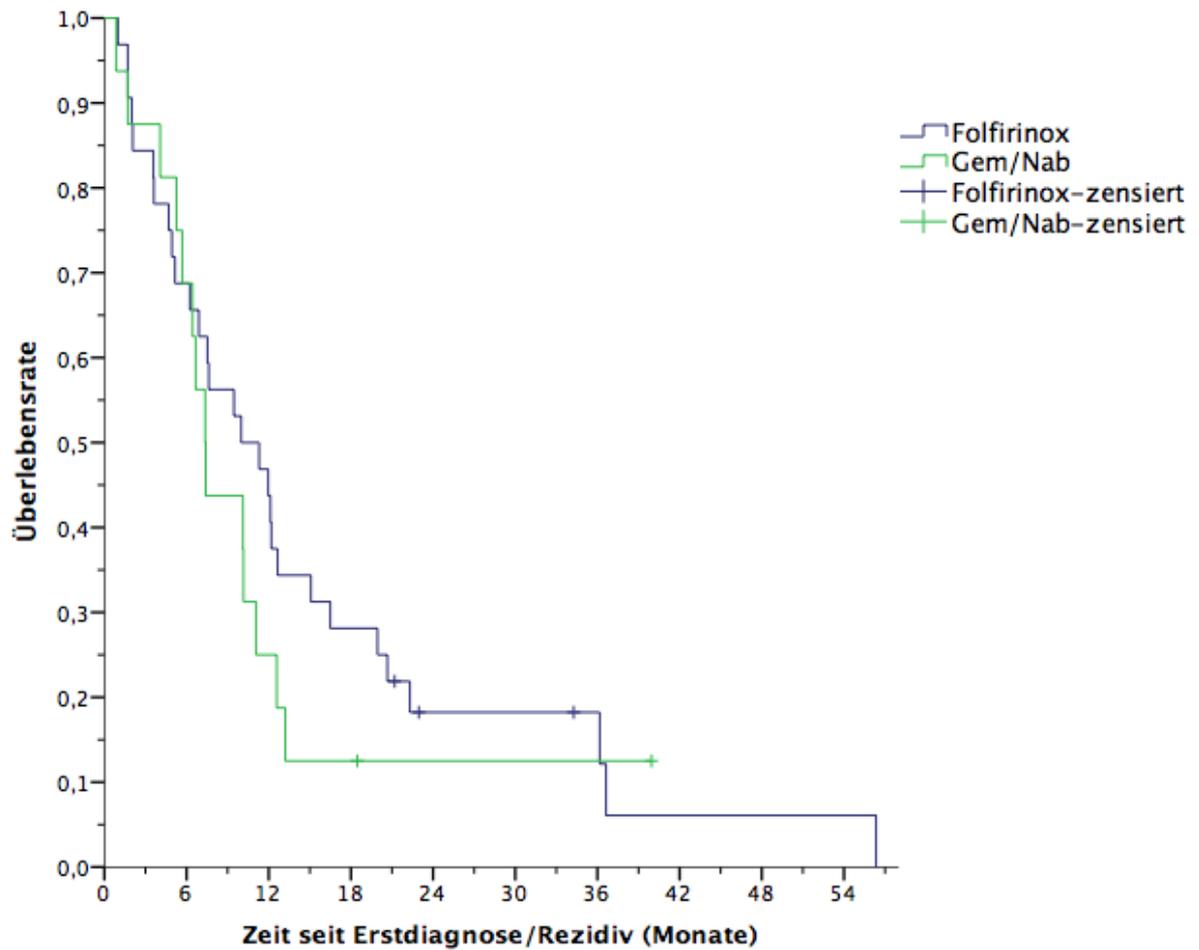


Abbildung 35:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 4 Patienten mit Folfirinox oder Gem/Nab. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder Gem/Nab gewählt wurde.

## **5 Diskussion**

Der klinische Alltag zeigt, dass die Prognose für Patienten mit Pankreaskarzinom unverändert schlecht ist. In der Literatur spricht man davon, dass weniger als ein Fünftel primär resektabel sind, da die Mehrheit bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufweisen oder lokal fortgeschritten sind. (8)

Bei der Tätigkeit in der Klinik trifft man immer wieder auf Patienten, die aufgrund von Komplikationen im Verlauf vorübergehend stationär behandelt werden müssen. Ausgenommen man ist direkt im onkologischen Bereich tätig, fehlt oft der Einblick, wie eine Behandlung längerfristig abläuft.

Diese Arbeit hatte es deshalb zum Ziel, einen Überblick darüber zu schaffen, wie die Versorgungsrealität an einem Pankreaskarzinomzentrum, wie dem des Leopoldina Krankenhaus in Schweinfurt, tatsächlich aussieht. Der Schwerpunkt lag dabei auf der sektor-übergreifenden Längsbetrachtung einzelner Patienten von der Diagnose bis zur Therapie bzw. bis zum Tod.

### **5.1 Patientenkollektiv**

Über den Beobachtungszeitraum von sieben Jahren gab es am Standort Schweinfurt 201 Patienten mit der Erstdiagnose Pankreaskarzinom, welche die Voraussetzungen boten, um ihre Therapieverläufe retrospektiv genauer zu betrachten. Zuvor wurden abgesehen von neuroendokrinen Karzinomen, welche als eigene Tumorentität zu werten sind, keine Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Somit konnte mit dem vorliegenden Kollektiv eine realitätsnahe Darstellung der Versorgung stattfinden. Mit einem Mittelwert von 70,42 Jahren entsprach das Alter bei Erstdiagnose in etwa den in der Literatur beschrieben 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen. (8)

Der Anteil an Männern und Frauen war ausgeglichen, was ebenfalls zu vereinbaren ist mit den publizierten Daten. Informationen des RKI deuten zwar an, dass die Inzidenzrate bei den Frauen steigen könnte, jedoch war dieser Trend hier nicht zu erkennen. (1)

Manche Autoren sprechen davon, dass über 90% der erstdiagnostizierten PCA bereits über die anatomischen Grenzen der Bauchspeicheldrüse hinausgewachsen sind und ein Drittel Metastasen aufweisen. (3)

Die Meinungen divergieren hier jedoch, so wird durch andere Autoren beschrieben, dass rund 60 bis 70% primär Fernmetastasen aufweisen. (5)

Unter den 201 Patienten lagen bei 48,76% primär Metastasen vor. Zudem hatten sechs Patienten lokal fortgeschrittene Tumore. Diese waren inoperabel, wiesen jedoch primär keine Fernmetastasierung auf. Zusammen macht dies 51,74% des Gesamtkollektives, die allein durch die Tumorausdehnung nicht für eine Operation in Frage kamen.

Wirft man einen Blick auf die erfassten Lokalisationen von Metastasen, so wird schnell deutlich, dass am häufigsten die Leber betroffen war. Dies entspricht der allgemeinen Erwartung, genauso wie auch die übrigen weniger häufigen Metastasierungsorte. Seltener betroffen waren beispielsweise Lunge, Knochen und das Peritoneum.

In Studien wurde unter Anwendung von PCRs und immunhistologischen Verfahren gezielt nach Zellen gefahndet, die aus dem Primarius emigriert sind. Dabei konnten bei 36-76% der untersuchten Patienten Karzinomausläufer in der Leber und im Knochenmark nachgewiesen werden. Auch in der Hälfte der Lymphknoten, die unter dem Lichtmikroskop tumorfrei schienen, fand man über molekularbiologische Untersuchungen Tumormetastasen (3)

Eine derart hohe Anzahl an Infiltrationen des Knochenmarkes, wie sie in diesen Studien beobachtet wurde, ist keineswegs zu vereinbaren mit den Daten dieser Analyse. Dies beruht wohl auf der Tatsache, dass in der beschriebenen Studie gezielt über spezielle Verfahren nach Metastasen gesucht wurde.

Diese Techniken finden jedoch im klinischen Alltag normal keine Anwendung. Der Nutzen ist auch fraglich, da bei jeder Fernmetastasierung eines Pankreaskarzinoms, unabhängig vom Ort, eine palliative Situation vorliegt und Lebermetastasen auch mit den üblichen etablierten Verfahren gut detektiert werden können.

## **5.2 Überlebensraten**

### **5.2.1 Gesamtkollektiv**

Zu Beginn der Datenauswertung war bereits klar, dass bei den Überlebensraten keine erfreulichen Ergebnisse zu erwarten sind. Mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 3% lag diese noch unter den von manchen Autoren beschriebenen 5%. (8)

Zum Teil werden in der Literatur 5-Jahresüberlebensraten von 7-8% angegeben. (34)

Man sollte jedoch bedenken, dass es sich bei den 201 Patienten zwar um kein extrem kleines Kollektiv gehandelt hat, allerdings die externe Validität bei einer monozentrischen Analyse mit einer limitierten Anzahl Betroffener immer kritisch zu hinterfragen ist. Sehr deutlich sollte durch diese Arbeit, unabhängig von kleinen prozentualen Abweichungen, jedoch werden, dass die Prognose bei Pankreaskarzinomen nach wie vor infaust ist. Allein die Tatsache, dass nur etwas mehr als ein Drittel der Patienten länger als ein Jahr lebten, macht dies offensichtlich (Einjahresüberlebensrate 39%).

### **5.2.2 Geschlechter**

Bei der Gegenüberstellung von Männern und Frauen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Dieses Ergebnis ist durchweg vereinbar mit den in der Fachliteratur beschriebenen Daten. Dort postuliert man ebenso keine Differenzen zwischen Männern und Frauen. (6)

### **5.2.3 UICC-Stadium**

Eine weitere Fragestellung bezog sich darauf, welche prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Überlebenszeit das Tumorstadium bei Erstdiagnose hat. Auch wenn das mediane Überleben der Gruppe IA mit 9,96 Monaten hinter der Gruppe IV mit 5,88 Monaten das zweitschlechteste Ergebnis war, so ist hier die geringe Gruppengröße von fünf Patienten mit Stadium IA zu berücksichtigen. Die errechneten Einjahresüberlebensraten aller Stadien machen deutlich, dass die Prognose bei Vorliegen eines Stadium IV die schlechteste ist (IV 23%, III 57%, IIB 52%, IIA 46%, IB 71%, IA 40%).

Dem zu trotz kann man sagen, dass die prognostische Validität des bei Erstdiagnose festgesetzten UICC-Stadiums nicht immer gegeben ist. Dies führt einmal mehr zu der Schlussfolgerung, dass jeder einzelne Patient als Individuum betrachtet werden sollte, da zahlreiche Faktoren, wie beispielsweise Umwelteinflüsse und Komorbiditäten, den Verlauf einer Tumorerkrankung beeinflussen können.

#### **5.2.4 Nodalstatus**

Anlass für eine Analyse der Korrelation des Nodalstatus bei Erstdiagnose mit dem späteren Überleben des Patienten waren unter anderem die Änderungen zur achten Auflage der TNM-Klassifikationskriterien und die Ergebnisse einer Studie, welche diese Neuerungen rechtfertigt. Durch die Neuerungen wird noch deutlicher als zuvor, dass die Größe des Primärtumors ein sehr wichtiges und prognostisch entscheidendes Kriterium ist. Erst bei T4 spielt zusätzlich die Infiltration extrapankreatischer Strukturen eine Rolle.

In einer Studie, die im Juni 2016 veröffentlicht wurde, befasste man sich mit der Fragestellung, ob ein überarbeitetes T-Staging-Protokoll eine sicherere Prognose für den Einzelnen ermöglichen könne. Die in diesem Rahmen definierten T-Kategorien beziehen sich, wie jene der 8. Auflage der TNM-Klassifikation, auch über T2 hinaus vorwiegend auf die Größe des Primarius (pT1 <2 cm, pT2 2-4 cm, pT3 >4 cm). Die pT4-Tumore waren in dieser Studie nicht miteingeschlossen, da T4-Tumore meist inoperabel bzw. Borderline-Tumore sind. Bei den 757 Teilnehmern handelte es sich ausschließlich um Patienten, die eine kurative OP erhalten haben.

