

Aus dem Lehrstuhl für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Palliative Therapie des nicht resektablen Pankreaskarzinoms –  
Eine Bestandsaufnahme im Regierungsbezirk Oberpfalz*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Rebekka Schacht



Aus dem Lehrstuhl für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Palliative Therapie des nicht resektablen Pankreaskarzinoms –  
Eine Bestandsaufnahme im Regierungsbezirk Oberpfalz*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Rebekka Schacht

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>7</b>
1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren .....	7
1.2 Klinische Symptome, Diagnostik und Staging .....	8
1.3 Kurative Therapie des Pankreaskarzinoms .....	11
1.4 Palliative Therapieoptionen des Pankreaskarzinoms .....	14
1.5 Fragestellung und Zielsetzung .....	17
<b>2 Patienten und Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1 Studienpopulation .....	18
2.2 Datengrundlage.....	18
2.3 Dokumentation.....	18
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.5 Statistische Auswertung .....	20
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>21</b>
3.1 Studienkollektiv: Ein-und Ausschlusskriterien .....	21
3.2 Neuerkrankungen im palliativen Stadium pro Jahr im Gesamtkollektiv .....	22
3.3 Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen.....	23
3.4 Diagnostik .....	26
3.5 Klinische und histopathologische Befunde.....	28
3.6 Palliative Therapie .....	31
3.6.1 Stents.....	31
3.6.2 Operative Interventionen .....	32
3.6.3 Radiotherapie.....	34
3.6.4 Chemotherapie .....	35
3.7 Zusammenhang zwischen Patientenmerkmalen bzw. histologischen Befunden und primärer Chemotherapie .....	38
3.8 Vergleich der Gesamtüberlebensraten.....	40
3.8.1 Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv.....	40
3.8.2 Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv nach primärer Chemotherapie.....	41

3.8.3	Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv nach primärer Chemotherapie ohne Frühverstorbene.....	43
3.8.4	Schätzer der Hazard Ratio für das Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie in verschiedenen Subgruppen.....	46
3.8.5	Gesamtüberleben in Abhängigkeit häufiger primärer Chemotherapieprotokolle ohne Frühverstorbene.....	48
3.8.6	Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie mit FOLFIRINOX und Fluorouracilkombinationen ohne Frühverstorbene.....	51
3.8.7	Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie mit Gemcitabinkombinationen ohne Frühverstorbene.....	55
3.8.8	Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie mit FOLFIRINOX ohne Frühverstorbene nach 2010.....	57
3.8.9	Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie mit Gemcitabinkombinationen nach 2010.....	58
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>60</b>
4.1	Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben mit relevanten Studien.....	60
4.2	Vorteile und Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	65
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	66
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>67</b>
	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>71</b>
	<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b> .....	<b>84</b>
	<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b> .....	<b>86</b>
	<b><i>Selbstständigkeitserklärung</i></b> .....	<b>89</b>
	<