Bei der Auswertung dieser Studie konnte man einen Zusammenhang zwischen einem höherem T-Staging und einer kürzeren Überlebenszeit beobachten. Diese Assoziation schien dabei unabhängig vom jeweiligen Nodalstatus zu sein. Daraus resultierend publizierte man, dass die Tumorgöße einen entscheidenden prognostischen Faktor darstellt, sodass auf dieser eine noch stärkere Gewichtung liegen sollte. Dies wurde letztlich in der TNM-Auflage von 2017 umgesetzt. (53)

Zum Teil ist dies auch vereinbar mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Obgleich man Unterschiede in den Überlebensraten zwischen N0 und N1 erkennen kann, so sind diese nicht maßgeblich. Die Ergebnisse der N2-Tumore sind aufgrund der wenigen Patienten in dieser Gruppe nicht aussagekräftig. Anzumerken ist außerdem, dass hier ausschließlich die Lymphknoteninfiltration bei Erstdiagnose erfasst wurde und bei 56 Patienten zu diesem Zeitpunkt darüber noch keine eindeutigen Informationen vorlagen, also ein NX-Stadium. Allerdings ist anzumerken, dass bei all diesen 56 Personen Fernmetastasen vorlagen, somit M1-Stadien.

### **5.2.5 CA-19-9**

Verschiedene Studien konnten eine enge Korrelation zwischen dem präoperativen CA-19-9 Spiegel und den Überlebensraten nach chirurgischer Resektion von Pankreastumoren aufzeigen. Sowohl der postoperative Abfall, als auch ein präoperativer Spiegel unter 200 U/ml sollen starke Prädiktoren für eine höhere Lebenserwartung sein. Die Autoren dieser Arbeiten schlossen daraus, dass die Bestimmung der CA-19-9-Serumwerte fest in das perioperative Vorgehen eingebunden sein sollte. Laut ihnen scheint es durchaus möglich aus den Werten Schlüsse für die individuelle Prognose des Einzelnen zu ziehen. (54)

Aufgrund zahlreicher Studien und der Tatsache, dass sich CA-19-9 über Jahre als Tumormarker in der Praxis erfolgreich etabliert hat, erfolgte eine genauere Betrachtung der Serumwerte bei Erstdiagnose. Bereits vorab ist klar gewesen, dass CA-19-9 nicht als Screeningparameter geeignet und als einzelner Laborwert betrachtet auch wenig aussagekräftig ist.

In den Kaplan-Meier-Kurven und den errechneten Überlebenszeiten sieht man, dass es durchaus eine Korrelation gibt, zwischen Höhe der CA-19-9 Serumwerte bei Erstdiagnose und der Überlebenszeit. Stets sollte jedoch beachtet werden, dass zahlreiche andere Faktoren, wie etwa eine Cholestase, CA-19-9 ebenso zum Anstieg bringen können.

Man kann also sagen, dass durchaus eine Verbindung besteht zum Outcome des Patienten, jedoch sollte man allein durch diesen Laborwert keine prognostischen Aussagen treffen.

In den Leitlinien wird davon gesprochen, dass 20% der Pankreaskarzinome bei Erstdiagnose CA-19-9-Spiegel im Normalbereich aufweisen. Die bei diesem Kollektiv errechnete prozentuale Anteil von 25,1% mit unauffälligen Serumwerten ist also durchaus mit den publizierten Daten vereinbar. (8)

Gelegentlich wird auch eine direkte Assoziation zur Tumorausdehnung bzw. dem Vorliegen von Fernmetastasen beschrieben. Gerade im Hinblick auf die Entscheidung für oder gegen eine OP bzw. eine neoadjuvante Therapie könnte ein sehr hohes CA-19-9, laut manchen Autoren, richtunggebend sein. (55)

Interessant war es deshalb auch bei diesem Kollektiv zu schauen, ob es eine Korrelation gibt zwischen der Tumorausdehnung und erhöhten Laborwerten. Durch einen Abgleich der Daten jener Patienten, bei denen auf anderem Weg bereits Metastasen gefunden wurden, konnte die Vermutung jedoch nicht bestätigt werden. 14 Patienten mit Fernmetastasen hatten einen Wert zwischen 100 und 499 UI/ml, 10 weitere lagen im Bereich 37-99 UI/ml und bei 16 war CA-19-9 sogar im Normbereich unter 37 UI/ml. Bei 23 Patienten mit einem Serumspiegel bei Erstdiagnose über 500 IU/ml konnten im Staging keine Metastasen gefunden werden. Darunter kam es bei fünf Patienten im weiteren Verlauf zu einer Metastasierung. Aufgrund der hier vorliegenden Daten kann also nicht darauf geschlossen werden, dass hohe CA-19-9 Spiegel eine Fernmetastasierung anzeigen.

### **5.2.6 Tumorausdehnung**

Neben einer möglichen Korrelation zwischen Tumormarker und der Ausdehnung des Karzinoms gab es auch die Überlegung, welche Konsequenz die Tumorausdehnung bei Erstdiagnose für den weiteren Verlauf hat. Aus Studien ging hervor, dass rund 60-70% der PCAs primär metastasiert sind, was eine Reduktion des medianen Überlebens auf fünf bis sieben Monate bedeutet. Etwa 20% sollen bei Erstdiagnose lokal fortgeschritten sein. Diesen Patienten postuliert man ein medianes Überleben von neun bis elf Monaten. (5)

Der Anteil der primär metastasierten Karzinome war mit 48,76% unter den 201 Patienten etwas niedriger. Das mediane Gesamtüberleben dieser Gruppe entspricht mit 5,88 Monaten den publizierten Daten.

Weiterhin wurde deutlich, dass die 21 palliativ behandelten Patienten mit lokal begrenzten Tumorstadien die längsten Überlebenszeiten hatten (Mediane Überlebenszeit 9,23 Monate).

Dieser Umstand ist dahingehend nachvollziehbar, dass bei diesen Patienten in der Regel keine tumorspezifischen Gründe zum Verzicht auf eine kurative Therapie führten und man somit von weniger aggressiven bzw. früher detektierten Karzinomen ausgehen kann.

Die Vergleichbarkeit der fünf LAPC mit den 95, die bereits primär eine Fernmetastasierung aufwiesen, ist durch die unterschiedlichen Gruppengrößen limitiert. Trotzdem entsprechen die Resultate der Erwartung, dass die lokal fortgeschrittenen Pankreastumore eine bessere Prognose aufweisen. Das mediane Überleben von 7,36 Monaten ist zwar niedriger als die in der Literatur dargebotenen neun bis elf Monate, jedoch ist dies unter Umständen durch die geringe Anzahl begründet. (8)

LAPCs werden zum Teil als Borderlinetumore klassifiziert, weil in diesen Fällen unklar ist, ob eine kurative Tumorsektion möglich und sinnvoll ist. (8)

Für die LAPCs gibt es bisher keinen einheitlichen Konsens bezüglich der optimalen Therapieauswahl. Primäres Ziel könnte es sein, den Tumor durch systemische Therapien in einen resektablen Zustand zu bringen.

Ein mögliches, in Studien bereits untersuchtes Vorgehen wäre zunächst eine Induktionsmonochemotherapie mit Gemcitabine durchzuführen. Diese hat die Zielsetzung, den Tumor lokal zurückzudrängen. Entwickelt der Patient währenddessen keine Fernmetastasen, so kann man die Behandlung intensivieren, indem man eine Radiochemotherapie einleitet. Nach jedem Therapieschritt sollte dabei die Resektabilität reevaluiert werden, um keinesfalls die Möglichkeit einer kurativen Behandlung zu verpassen.

Allerdings ist anzumerken, dass in den aktuellen Leitlinien eine Radiochemotherapie nur im Rahmen von Studien empfohlen wird, da diesbezüglich noch keine ausreichende Evidenz vorliegt. (4)

Interessant auf diesem Gebiet ist die CONKO-007-Studie, welche die Auswirkungen einer Radiochemotherapie nach dreimonatiger Induktion mit Gemcitabine beziehungsweise FOLFIRINOX untersucht. (56)

Andere Wissenschaftler arbeiten indes an weiteren neoadjuvanten Therapieansätzen, wie beispielsweise die Ulmer NEONAX-Studie. Ein Arm dieser Studie erhält neoadjuvant zwei Zyklen Gem/Nab und vier weitere adjuvante Zyklen nach der Tumorresektion. Verglichen wird dieses Kollektiv mit Patienten, die primär operiert werden und im Anschluss adjuvant sechs Monate Gem/Nab erhalten. (57)

Ebenso die Mainzer NEOCAP-Studie, die auch in der Schweiz, in Frankreich und in Belgien Teilnehmer rekrutiert. Ihre Initiatoren beschäftigen sich mit der Wirkung neoadjuvanter Therapien bei Patienten mit primär resektablem Pankreaskopfkarzinom. Der Standardarm wird primär operiert und erhält dann eine sechsmonatige adjuvante Gem-Monotherapie. Der experimentelle Arm bekommt zunächst vier Zyklen einer Kombination aus Gemcitabine mit Oxaliplatin, gefolgt von einer OP und anschließend sechs Monate adjuvant Gemcitabine mono. Ergebnisse dieser Studien sind noch abzuwarten. (57)

Seit November 2014 läuft eine randomisierte, prospektive Multicenterstudie namens NEOLAP (Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer). Bei Patienten mit nicht-resektablen LAPC sollen zwei Therapieregime verglichen werden, die dem Downstaging zum Erreichen einer sekundären Resektabilität dienen sollen.

Alle Studienteilnehmer bekommen primär zwei Zyklen Induktionsschema mit Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel. Im Anschluss erhalten die Probanden der Gruppe A weitere zwei Zyklen der gleichen Kombination und Gruppe B vier Zyklen FOLFIRINOX. Daraufhin kann, falls mindestens eine stable disease vorliegt, über eine explorative Laparotomie kontrolliert werden, ob ein resektables Tumorstadium erreicht wurde. Primärer Studienendpunkt ist das Erreichen einer vollständigen Tumorresektion (R0/R1). Adjuvant sollen die Patienten drei weitere Zyklen Gem/Nab erhalten. Geplanter Endpunkt der Studie liegt erst im Jahre 2020, jedoch wurden erste Ergebnisse bereits veröffentlicht. So geht aus einer Interimsanalyse hervor, dass 43% aus Gruppe A und 62% aus Gruppe B R0 oder R1 reseziert werden konnten. Beide Regime zeigen also Wirksamkeit, sodass man gespannt auf weitere Ergebnisse dieser Studie blicken kann. (58)

### **5.2.7 Behandlungsziel**

Von den 201 Patienten des Kollektives wurde bei 39,8% eine Operation durchgeführt. Die Ergebnisse aus dem Vergleich mit der primär palliativen Gruppe entsprechen der Erwartung, dass die Prognose durch eine kurative Behandlung zwar besser, jedoch weiterhin schlecht ist.

Fraglich ist an dieser Stelle, ob das bessere Outcome bei diesen Patienten tatsächlich auf die Therapie zurückzuführen ist. Man sollte sich bewusst machen, welche Patientengruppe operiert wird. Dabei handelt es sich unter allen Pankreaskarzinompatienten, um jene mit dem besten Allgemeinzustand und den wenigsten Komorbiditäten. Bei sehr alten bzw. multimorbiden Patienten ist man in der Regel trotz lokalisierten Tumorstadium eher zurückhaltend gegenüber einer chirurgischen Entfernung des Tumors und den damit einhergehenden perioperativen Risiken. Dieses Problem ist jedoch in Studienarbeiten schwer zu umgehen, da es ethisch kaum vertretbar wäre, fitten Patienten eine kurative OP vorzuenthalten, um eine adäquate Vergleichsgruppe zu schaffen.

## **5.3 Kurativ operierte Patienten**

### **5.3.1 Adjuvante Chemo**

Die ersten Studien bezüglich adjuvanter Therapien bei Pankreaskarzinomen wurden zwischen 1998 und 2004 in Deutschland und Österreich durch die CONKO-Gruppe der Charité durchgeführt. Eine bedeutende Studie lief unter dem Namen CONKO-001-trial und verglichen wurde die wöchentliche Gabe von Gem mit strukturierten Nachsorgeuntersuchungen. In der CONKO-001-Studie lag das Gesamtüberleben bei der Gemcitabine-Kohorte mit 22,8 Monaten über den 20,2 Monaten des Nachsorge-Armes. Die Fünfjahresüberlebensrate konnte durch die Gemcitabinegabe um 10% gesteigert werden. (59)

Diese Ergebnisse konnten in späteren großen Studien bestätigt werden. Auch wenn das durchschnittliche Gesamtüberleben nur um 2,6 Monate gesteigert werden konnte, ist dies jedoch ein beachtlicher Zuwachs angesichts der allgemein sehr niedrigen Lebenserwartung bei dem häufig therapieresistenten und aggressiven PCA. (59)

Ein häufiges Problem in der adjuvanten Behandlung, wie auch in der palliativen Therapie, sind die oft niedrigen Ansprechraten auf Chemotherapeutika. In einer Studie, die im Jahr 2012 veröffentlicht wurde, entdeckte man mögliche Faktoren, die ausschlaggebend sein könnten für die unterschiedlichen Ansprechraten auf eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine. Hohe Spiegel der Biomarker hENT1, dCK und RRM1/2 bei Patienten mit duktalem Adenokarzinomen scheinen assoziiert zu sein mit höheren Überlebensraten.

Das sogenannte hENT1 (human äquilibrerenden Nucleoside Transporter 1) ist ein Transportprotein auf der Oberfläche von bestimmten Krebszellen, welches der Aufnahme von Gemcitabine in das Zellinnere dient.

Die dCK (deoxycytidine kinase) phosphoryliert Gemcitabine zu Gemcitabinemono- und diphosphat. Durch die Diphosphatkinase entsteht Gemcitabinetriphosphat, welches die modifizierte Form des Medikamentes darstellt, in der es in die DNA der Zielzellen eingebaut werden kann.

Bei zu niedrigen dCK-Spiegeln kann es zu keiner ausreichenden Aktivierung von Gemcitabine kommen, welches dann nicht seinen Zielort erreicht und letztlich auch keine adäquate Wirkung entfalten kann. Die dritte Gruppe an relevanten Biomarkern bilden die RRM1 und RRM2 (ribonucleotide reductase subunits M1/M2). Dies sind Untereinheiten bestimmter Enzyme, welche als RNA-Kontaktregionen in der DNA-Synthese fungieren. (60)

Es existieren also verschiedene Faktoren, welche die Metabolisierung eingesetzter Pharmaka beeinflussen und deshalb Auswirkungen haben können auf das individuelle Therapieansprechen. Bestimmte Veränderungen im Metabolismus können auch durch Gemcitabine selbst getriggert werden und zu einer sekundären Resistenz führen. Alterationen in der Aktivität einzelner Enzyme können allerdings auch vorliegen, ohne dass jemals eine Gemcitabine-Exposition bestanden hat und etwa mit der Progression des Tumors selbst assoziiert sein. Hier würde man dann von primärer Resistenz sprechen. (61)

Bereits in einer älteren polnischen Studie wurde zwischen 2007 und 2010 bei 100 Patienten untersucht, welchen Einfluss die Expression bestimmter Gene auf die Therapieresponse unter adjuvanter Gemcitabinetherapie hat.

Hier wurde der Fokus auf jene Gene gelegt, welche für die bereits erwähnten Proteine kodieren (hENT1, dCK, RRM1/2). Es wurden immer zwei Patientengruppen gegenübergestellt, entweder mit niedriger oder mit moderater/hocher Expression des jeweiligen Gens. Man beobachtete auch in dieser Studie ein signifikant höheres medianes Überleben in der Gruppe mit hoher/moderater Expression von hENT1, nämlich 27,9 anstatt der 12,4 Monate bei der Vergleichskohorte mit niedriger Expression. Auch im Falle niedriger dCK-Expression betrug das mediane Überleben nur 10,5 Monate im Gegensatz zu 19,7 Monaten bei Patienten mit hohen Expressionsraten. Gleiches gilt für die Enzymuntereinheit RRM1 mit 23,4 Monaten gegenüber 11,4 Monaten. (62)

Die Ergebnisse dieser und weiterer Studien auf diesem Gebiet sind die ersten Schritte für zukünftig verbesserte prätherapeutische Untersuchungen. Man könnte bei ausreichenden technischen Voraussetzungen vorab durch die Aktivitätsbestimmung ausgewählter Gene bzw. Genprodukte Aussagen treffen über die Response auf bestimmte Pharmaka und daraus therapeutische Konsequenzen ziehen. Derzeit ist eine flächendeckende Umsetzung von solchen diagnostischen Techniken allerdings noch durch die mäßigen Ressourcen an kommerziell nutzbaren immunhistochemischen Antikörpern limitiert. Basierend auf der Entdeckung eventuell auch außerhalb von Studien nutzbarer Biomarker wäre wohl aber ein wichtiger Ansatzpunkt gefunden, um in Zukunft Therapieentscheidungen patientenadaptiert treffen zu können. (8)

Beim Vergleich der Patienten mit und ohne adjuvante Behandlung zeigte sich beim beschriebenen Kollektiv im medianen Überleben ein deutlicher Unterschied, was die Sinnhaftigkeit einer adjuvanten Therapie bekräftigt, auch wenn diese mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden sein kann. Mit 18,23 Monaten im Median erreichte das postoperative Überleben der adjuvant behandelten Patienten nicht ganz die von manchen Autoren beschriebenen Werte. Im Gegensatz zu den 5,95 Monaten bei der Gruppe ohne adjuvante Therapie war das Ergebnis jedoch signifikant besser.

Dies bekräftigt auch die Empfehlung aus den aktuellen Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) nach erfolgreicher Resektion eine sechsmonatige adjuvante Gemcitabine-Therapie durchzuführen. (8)

Letztlich sollte man dieses Ergebnis jedoch hinsichtlich verschiedener Punkte kritisch hinterfragen. Bereits vorab findet eine starke Selektion der Patienten statt. Es wurde bereits angesprochen, dass eine OP nur bei ausreichend gutem AZ überhaupt möglich ist. Eine ähnliche Situation findet man postoperativ bei der Entscheidung, ob adjuvant therapiert werden soll. Derzeit sind noch keine alltagstauglichen Biomarker verfügbar, welche die Entscheidungsfindung richtunggebend beeinflussen könnten. Um von einer Chemotherapie im Anschluss an eine OP zu profitieren, müssen sich die Patienten in ausreichend guter körperlicher und psychischer Verfassung befinden. Deshalb kann man davon ausgehen, dass die Gruppe ohne adjuvante Chemo von Haus aus die schlechteren Bedingungen aufwies. Dies sollte bei der Beurteilung des Nutzens einer adjuvanten Therapie mitbedacht werden.

In der bereits anfangs beschriebenen ESPAC-3-Studie kam man unter anderem zu dem Schluss, dass es nicht unbedingt notwendig ist möglichst früh mit der adjuvanten Behandlung zu beginnen. Ohne negativen Einfluss auf das Outcome kann man Patienten die Möglichkeit bieten, sich nach einem solch umfangreichen Eingriff, wie der häufigen Whipple-Operation, adäquat zu erholen. Die Gemcitabinegabe kann theoretisch um bis zu zwölf Wochen hinausgezögert werden.

Prognostisch wichtig zu sein scheint es jedoch, die empfohlenen sechs Monate Gemcitabine-mono bis zum Ende durchzuführen, da ein vorzeitiges Abbrechen mit einer schlechteren Prognose behaftet ist. (63)

Diesbezüglich anzumerken ist, dass die Aussagekraft dieser Studie dadurch limitiert ist, dass Patienten inkludiert waren, die postoperativ früh verstorben sind oder einen Progress der Erkrankung erlitten haben und aufgrund dessen die sechs Monate nicht komplettieren konnten. Dies ist ein Aspekt, den es zwar zu beachten gilt, jedoch muss man sagen, dass der Einfluss in der Realität wohl nicht enorm ist. Schließt man aus der ESPAC-3-Studie alle Patienten aus, die innerhalb von acht Monaten nach der OP verstorben sind, so findet man bei den übrigen 889 Patienten ähnliche Ergebnisse wie bei der Gesamtkohorte.

Das modifizierte Patientenkollektiv zeigte gleichermaßen höhere rückfallfreie- und Gesamtüberlebensraten gegenüber der Vergleichsgruppe, die weniger als sechs Monate Chemotherapie erhalten haben. (42)

Die postoperative Frühletalität war für die Auswertung der Therapieverläufe der 201 Patienten ebenfalls ein bedeutender Aspekt, denn mit zehn Patienten waren es immerhin fast ein Drittel des Nachsorge-Armes, die innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstorben ist. Auch wenn der genaue Überlebensvorteil durch eine adjuvante Behandlung nur bedingt aufzuzeigen ist, so kann man aufgrund der Ergebnisse dieser und anderer Studien durchaus davon ausgehen, dass Patienten von einer adjuvanten Therapie profitieren können. Auch wenn Gemcitabine ein Medikament ist, welches im Vergleich zu anderen eher milde Nebenwirkungen birgt, so ist der Profit doch in jedem Einzelfall gegenüber den chemoassoziierten Toxizitäten abzuwägen.

Mit der zwischen 2008 und 2014 durchgeführten ESPAC-4-Studie konnte anhand von 730 Patienten gezeigt werden, dass in der adjuvanten Therapie die Kombination von Gemcitabine plus Capecitabine, im Vergleich zu Gemcitabine alleine, einen weiteren, wenn auch kleinen Überlebensvorteil bietet (28 Monate gegenüber 25,5 Monate). Die Fünfjahresüberlebensrate konnte durch die zusätzliche Gabe des 5-FU-Prodrug bei den Probanden, welche zuvor R0 oder R1 reseziert wurden, von 16% auf 29% gesteigert werden.

Diese Ergebnisse führten dazu, dass Gemcitabine/Capecitabine gerade bei jüngeren Patienten mit gutem AZ als neuer Standard in der adjuvanten Behandlung betrachtet werden darf. (44)

### **5.3.2 Rezidivfreiheitsrate**

In der bereits angesprochenen CONKO-001-Studie konnte ein verlängertes rezidivfreies Überleben von 13,4 Monaten gegenüber 6,7 Monaten bei der Vergleichsgruppe ohne adjuvante Systemtherapie beobachtet werden. (59)

Auch wenn die mediane rezidivfreie Zeit bei den im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Patienten mit 9,56 Monaten und 5,85 Monaten unter den Ergebnissen der CONKO-Gruppe lag, so erkennt man jedoch auch hier eine deutliche Differenz.

Dies spricht einmal mehr dafür, dass eine adjuvante Behandlung Rezidivfreiheitsraten positiv beeinflussen kann. Führt man sich vor Augen, dass bei den 42 Patienten Tumore in niedrigen Stadien vorlagen und diese R0- oder R1 reseziert wurden, so spiegelt die hohe Anzahl an frühen Rezidiven erneut die schlechte Prognose von Bauchspeicheldrüsentumoren wider, bei denen es sich offensichtlich primär um Systemerkrankungen handelt.

### **5.3.3 Therapie nach Rezidiv**

Wie aus dem vorherigen Abschnitt deutlich geworden sein sollte, kommt es bei einer Vielzahl der primär kurativ operierten Patienten im Verlauf häufig schon sehr früh zu einem erneuten Tumorprogress. Zu diesem Zeitpunkt ist dann nur noch eine palliative Behandlung möglich. Die Patienten haben zu diesem Zeitpunkt in der Regel schon einen strapaziösen Therapieweg hinter sich und deshalb ist der Nutzen einer erneuten Chemotherapie mit den unerwünschten Begleiterscheinungen abzuwägen.

Nicht unerheblich für die Bewertung der vorliegenden Ergebnisse sind deshalb auch die Ursachen, welche bei der Entscheidung für oder gegen eine palliative Chemo bei einem Rezidiv maßgeblich waren. Bei Patienten in schlechter körperlicher Verfassung bzw. mit hohem Alter, entscheidet man sich eher für den Verzicht auf eine weitere systemische Behandlung. Unabhängig von der Tumorprogression und dem jeweiligen Vorgehen nach Rezidiv würde man bei diesen meist multimorbiden Patienten ohnehin mit kürzeren Überlebenszeiten rechnen. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied mit einem fast neun Monate längeren medianem Überleben bei denjenigen, die eine palliative Chemotherapie nach Rezidiv erhalten haben. Obwohl die Voraussetzungen bei diesen Patienten vermutlich von Anfang an die besseren waren, so ist ein Profit durch eine erneute Systemtherapie doch sehr wahrscheinlich.

### **5.3.4 Chemo nach Rezidiv**

Beim Vergleich der einzelnen Chemotherapieregime nach Auftreten eines Rezidives wird eine Diskrepanz zwischen den postoperativen und den Überlebensraten nach Rezidiv deutlich.

Der Grund für diese Differenzierung lag darin, dass die Rezidive nach unterschiedlicher Zeit auftraten und deshalb eine kurze Überlebenszeit ab Rezidivfeststellung nicht gleichzusetzen ist mit einem kurzen postoperativen Überleben. Offenbar macht es einen Unterschied, wann ein Rezidiv auftritt bzw. wann es festgestellt wird.

Schwierig in der statistischen Auswertung der hier vorliegenden Daten war die geringe Anzahl von nur 20 Patienten mit einem manifesten Krankheitsrezidiv und anschließender palliativer Chemotherapie. Aufgrund dessen lassen sich keine validen Schlussfolgerungen treffen und auch ein Vergleich der einzelnen Therapieoptionen scheint wenig aussagekräftig. Einmal mehr wird aus den vorliegenden Resultaten die fatale Situation deutlich, auch bei primär als kurativ behandelbar klassifizierten Tumoren. Beispielsweise hat außer einem Patienten unter Gem/Nab niemand der Gruppe unter palliativer Chemo länger als zwei Jahre nach Rezidiv gelebt.

## **5.4 Palliative Patienten**

### **5.4.1 BSC oder Chemotherapie**

Das Ergebnis des Vergleiches von Chemotherapie und Best supportive care bei primär palliativen Patienten entspricht der Erwartung. Es ergab sich ein signifikant längeres Überleben unter chemotherapeutischer Behandlung. Die Aussagekraft der errechneten Werte ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass es sich nicht um zwei gleichwertige Kollektive gehandelt hat.

Die für die Therapieauswahl relevanten Entscheidungsfaktoren führen zu einer Selektion fitter Patienten. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang auch die bereits angesprochene Tatsache, dass in der BSC-Gruppe 15 Patienten inkludiert waren, die schon im Rahmen der Diagnosestellung verstorben sind.

Beim selben Vergleich (BSC und Chemo), jedoch mit den Daten aller palliativen Patienten, also auch jenen, bei denen es zu einem Rezidiv nach zunächst kurativer Behandlung kam, ergaben sich erwartungsgemäß ähnliche Ergebnisse mit nur geringen Abweichungen in den medianen Überlebenszeiten.

#### **5.4.2 Palliative Chemotherapien**

Bei der direkten Gegenüberstellung der vier etablierten chemotherapeutischen Optionen in der Erstlinienbehandlung konnte man in der Folfirinox-Gruppe, bestehend aus 32 Patienten, die längsten Überlebenszeiten beobachten. Allerdings wurde bei 13 Patienten im Verlauf von Folfirinox auf ein Zweitlinienregime gewechselt. Die Ursache hierfür war in der Regel die unter Folfirinox verstärkt auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen. Vor dem Hintergrund, dass nur bei ausreichendem AZ überhaupt eine Folfirinox-Behandlung durchgeführt wird, stellt sich die Frage, ob die gering besseren Ergebnisse sich darin begründen lassen, dass es sich um eine von Beginn an gesündere Patientengruppe gehandelt hat.

Die errechneten Überlebensraten aller 97 jemals palliativ chemotherapeutisch therapierten Patienten waren tendenziell ähnlich zu denen der primär palliativen Gruppe. Allerdings wurde deutlich, dass das Outcome bei dieser Gruppe insgesamt etwas besser ist. Diese Beobachtung ist darauf zurückzuführen, dass jene Patienten die miteinberechnet wurden der Gruppe entspringen, die bei Diagnosestellung als kurativ behandelbar klassifiziert wurde und es postoperativ zu einem Rezidiv kam.

Wie die Zahlen in der Zusammenschau verdeutlichen, hat sich trotz einiger Fortschritte in der Forschung die Prognose in den letzten Jahren nur mäßig gebessert. Offensichtlich gibt es weiterhin hohen Bedarf und Potenzial für Studienarbeiten auf diesem Gebiet.

Eine bereits laufende ist etwa die NEONAX-Studie, eine Phase-II-Studie, die untersucht, ob eine perioperative Kombinationstherapie aus NabPaclitaxel und Gemcitabine bei resektablen Pankreaskarzinomen das krankheitsfreie Überleben verlängern kann. Mit der Erstlinientherapie bei Vorliegen von Metastasen befasst sich die ALPACA-Studie. Betrachtet wird dabei die Effektivität eines alternierenden Therapiekonzeptes. Dies beginnt mit einer Gemcitabine-Monotherapie, gefolgt von der Kombination NabPaclitaxel/Gemcitabine und wird verglichen mit einer kontinuierlichen Behandlung mit NabPaclitaxel/Gemcitabine.

Der Hintergrund des alternierenden Schemas beruht darauf, dass man versucht, durch die weniger toxische Induktionschemotherapie mit Gemcitabine den Tumor in ein Stadium zu bringen, welches sensitiver für die darauffolgende intensive Kombinationstherapie ist. Mit konkreten Ergebnissen aus dieser Studie ist jedoch erst im Jahr 2022 zu rechnen.

Bei der ACCEPT-Studie einer Münchener Forschungsgruppe handelt es sich um eine randomisierte Phase-II-Studie, welche das Ansprechen einer Gemcitabine-Monotherapie vergleicht mit der Kombination von Gemcitabine und dem EGFR/HER2-Inhibitor Afatinib. (57)

Ein weiterer Studienansatz einer Gruppe des Boston Children's Hospital dreht sich um die Rolle des Enzyms Arginase2, welches einen Abschnitt des Harnsäurezyklus katalysiert. Der Fokus der Betrachtung liegt hier unter anderem auf der Frage, in welcher Art und Weise Adipositas Einfluss nimmt auf das Wachstum von PCA. Durch die Injektion menschlicher Krebszellen in adipöse und zum Vergleich in schlanke Mäuse konnte man beobachten, dass der Harnsäurezyklus in den Zellen der Adipositas-Mäuse durch die humanen Tumorzellen getriggert wurde.

Das beobachtete Phänomen erklärt man sich dadurch, dass ein vermehrter Proteinumsatz dazu führt, dass erhöhte Mengen Stickstoff anfallen, der letztlich abgebaut werden muss. Die Krebszellen nutzen für ihren Stoffwechsel die Proteine aus dem Blut der adipösen Wirtsorganismen. Im Anschluss wurden die Tumorzellen von 92 Patienten untersucht und man stellte fest, dass bei übergewichtigen Patienten das Enzym Arginase2 im Vergleich zu schlanken eine höhere Aktivität aufweist. Die Bedeutung des Enzyms für das Tumorstadium wurde deutlich bei Versuchstieren, die kein Arginase-2-Gen besitzen, denn bei diesen Tieren kam es zu einer Akkumulation von Ammoniak, welches hemmend auf eine weitere Progression der Krebszellen wirkte. Bei normalgewichtigen bzw. schlanken Tieren zeigte zugeführte Arginase2 die gleichen Wirkungen auf das Tumorstadium. Das Forscherteam sieht hier die Möglichkeit, durch die spezifische Blockade des Enzyms in Zukunft eine Wachstumsprogression der Tumorzellen limitieren zu können. Nebenwirkungen erwartet man unterdessen kaum.

In einem tumorfreien Körper hat die Arginase2 kaum Bedeutung, da hier der Harnsäurezyklus vorwiegend in der Leber stattfindet, wo Arginase1 synthetisiert wird. Auch im Mausversuch kam es bei gezielter Ausschaltung des Arginase2-Gens zu keinen gesundheitsschädlichen Auswirkungen für die Tiere. (64)

Diese Studie zeigt erneut, dass es zahlreiche Ansätze gibt, um in Zukunft Patienten mit Bauchspeicheldrüsentumoren effektivere Therapien anbieten zu können. Tatsächlich mangelt es in diesem Fall heute noch an Wirkstoffen, die es ermöglichen, die Arginase2 spezifisch zu hemmen.

Nach genauer Strukturanalyse des Enzyms scheint die Entwicklung eines solchen Stoffes jedoch realistisch. Letztlich bedarf es aber noch zahlreicher Entwicklungsarbeit und großangelegter Studien, bevor ein solches Medikament flächendeckend zum Einsatz kommen könnte. (64)

Die personalisierte Medizin wurde in den vergangenen Jahren von immer größerer Bedeutung. In Untersuchungen, das Pankreaskarzinom betreffend, konnte die Wirksamkeit neuerer Pharmaka aufgezeigt werden, welche spezifisch inflammatorische Signalwege innerhalb der neoplastischen Zellen angreifen, wie etwa der JAK-STAT-Signalweg. Neben diesen intrazellulären Ansatzpunkten kann mit neueren Medikamenten zusätzlich auf das umgebende desmoplastische Stroma eingewirkt werden. Außerdem versucht man, wie auch bei vielen anderen Krebserkrankungen, mit sogenannten Immun-checkpoint-Inhibitoren gezielt auf den oftmals dysregulierten Zellzyklus der Krebszellen Einfluss zu nehmen. (35)

All diese Ansätze sind interessant, jedoch für die aktuelle Behandlung von Patienten noch nicht von Bedeutung, deshalb ist es wichtig, noch einmal die schon zugelassenen Medikamente und deren Einsatz zu hinterfragen, um aktuell den größtmöglichen Nutzen daraus für den Patienten ziehen zu können.

#### **5.4.2.1 Gemcitabine**

Bei der Behandlung von Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist Gemcitabine seit Jahren klinischer Standard. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013 wurden verschiedene Studienergebnisse miteinander verglichen, um die Wirksamkeit möglicher Gem-Kombinationen einer Gem-Monotherapie gegenüberzustellen.

Grundlage dieser Analyse waren verschiedene wissenschaftliche Datensätze, die zwischen 1997 und 2012 veröffentlicht worden sind. Es wurden insgesamt 34 Studien betrachtet, welche zusammen eine Anzahl von 10.660 Patienten inkludierten. Das Ergebnis dieser Zusammenschau war unter anderem, dass durch Kombinationsregime die Überlebenszeit zwar signifikant verbessert werden kann, jedoch gleichermaßen die therapieassoziierte Toxizität stark ansteigt. Dies führte zu dem Resümee, dass nur ausgewählte Patienten mit ausreichend gutem AZ geeignet sind, diese im Vergleich zur Monotherapie aggressiveren Medikamentenkombinationen zu erhalten und davon derart zu profitieren, dass der Nutzen der erhöhten Toxizität überwiegt. (65)

Unabhängig vom körperlichen Zustand der Patienten kommt es nicht selten zu einer Resistenz der Tumorzellen gegenüber Gemcitabine und eine Ursache hierfür glauben Wissenschaftler des Weizmann Institute of Science gefunden zu haben. Laut ihren Forschungsergebnissen enthalten ein Großteil der Pankreaskarzinome aus dem Duodenum migrierte Bakterienstämme, die bestimmte Arzneimittelresistenzen triggern können.

Unter den Patienten konnte man bei 76% ein Vorliegen dieser Bakterien in den entarteten Zellen nachweisen. Dies legt die Frage nahe, ob eine antibiotische Behandlung zur Bekämpfung dieser Bakterien die Response der Zellen auf Gemcitabine verbessern könnte. Bei den Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die eingewanderten Bakterien das Enzym Cytidin-Deaminase exprimieren, welches dem Abbau von Gemcitabine dient. Im Tierversuch konnte eine bakteriell hervorgerufene Resistenz bereits durch den Einsatz geeigneter Antibiotika vermindert werden. Durch die Arbeit der Wissenschaftler aus Rehovot bei Tel Aviv liegt ein weiterer interessanter Ansatz vor, der in Zukunft die bisherige Therapie zwar nicht vollständig revolutionieren wird, die Effektivität in einigen Fällen aber durchaus steigern könnte. (66)

Bevor die Entscheidung getroffen wird, welches Chemotherapeutikum für den Patienten geeignet ist, muss zunächst grundsätzlich hinterfragt werden, ob eine palliative Chemotherapie Vorteile gegenüber einer BSC bietet. Bei der Gegenüberstellung der Patienten mit Gem-mono und jenen mit BSC konnte signifikant der Vorteil durch Gemcitabine bestätigt werden.

Nach zwei Jahren haben sich die Überlebensraten der beiden Gruppen mit dann jeweils 5% angeglichen. Hinzu kommt, dass auch hier bereits vorab eine Selektion jener Patienten stattgefunden hat, deren Allgemeinzustand bei Erstdiagnose nicht ausreichend für eine Chemo erschien und man sich deshalb für eine BSC entschied.

Interessant ist das Ergebnis aus dem Vergleich von Gemcitabine-mono mit den drei anderen betrachteten Protokollen. Die Kombinationsregime zeigten keinen signifikanten Überlebensvorteil, was nicht den Daten der beschriebenen Metaanalyse aus dem Jahr 2013 und auch nicht der allgemeinen Erwartung entspricht. Abwägend kann man sagen, dass die ermittelten Werte beider Gruppen sehr ähnlich sind, bei gleichzeitig starken Divergenzen in den Gruppengrößen.

#### **5.4.2.2 FOLFIRINOX**

Bei der gezielten Betrachtung von Folfirinox ergab der Vergleich mit einer BSC erwartungsgemäß signifikant bessere Überlebensraten. Noch mehr als bei Gemcitabine ist dieses Ergebnis jedoch durch die vorherige Selektion beeinflusst und zudem müssen beim Einsatz von Folfirinox stets die häufig auftretenden Toxizitäten bedacht werden. Bei der direkten Gegenüberstellung von Folfirinox und Gemcitabine konnte entgegen der allgemeinen Lehrmeinung kein signifikanter Vorteil durch das Kombinationsregime gesehen werden.

Obgleich das mediane Überleben der Folfirinox-Gruppe knapp zwei Monate länger war, ist äußerst fraglich, ob dies die häufigeren und stärkeren Nebenwirkungen rechtfertigen kann. In einer französischen Vergleichsstudie mit Gemcitabine konnte das mediane Gesamtüberleben durch das intensivere Folfirinox-Protokoll von 6,8 auf 11,1 Monate erhöht werden. Ebenso kam es zu gesteigerten Ansprechraten von 31,6% anstelle von zuvor 9,4%. Teilnehmer waren 342 Patienten unter 75 Jahre, die zu Beginn einen ECOG von null oder einem Punkt aufwiesen und deren Leberfunktion ausreichend war. Innerhalb des Folfirinox-Armes kam es, laut den Autoren dieser Studie, im Verlauf in einem Fall zu einer kompletten Remission und zeitgleich verdreifachte sich die Anzahl an partiellen Remissionen gegenüber der Vergleichsgruppe.

Zweifellos kann jedoch die Vielzahl von unerwünschten Nebenwirkungen unter Folfirinox therapie- oder zumindest dosislimitierend sein. Beispielsweise lag in der französischen Studie die Anzahl höhergradiger Neutropenie unter Gem-Monotherapie bei 18,7%, dagegen unter Folfirinox bei 45,7%. Auch die Raten an febriler Neutropenie, Fatigue, Erbrechen und schweren Durchfällen waren durch die Medikamentenkombination immens angestiegen. Die Autoren dieser Studie kamen am Ende zu dem Resümee, dass Folfirinox zu einer deutlichen Verbesserung des Outcomes einzelner Patienten führen kann, andererseits ist nur eine geringe Anzahl der Tumorpatienten überhaupt in ausreichender körperlicher Verfassung für eine solch aggressive Chemotherapie. (48)

An anderer Stelle beschäftigte man sich explizit mit der Frage nach der Lebensqualität der Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die entweder Gem-Mono oder Folfirinox erhalten haben. Eine Linderung spezifischer Symptome, wie etwa Schmerzen, konnte in beiden Gruppen festgestellt werden. Dagegen hatte sich nur bei der Folfirinox-Gruppe eine Besserung im allgemeinen Gesundheitszustand gezeigt und es kam gegenüber der Gem-Gruppe auch deutlich protrahiert zu einem endgültigen Abfall des Allgemeinbefindens.

Diese Erkenntnisse führten zu dem Schluss, dass die erhöhte Toxizität unter Folfirinox in gewissem Umfang dadurch relativiert werden kann, dass gleichzeitig tumorspezifische Beschwerden erheblich gemildert werden können. Indes ist die externe Validität dieser Untersuchung in Frage zu stellen, da einige Patienten im Verlauf ausgeschieden waren, da sie körperlich nicht mehr zur Studienteilnahme befähigt waren.

Problematisch ist hierbei, dass es sich bei den frühzeitig ausgeschiedenen Patienten eben um diejenigen handelt, bei denen die Nebenwirkungen nicht mehr durch positive Effekte kompensiert werden konnten und sie somit zum Therapie- und Studienabbruch gezwungen waren. (67)

Wie oft in der Medizin kann man hier von den Erfahrungen bei einem Kollektiv nicht auf die Allgemeinheit schließen. Anmerken sollte man, dass bei Einigen der Nutzen der Folfirinox-Therapie durchaus die Toxizitäten aufwiegen kann. Vor einem Therapieabbruch besteht im Normalfall zunächst die Möglichkeit einer Dosisreduktion, um therapieassoziierte Toxizitäten zu verringern.

Im klinischen Alltag findet man häufig solche am Patientenwohl orientierten Dosisreduktionen, denn offenbar scheint dies nur geringen Einfluss auf die Effektivität der Therapie zu haben. (68)

Auch wenn im Rahmen dieser Arbeit nicht explizit auf die Nebenwirkungen und deren Konsequenzen eingegangen wurde, so lässt sich jedoch indirekt darauf schließen, dass für viele Patienten die Toxizitäten unter Folfirinox nicht dauerhaft zu tolerieren waren. Dies sieht man beispielsweise daran, dass nach einer Erstlinienbehandlung mit Folfirinox die Therapie am häufigsten noch auf Zweitlinienmedikamente umgestellt werden musste. Zudem kam es auch häufig zu Dosisreduktionen. Vor allem die Neurotoxizität des Platinderivates Oxaliplatin machte es bei einigen Patienten notwendig, die Dosis zu reduzieren.

#### **5.4.2.3 GEM/NAB**

Die randomisierte, multizentrische MPACT-Studie (**Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial**) verglich bei 861 Teilnehmern mit neudiagnostizierten, metastasierten Pankreaskarzinom die Wirkung des Taxan-Abkömmlings NabPaclitaxel gegenüber der bisher standardmäßigen Monotherapie mit Gemcitabine.

Die Ergebnisse zeigten eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Median von 6,7 auf 8,5 Monate. Außerdem stellte man fest, dass nach einem Jahr unter der Kombination von NabPaclitaxel mit Gemcitabine noch 35% der Patienten am Leben waren, wohingegen unter Gem-Monotherapie nur 22% das erste Jahr überlebten. Einige weitere Vergleichsgrößen dieser Studie führten allesamt zu deutlich besseren Resultaten durch die Kombinationstherapie.

Beispielsweise konnte eine Verdreifachung der Ansprechraten von 7% auf 23% verzeichnet werden. Geringe Einbußen musste man jedoch in Sachen unerwünschter Nebenwirkungen verzeichnen. So zeigten sich im Gem/Nab-Arm häufiger die Folgen einer Myelosuppression und ebenso kam es bei der Taxan-haltigen Chemotherapie vermehrt zu peripherer Neuropathie, wie es typisch ist für diese Stoffklasse. Die unerwünschten Wirkungen waren zwar durch den zusätzlichen Einsatz von Paclitaxel häufiger und stärker als bei Gemcitabine alleine, jedoch ist die Toxizität in ihrem Ausmaß nicht vergleichbar mit der des Folfirinox-Protokolls. (69)

Bei der direkten Gegenüberstellung der Gem-mono- und Gem/Nab-Patienten aus dem Kollektiv dieser Arbeit ergab sich kein signifikanter Unterschied, obwohl die medianen Überlebenszeiten zugunsten von Gemcitabine ausfielen. Mit einer Differenz von knapp einem Monat im medianen Überleben entspricht das Ergebnis nicht denen der MPACT-Studie. Problematisch ist an dieser Auswertung dennoch, dass in nur 16 Fällen eine Erstlinientherapie mit Gem/Nab durchgeführt wurde und 39 Patienten als Firstline Gemcitabine-mono erhalten haben.

Mit der direkten Gegenüberstellung von NabPaclitaxel und Folfirinox haben sich bisher nur wenige Wissenschaftler beschäftigt, da der Fokus meist zunächst nur auf den Unterschieden gegenüber dem etablierten Standardtherapeutikum Gemcitabine lag. Trotzdem ließ sich aus Studien bereits indirekt ein Vergleich zwischen Folfirinox und Gem/Nab ableiten und führte zu der Erkenntnis, dass Folfirinox zwar effektiver die Krebszellen bekämpft, jedoch gleichzeitig Nebenwirkungen häufiger und stärker sind.

Auch wenn bisher keine eindeutigen Empfehlungen vorliegen, welches Therapieprotokoll für welche Patientengruppe Vorteile bietet, so kam man zu dem Schluss, dass die Kombinationsregime für jene Subgruppen geeignet sind, die einen ECOG von 0-1 aufweisen sowie einen Bilirubinspiegel, der das 1,5-fache des oberen Normalwertes nicht übersteigt. (8)

In einer retrospektiven japanischen Studienarbeit, die 2017 veröffentlicht wurde, verglich man direkt Folfirinox mit Gem/Nab bei Patienten mit nicht-resektablen Pankreaskarzinomen. Das Kollektiv bestand allerdings aus nur 38 Patienten, die zwischen 2013 und 2015 eines der Regime als Erstlinientherapie erhalten haben. Beträchtliche Unterschiede fanden sich im Therapieansprechen, denn die Rate lag im Folfirinox-Arm bei nur 6,3% gegenüber 40,9% Ansprechrate unter Gem/Nab. Auch die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit war beim Gem/Nab-Arm fast doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe (6,5 Monate anstatt 3,7 Monate). Gleichzeitig waren die Toxizitäten bei Folfirinox häufiger und stärker ausgeprägt. Betrachtet man diese Studienergebnisse isoliert, so könnte man zu dem Schluss kommen, dass Gem/Nab gegenüber Folfirinox überlegen ist.

Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl und dem relativ kurzen Betrachtungszeitraum wäre jedoch die Durchführung weiterer groß angelegter Studien auf diesem Gebiet notwendig, um eindeutige Aussagen treffen zu können. (70)

Die Resultate aus der direkten Gegenüberstellung der 32 Folfirinox-Patienten und der 16 Gem/Nab-Patienten dieser Arbeit ergaben keine signifikanten Unterschiede. Störfaktor ist auch hier die geringe Patientenanzahl, die eine Gem/Nab-Erstlinientherapie erhalten haben.

Eine Problematik in der Behandlung von Adenokarzinomen des Pankreas sind die oft niedrigen Ansprechraten. Ein Faktor, der zur Chemoresistenz beiträgt, ist die häufig starke Aktivierung des umgebenden Stromas durch das Tumorstromawachstum. Medikamente erreichen die Zielzellen unter Umständen nicht, da sie bereits auf dem Weg dorthin metabolisiert werden oder das dicht gepackte Gewebe nicht durchdringen können.

Die Entschlüsselung dieses Resistenzmechanismus führte dazu, dass man versuchte, in Studien gezielt medikamentös auf das Stroma einzuwirken, um so in Zukunft die Effektivität der Zytostatika zu steigern. Ein wichtiger Faktor scheint hier die Hyaluronsäure zu sein, welche einen sehr großen Teil der Extrazellulärmatrix des tumorumgebenden Gewebes ausmacht.

Dies untersuchte beispielsweise eine Studiengruppe aus den USA. Sie rekrutierten 135 Patienten, die entweder NabPaclitaxel alleine oder in Kombination mit PEGPH20 erhalten haben. Bei PEGPH20 handelt es sich um eine pegylierte rekombinante Hyaluronidase, die einen Teil der Hyaluronsäure abbauen und dadurch das Stroma auflockern soll, um so den Zugang für andere Medikamente zu erleichtern. Man konnte in diesem Rahmen beobachten, dass Patienten mit hohen Hyaluronsäureanteilen im Stroma auch höhere Ansprechraten zeigten (52% anstatt 24%). Auch das progressionsfreie Überleben war mit 9,2 gegenüber 4,3 Monaten länger bei Patienten mit hohen Anteilen an Hyaluronsäure im tumorumgebenden Stroma. (71)

Nachteil einer Kombinationstherapie mit PEGPH20 war das häufigere Auftreten von venösen Thromben, Fatigue, Übelkeit, Anämie und Ödemen. Bei zwölf von 23 Patienten musste aufgrund von Thrombosen vorzeitig abgebrochen werden.

Allerdings gibt es Wege, um das Problem mit den häufigen venösen Thromben zu limitieren. Erfolgreich zeigte sich eine frühzeitige, adäquate Enoxaparinprophylaxe. In einer Interimsanalyse zu dieser Studie wurde eine Steigerung des Gesamtüberlebens von neun auf zwölf Monate publiziert, was diesen Therapieansatz weiter interessant und sinnvoll erscheinen lässt. Bereits bei der Einführung von NabPaclitaxel als Kombinationspräparat mit Gemcitabine sah man ansatzweise ähnliche Wirkmechanismen. Durch eine von NabPaclitaxel getriggerte Stromadepletion, konnte man eine gesteigerte Gem-Wirkung erreichen. (71)

#### **5.4.2.4 Gem/Erlo**

Im Vergleich von Gem/Erlo zur Gem-Monotherapie zeigte sich in Studien ein Anstieg der medianen Überlebenszeit von rund zwei Wochen, was gegenüber anderen Therapieregimen eher eine geringe Steigerung darstellt. So beobachtete man in einer Studie, dass die Einjahresüberlebensrate durch die zusätzliche Gabe des Tyrosinkinaseinhibitors mit 24% etwa 5% höher war als bei Gem-Mono. In zusätzlich durchgeführten Subgruppenanalysen konnte eine Verbesserung des medianen Überlebens nur bei metastasierten Karzinomen gesehen werden, nicht jedoch bei Tumoren, die aufgrund ihres lokalen Fortschreitens inoperabel waren.

Die eher schwachen Vorteile durch Erlotinib sind wohl ursächlich dafür, dass bisher nur wenige Patienten damit therapiert werden. Positiv zu bewerten ist allerdings, dass im Gegensatz zu anderen zugelassenen Chemotherapieprotokollen die therapieassoziierten Beschwerden gegenüber Gem-Mono nicht signifikant erhöht waren, abgesehen von etwas häufigeren Durchfällen und dem Hautrash, welcher jedoch offenbar für den Therapieverlauf entscheidend ist. Dieser Hautrash zeigt sich mit papulopustulösen, akneiformen Effloreszenzen, zusammen mit Paronychien, also Entzündungen der Nagelfalz.

Laut verschiedenen Autoren weisen rund 50 bis 70% nach der Einnahme von Gem/Erlo einen Rash auf, der allerdings im Ausprägungsgrad deutlich variieren kann. Zum Teil wird vermutet, dass die Stärke des Rash eine Korrelation zum Therapieansprechen aufweist.

In der nach dieser Hauterscheinung benannten Rash-Studie wurde untersucht, ob sich ein Fortsetzen der Gem/Erlotinib-Behandlung auch bei Ausbleiben des Exanthems innerhalb von acht Wochen empfiehlt. Resümee dieser Beobachtungen war, dass von einer Fortführung nur diejenigen Patienten profitieren, bei denen sich innerhalb der ersten zwei Therapiemonate ein Hautrash zeigt und folglich sollte bei Ausbleiben zeitnah auf ein anderes Therapieregime gewechselt werden. (4)

Den publizierten Daten in gewissen Umfang entsprechend zeigten sich beim Vergleich von Gem/Erlo mit Folfirinnox bzw. Gem-mono auch keine signifikanten Unterschiede. Bei beiden Auswertungen ergaben sich in der Gem/-Erlo-Gruppe niedrigere mediane Überlebenszeiten als in der Vergleichsgruppe. Aufgrund der bisherigen Studien hätte man zunächst mit einer Verbesserung der Überlebenszeit gegenüber Gem-Mono gerechnet, allerdings ist aufgrund der limitierten Anzahl von nur zehn Patienten die externe Validität eher gering.

#### **5.4.2.5 Zweitlinientherapie**

Unter den 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie wurden 23 bei Progress unter der Erstlinientherapie mit Zweitlinienmedikamenten behandelt. Dies entspricht einem Anteil von 23%, dagegen wurde in einer retrospektiven Studie der CONKO-Gruppe ein fast doppelt so hoher Prozentsatz ermittelt.

Damals sprach man von einem Anteil von über 50%, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Der Großteil war zuvor primär kurativ operiert worden, befand sich in einem guten AZ und hatte mehr als vier Monate eine Firstlinientherapie erhalten. (72)

Als mögliche Prognosefaktoren für das Therapieansprechen in der Zweitlinienbehandlung erwiesen sich der CA-19-9-Spiegel und der ECOG Performance Status sowie die Dauer der Erstlinientherapie. Aus diesen drei Faktoren errechnete man dann einen Prognosescore, auf dessen Grundlage man das Gesamtkollektiv in drei Gruppen aufteilte und schließlich das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der jeweiligen Secondlinientherapie verglich. Die Subgruppen waren hinsichtlich ihrer Prognose definiert als „good“, „intermediate“ und „poor“.

Die medianen Überlebensraten divergierten von 3,8 Monaten bei der „poor“-Gruppe, 7,1 Monaten bei „intermediate“ und 9,3 Monaten bei den Patienten, welchen man vorab eine gute Therapieresponse zugesprochen hatte. Dies zeigte, dass der hier angewandte Prognosescore durchaus sinnvoll sein kann und eventuell dabei helfen könnte, zu erkennen, welcher Patient von einer Zweitlinientherapie profitieren kann. (72)

Ein weiteres neues Medikament, welches zusammen mit 5-FU/FA in der Zweitlinienbehandlung bereits eine Verlängerung der Überlebenszeit um einige Monate gezeigt hat, könnte womöglich in Zukunft auch zur palliativen Firstlinientherapie eingesetzt werden.

Es handelt sich hierbei um eine modifizierte Variante des Topoisomerase-I-Inhibitors Irinotecan, welcher unter anderem auch Bestandteil des Folfirinox-Schemas ist. Durch Einbringen des Wirkstoffes in eine nanoliposomale Kapsel entsteht das sogenannte nal-IRI. Dieses wird durch die Verkapselung erst verzögert in der Leber zu seinem aktiven Metaboliten SN-38 umgebaut und liegt dadurch in höheren Konzentrationen am Wirkort vor.

In der multizentrischen NAPOLI-1-Studie wurde bei 417 Patienten nach Versagen einer FL die Wirkung von nal-IRI in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure einer Monotherapie 5-FU/FA gegenübergestellt. Diese Studie ergab signifikant höhere Überlebensraten bei der Versuchsgruppe, welche die Kombinationstherapie erhalten hat. Beispielsweise konnte ein medianes Gesamtüberleben von 6,1 Monaten erreicht werden, dagegen waren es bei der alleinigen Gabe von 5-FU/FA 4,2 Monate. Verdoppelt von etwa 1,5 auf 3,1 Monate hat sich das progressionsfreie Überleben. (73)

Zugelassen ist nal-IRI zur Zweitlinientherapie derzeit nur in Kombination, da es sich in der Monotherapie zwar auch als wirkungsvoll erwies, jedoch gegenüber 5-FU/FA alleine keinen signifikanten Vorteil zeigte und im Vergleich zu mehr unerwünschten Arzneimittelwirkungen geführt hat. (74)

Häufiger muss man durch den Einsatz von nal-IRI etwa mit gastrointestinalen Problemen, Neutropenie, Fatigue und Alopezie rechnen. Die Nebenwirkungen scheinen aber eher schwach und nur selten therapielimitierend zu sein.

Es scheint möglich, dass sich nal-IRI in Zukunft in der Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinom etabliert und auch zu Veränderungen in der Erstlinientherapie führt.

Der Wirkstoff wird bereits zur Behandlung anderer Krebserkrankungen, wie etwa dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, erprobt. Zur Anwendung kommen könnte nal-IRI bei jenen Krebspatienten, bei denen sich in der Erstlinientherapie eine Resistenz der Tumorzellen gegenüber anderen Medikamenten gezeigt hat. (75)

## 6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde mit den Karzinomen der Bauchspeicheldrüse eine sehr häufige Tumorentität und deren Behandlung näher betrachtet. Während man bei der Therapie anderer Tumore in den vergangenen Jahren große Erfolge verzeichnen konnte, so sind die derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und die damit verbundene schlechte Prognose für Patienten mit Pankreaskarzinom nach wie vor unbefriedigend.

Die Ergebnisse dieser retrospektiv durchgeführten Analyse anhand der Therapieverläufe von 201 Patienten am Pankreaskarzinomzentrum in Schweinfurt decken sich weitestgehend mit den publizierten Studiendaten.

Bei den mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven errechneten Werten handelt es sich vorwiegend um Überlebens- bzw. Rezidivfreiheitsraten. Hier zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 8,64 Monaten bei einer Fünfjahresüberlebensrate von 1% unter den palliativen sowie 6% unter den kurativ behandelten Patienten.

Nur ein ausgelesenes Patientenkollektiv weist bei Erstdiagnose die Voraussetzungen auf, um in kurativer Intention operiert zu werden. Mit 39,8% lag der Anteil an Patienten mit Tumorresektion leicht über den Erwartungen. Allerdings kommt es bei einem Großteil dieser Patienten sehr früh zu Rezidiven, sodass eine adjuvante Therapie oftmals bereits den Beginn einer Chemotherapie in palliativer Intention darstellt. Unter den 201 Patienten lagen bei 48,76 % primär Metastasen vor. Nur 10% der in kurativer Intention operierten Patienten waren nach zwei Jahren noch rezidivfrei.

In der primär palliativen Behandlung konnten die Überlebensraten in den vergangenen Jahren durch Kombinationsregime wie FOLFIRINOX gering gesteigert werden, jedoch kommen aufgrund häufigerer und stärkerer Nebenwirkungen nur Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand für diese Therapieschemata in Frage. Auch die Gabe von Capecitabine plus Gemcitabine, dem neuen Standard in der adjuvanten Behandlung, setzt eine ausreichende körperliche Verfassung voraus. Nach wie vor sind zudem die niedrigen Ansprechraten auf die etablierten Chemotherapeutika ein großes Problem.

Hinsichtlich operativer Techniken wurden bereits nahezu alle Möglichkeiten ausgeschöpft, sodass auf diesem Gebiet aktuell kaum noch Potenzial für Verbesserungen vorhanden zu sein scheint. Anders zeigt sich die Situation jedoch bezüglich perioperativer und palliativer Strategien. Sowohl innovative neoadjuvante und adjuvante Therapieansätze, Immun- und Antikörpertherapien, als auch Add-ons, welche bisherige Chemotherapien effektiver machen, scheinen die Möglichkeit zu bieten, um Pankreaskarzinome in Zukunft erfolgreicher behandeln zu können. Letztlich ist auf diesem Gebiet noch weitere Forschungsarbeit nötig und gleichzeitig kann man gespannt auf die Ergebnisse bereits laufender Studien blicken.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. published on edoc: 2016-11-29T13:38:00Z access: 2017-05-01T15:51:06Z: Robert Koch-Institut; 2016.
2. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *The Lancet*.388(10039):73-85.
3. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Leder G, Schwarz M, Poch B. Bauchspeicheldrüsenkrebs - Heilungschancen minimal. *Dtsch. Arztebl. International*. 2008;105(14):255-62.
4. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, et al. [S3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013;51(12):1395-440.
5. Ellenrieder V, Universitätsmedizin Göttingen. Wie hat sich die Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms entwickelt? Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Stuttgart 2017.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(1):7-30.
7. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncologica*.2016;55(9-10):1158-60.

8. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5(suppl\_5): v56-68.
9. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, et al. *Anatomie. Duale Reihe.* 2010;2:670-3.
10. Lanz S, Bernhart C. Bauchspeicheldrüsenkrebs/Pankreaskarzinom. Informationsbroschüre der Krebsliga für Betroffene und Angehörige: Krebsliga Schweiz; 2012.
11. Eehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Oncologist.* 2009;14(5):456-67.
12. Wisnoski NC, Townsend CM, Jr., Nealon WH, Freeman JL, Riall TS. 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 2008;144(2):141-8.
13. Rishi A, Goggins M, Wood LD, Hruban RH. Pathological and Molecular Evaluation of Pancreatic Neoplasms. *Seminars in oncology.* 2015;42(1):28-39.
14. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science.* 2009;324(5933):1457-61.
15. Kleger A, Seufferlein T. Pharmakotherapie beim Pankreaskarzinom - Ein aktueller Über- und Ausblick. *Arzneimitteltherapie* 32. Jahrgang Heft 10. 2014;32:274-82.

16. Marius Distler TW, Jürgen Weitz. Update – Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms. Krebs im Focus. 2016.
17. J. T. Siveke AJ, C. W. Michalski. Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2013:24-30.
18. Patra KC, Bardeesy N, Mizukami Y. Diversity of Precursor Lesions For Pancreatic Cancer: The Genetics and Biology of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. Clin. Transl. Gastroenterol. 2017;8(4):e86.
19. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. Int J Clin Exp Pathol 2008; 1(4):[306-16 pp.].
20. Dudeja V, Allen PJ. Premalignant cystic neoplasms of the pancreas. Semin Oncol. 2015;42(1):70-85.
21. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP). 2012;12(3):183-97.
22. Hidalgo M. Pancreatic cancer. N Engl J Med. 2010;362(17):1605-17.
23. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. Lancet. 2011;378(9791):607-20.
24. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. Br J Cancer. 2012;106(3):603-7.

25. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):186-98.
26. Schulte A, Pandeya N, Tran B, Fawcett J, Fritschi L, Risch HA, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer risk: More to the story than just pack-years. *European Journal of Cancer*. 2014;50(5):997-1003.
27. Maithel SK, Maloney S, Winston C, Gonen M, D'Angelica MI, Dematteo RP, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3512-20.
28. Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1301-8.
29. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP*. 2013;14(5):484-97.
30. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Dominguez-Munoz JE. When to puncture, when not to puncture: Pancreatic masses. *Endosc Ultrasound*. 2014;3(2):91-7.
31. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1386-91.
32. Wittekind PDmC. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Wiley-VCH, Weinheim 2017.

33. Siegert S. Achte Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren - was gibt es Neues? Trillium Krebsmedizin. 2017; Heft 1.
34. Oettle H, Bauernhofer T, Borner M, Faber G, Fietkau R, Heinemann V, et al. Leitlinie Pankreaskarzinom. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018.
35. Ellenrieder V, König A, Seufferlein T. Current Standard and Future Perspectives in First- and Second-Line Treatment of Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Digestion*. 2016;94(1):44-9.
36. 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.
37. Osipov A, Rutgers JK, Dhall D, Naziri J, Chopra S, Li Q, et al. Redefining the positive margin in pancreatic cancer: Impact of distance on survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15\_suppl):4122-.
38. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;156(3):591-600.
39. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, Toscano F, Pacilio CA, Bogoni S, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):770-81.

40. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010;362(2):129-37.
41. Glant JA, Waters JA, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Pitt HA, et al. Does the interval from imaging to operation affect the rate of unanticipated metastasis encountered during operation for pancreatic adenocarcinoma? *Surgery*. 2011;150(4):607-16.
42. Silvestris N, Brunetti O, Vasile E, Cellini F, Cataldo I, Pusceddu V, et al. Multimodal treatment of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 111:152-65.
43. Roberts K, Prasad P, Steele Y, Marcon F, Faulkner T, Cilliers H, et al. A reduced time to surgery within a 'fast track' pathway for periampullary malignancy is associated with an increased rate of pancreatoduodenectomy; *HPB (Oxford)*. 2017 Aug;19(8):713-720. doi: 10.1016/j.hpb.2017.04.011. Epub 2017 May 26 2017.
44. Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, Valle JW, Cunningham D, Wadsley J, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34 (18\_suppl)
45. Oken Mm Fau - Creech RH, Creech Rh Fau - Tormey DC, Tormey Dc Fau - Horton J, Horton J Fau - Davis TE, Davis Te Fau - McFadden ET, McFadden Et Fau - Carbone PP, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. (0277-3732 (Print)).

46. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. MacLeod CM, editor. New York: Columbia Univ. Press; 1949.
47. Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Annals of Oncology*. 2006;17(suppl\_5):v7-v12.
48. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(19):1817-25.
49. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2014;25(18):2677-81.
50. Rocha-Lima CM, Raez LE. Erlotinib (Tarceva) for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer and Pancreatic Cancer. *Pharmacy and Therapeutics*. 2009;34(10):554-64.
51. Caparello C, Vasile E, Garajova I, Ali A, Giovannetti E. Oxaliplatin in pre-treated patients: maybe not the match point? *Translational Cancer Research*; Vol 6, Supplement 1 (February 2017): *Translational Cancer Research*. 2017.
52. 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. *European Journal of Cancer*.47(11):1676-81.

53. Saka B, Balci S, Basturk O, Bagci P, Postlewait LM, Maithel S, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma is Spread to the Peripancreatic Soft Tissue in the Majority of Resected Cases, Rendering the AJCC T-Stage Protocol (7th Edition) Inapplicable and Insignificant: A Size-Based Staging System (pT1:  $\leq 2$ , pT2:  $>2-\leq 4$ , pT3:  $>4$  cm) is More Valid and Clinically Relevant. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):2010-8.
54. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2897-902.
55. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Prognostic impact of carbohydrate antigen 19-9 level at diagnosis in resected stage I-III pancreatic adenocarcinoma: a U.S. population study. (2078-6891 (Print)).
56. Heestand GM, Murphy JD, Lowy AM. Approach to Patients With Pancreatic Cancer Without Detectable Metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(16):1770-8.
57. Heinemann V, Oettle H. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Mitgliederrundschreiben und Jahresbericht November 2016.
58. Kunzmann V, Martens UM, Alguet H, Siveke JT, Goekkurt E, Pelzer U, et al. Secondary resectability in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- versus FOLFIRINOX-based induction chemotherapy: Interim results of a randomized phase II AIO trial (NEOLAP). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(4\_suppl):348-.

59. 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.
60. Marechal R, Bachet JB, Mackey JR, Dalban C, Demetter P, Graham K, et al. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2012;143(3):664-74 e1-6.
61. Voutsadakis IA. Molecular predictors of gemcitabine response in pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2011;3(11):153-64.
62. Sierzega M, Pach R, Kulig P, Legutko J, Kulig J. Prognostic Implications of Expression Profiling for Gemcitabine-Related Genes (hENT1, dCK, RRM1, RRM2) in Patients with Resectable Pancreatic Adenocarcinoma Receiving Adjuvant Chemotherapy. *Pancreas*. 2017;46(5):684-9.
63. 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.
64. Zaytouni T, Tsai P-Y, Hitchcock DS, DuBois CD, Freinkman E, Lin L, et al. Critical role for arginase 2 in obesity-associated pancreatic cancer. *Nature Communications*. 2017;8(1):242.
65. Ciliberto D, Botta C, Correale P, Rossi M, Caraglia M, Tassone P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised trials. *European Journal of Cancer*. 49(3):593-603.

66. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, et al. Potenzial role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017;357(6356):1156.
67. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C Fau - Desseigne F, Desseigne F Fau - Ychou M, Ychou M Fau - Bouche O, Bouche O Fau - Guimbaud R, Guimbaud R Fau - Becouarn Y, 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. (1527-7755 (Electronic)).
68. Rombouts SJ, Mungroop TH, Heilmann MN, van Laarhoven HW, Busch OR, Molenaar IQ, et al. FOLFIRINOX in Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer: A Single Centre Cohort Study. (1837-9664 (Print)).
69. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(18):1691-703.
70. Muranaka T, Kuwatani M, Komatsu Y, Sawada K, Nakatsumi H, Kawamoto Y, et al. Comparison of efficacy and toxicity of FOLFIRINOX and gemcitabine with nab-paclitaxel in unresectable pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017;8(3):566-71.
71. Hingorani SR, Harris WP, Hendifar AE, Bullock AJ, Wu XW, Huang Y, et al. High response rate and PFS with PEGPH20 added to nab-paclitaxel/gemcitabine in stage IV previously untreated pancreatic cancer patients with high-HA tumors: Interim results of a randomized phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15\_suppl):4006-.

72. Sinn M, Dalken L Fau - Striefler JK, Striefler Jk Fau - Bischoff S, Bischoff S Fau - Schweitzer N, Schweitzer N Fau - Pelzer U, Pelzer U Fau - Dorken B, et al. Second-Line Treatment in Pancreatic Cancer Patients: Who Profits? - Results From the CONKO Study Group. (1536-4828).
73. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 387 (10018):545-57.
74. Kipps E, Young K, Starling N. Liposomal irinotecan in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer: efficacy, safety and place in therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2017;9(3):159-70.
75. Arand M. Nanoliposomales pegyliertes Irinotecan: Neue Option beim Pankreaskrebs. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(4):A-171.

## **Abbildungsverzeichnis**

### **Abbildung 1:**

Übersicht Therapieverläufe des Gesamtkollektives. Zahlen zeigen jeweils die Patientenzahl, welche die Therapie erhalten haben.  
(Erstlinie = Rot, Zweitlinie = Orange, Drittlinie = Hellblau)

### **Abbildung 2:**

Übersicht Therapieverläufe der operierten Patienten. Zahlen zeigen jeweils die Patientenzahl, welche die Therapie erhalten haben.  
(Erstlinie = Rot, Zweitlinie = Orange, Drittlinie = Hellblau)

### **Abbildung 3:**

Übersicht Therapieverläufe der primär palliativen Patienten. Zahlen zeigen jeweils die Patientenzahl, welche die Therapie erhalten haben.  
(Erstlinie = Rot, Zweitlinie = Orange, Drittlinie = Hellblau)

### **Abbildung 4:**

Altersverteilung bei Erstdiagnose. Die Säulen stellen den Prozentsatz, bezogen auf alle 201 Patienten, dar. Mittelwert = 70,42 Jahre.  
Median = 73,45 Jahre.

### **Abbildung 5:**

UICC-Stadium bei Erstdiagnose. Die Säulen stellen den Prozentsatz, bezogen auf alle 201 Patienten, dar.

### **Abbildung 6:**

Nodalstatus bei Erstdiagnose. Die Säulen stellen den Prozentsatz, bezogen auf alle 201 Patienten, dar.

### **Abbildung 7:**

Serum-Spiegel CA-19-9 bei Erstdiagnose. Die Säulen stellen den Prozentsatz, bezogen auf alle 201 Patienten, dar.

### **Abbildung 8:**

Primär metastasierte Tumore. Die Kreissegmente stellen den Prozentsatz, bezogen auf alle 201 Patienten, dar

### **Abbildung 9:**

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten.

Abbildung 10:  
Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach Geschlecht.

Abbildung 11:  
Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach UICC-Stadium bei Erstdiagnose.

Abbildung 12:  
Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach Nodalstatus bei Erstdiagnose.

Abbildung 13:  
Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 183 Patienten, bei denen der CA-19-Spiegel bei Erstdiagnose erfasst wurde. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten differenziert nach CA-19-9-Spiegel bei Erstdiagnose.

Abbildung 14:  
Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 121 primär palliativen Patienten. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, noch lebenden Patienten, differenziert nach Tumorausdehnung bei Erstdiagnose.

Abbildung 15:  
Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert nach primären Behandlungsziel.

Abbildung 16:  
Überlebensrate nach Operation bei den 80 Patienten mit primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.

Abbildung 17:  
Überlebensrate nach Operation bei den 42 Patienten mit mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.

Abbildung 18:

Überlebensrate nach Rezidivfeststellung bei den 42 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie oder eine BSC gewählt wurde.

Abbildung 19:

Überlebensrate nach Rezidivfeststellung bei den 20 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion und anschließend palliativer Chemotherapie. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.

Abbildung 20:

Überlebensrate nach Operation bei den 20 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion und anschließend palliativer Chemotherapie. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.

Abbildung 21:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bei den 121 primär palliativen Patienten. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie oder eine BSC gewählt wurde.

Abbildung 22:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bei den 77 Patienten mit primär palliativer Chemo. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.

Abbildung 23:

Übersicht Therapieverläufe aller palliativen Patienten. Zahlen zeigen jeweils die Patientenzahl, welche die Therapie erhalten haben.  
(Erstlinie = Rot, Zweitlinie = Orange, Drittlinie = Hellblau)

Abbildung 24:

Verteilung von Erst-, Zweit- und Drittlinientherapien bei allen 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie.  
(Erstlinie = Rot, Zweitlinie = Orange, Drittlinie = Hellblau)

Abbildung 25:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 163 palliativen Patienten. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie oder eine BSC gewählt wurde.

Abbildung 26:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 97 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches Chemotherapieregime gewählt wurde.

Abbildung 27:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 103 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder BSC. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder eine BSC gewählt wurde.

Abbildung 28:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder eine andere Chemotherapie gewählt wurde.

Abbildung 29:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 71 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Folfirinox. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Folfirinox gewählt wurde.

Abbildung 30:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei 49 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Gem/Erlo. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Gem/Erlo gewählt wurde.

Abbildung 31:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei 55 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Gem/Nab. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Gem/Nab gewählt wurde.

Abbildung 32:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei 96 palliativen Patienten mit Folfirinox oder BSC. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder eine BSC gewählt wurde.

Abbildung 33:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder ein anderes Chemotherapieregime gewählt wurde.

Abbildung 34:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 42 Patienten mit Folfirinox oder Gem/Erlo. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder Gem/Erlo gewählt wurde.

Abbildung 35:

Überlebensrate nach Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 4 Patienten mit Folfirinox oder Gem/Nab. Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder Gem/Nab gewählt wurde.

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:

Definition von ECOG-Performance-Status und Karnofsky Index

Tabelle 2:

Lokalisation von Metastasen, die primär vorlagen oder im Verlauf aufgetreten sind.

Tabelle 3:

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten.

Tabelle 4:

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach Geschlecht.  $p = 0,977$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 5:

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach UICC-Stadium bei Erstdiagnose.

Tabelle 6:

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach Nodalstatus bei Erstdiagnose.

Tabelle 7:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 183 Patienten, bei denen ein CA-19-9-Spiegel bei Erstdiagnose ermittelt werden konnte. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach CA-19-9-Spiegel bei Erstdiagnose.

Tabelle 8:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 121 primär palliativen Patienten. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach der Tumorausdehnung bei Erstdiagnose.

Tabelle 9:

Überlebensrate ab Erstdiagnose beim Gesamtkollektiv. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert nach primärem Behandlungsziel. P-Wert =  $<0,001$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 10:

Überlebensrate nach Operation bei den 80 Patienten mit primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.  $p = <0,001$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 11:

Rezidivfreiheitsrate nach Operation bei den 42 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch rezidivfreien Patienten, differenziert danach, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.  $p = 0,139$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 12:

Überlebensrate nach Rezidivfeststellung bei den 42 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie durchgeführt wurde.  $p = <0,001$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 13:

Überlebensrate nach Rezidivfeststellung bei den 20 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion und anschließend palliativer Chemotherapie. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.

Tabelle 14:

Überlebensrate nach Operation bei den 20 Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion und anschließender palliativer Chemotherapie. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.

Tabelle 15:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 121 primär palliativen Patienten. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie oder eine BSC gewählt wurde.  $p$ -Wert =  $<0,001$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 16:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bei den 77 Patienten mit primär palliativer Chemo. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches palliative Chemotherapieregime gewählt wurde.

Tabelle 17:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 163 palliativen Patienten. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob eine palliative Chemotherapie oder eine BSC gewählt wurde. p-Wert =  $<0,001$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 18:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 97 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, welches Chemotherapieregime gewählt wurde.

Tabelle 19:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 103 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder BSC. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder eine BSC gewählt wurde. p-Wert =  $<0,001$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 20:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder eine andere Chemotherapie gewählt wurde. p-Wert =  $0,567$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 21:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 71 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Folfirinox. Hierunter sind sowohl primär palliative, also auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Folfirinox gewählt wurde. p-Wert =  $0,292$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 22:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 49 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Gem/Erlo. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Gem/Erlo gewählt wurde. p-Wert =  $0,769$  im Log-Rank-Test.

Tabelle 23:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 55 palliativen Patienten mit Gemcitabine oder Gem/Nab. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Gemcitabine oder Gem/Nab gewählt wurde. p-Wert = 0,73 im Log-Rank-Test.

Tabelle 24:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 96 palliativen Patienten mit Folfirinox oder BSC. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder eine BSC gewählt wurde. p-Wert = <0,001 im Log-Rank-Test.

Tabelle 25:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 99 Patienten mit palliativer Chemotherapie. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder ein anderes Chemotherapieregime gewählt wurde. p-Wert = 0,278 im Log-Rank-Test.

Tabelle 26:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 42 Patienten mit Folfirinox oder Gem/Erlo. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder Gem/Erlo gewählt wurde. p-Wert = 0,43 im Log-Rank-Test.

Tabelle 27:

Überlebensrate ab Erstdiagnose bzw. Rezidivfeststellung bei den 48 Patienten mit Folfirinox oder Gem/Nab. Hierunter sind sowohl primär palliative, als auch Patienten mit Rezidiv nach primär kurativer Tumorresektion. Prozentsatz und Anzahl der zu den jeweiligen Zeiten noch lebenden Patienten, differenziert danach, ob Folfirinox oder Gem/Nab gewählt wurde. p-Wert = 0,426 im Log-Rank-Test.

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stephan Kanzler für die Überlassung des Themas bedanken. Die geduldvolle und kompetente Begleitung von den ersten Schritten bis hin zu den letzten Korrekturen sorgte während der gesamten Zeit für eine angenehme Arbeitsatmosphäre.

Außerdem geht mein Dank an Herrn Dr. med. Hans Reinel für die ruhige Einführung in die Thematik und die Hilfe bei fachlichen Fragen.

Für die stets freundliche Unterstützung bei der Datensuche möchte ich dem Team der Onkologie und den Mitarbeitern des Archivs danken.

Ein großer Dank gilt auch meiner Familie und meinem Freund Michael, die mich während meines gesamten Studiums und der Zeit an dieser Arbeit stets liebevoll unterstützt und motiviert haben.

# Lebenslauf

Name	Samira Seufert
Geburtsdatum	19.07.1991
Geburtsort	Schweinfurt
Staatsangehörigkeit	deutsch

## Studium

---

Nov 2017 – Okt 2018	<b>Praktisches Jahr</b> 1. Tertial: Innere Medizin 2. Tertial: Chirurgie 3. Tertial: Urologie Dezember 2018: dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: sehr gut Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
Sept 2016 – Mai 2020	<b>Promotion zum Pankreaskarzinom</b> Onkologie, Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
Okt 2014 – Okt 2018	<b>Humanmedizin</b> Herbst 2017: zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: befriedigend Universität Würzburg
Okt 2011 – Sept 2013	<b>Humanmedizin</b> Frühjahr 2013: erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: gut Universität Ulm

## Famulaturen und Praktika

---

März 2017	<b>Famulatur Onkologie, Anästhesie, Endokrinologie</b> MVZ Leopoldina Schweinfurt
Sept 2016	<b>Famulatur Innere Medizin</b> Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
März 2016	<b>Famulatur Gynäkologie</b> St. Josef Krankenhaus Schweinfurt
Feb 2015	<b>Famulatur Allgemeinmedizin</b> Hausarztzentrum in Grafenrheinfeld
Juli – Sept 2011	<b>Krankenpflegedienst</b> St. Josef Krankenhaus Schweinfurt

## Schulbildung

---

Sept 2003 – Mai 2011	<b>Allgemeine Hochschulreife</b> Leistungskurse: Biologie, Mathematik Note: 1,4
Sept 1998 – Juli 2003	Dr. Pfeiffer Grundschule Oberndorf

Schweinfurt, 01.08.2018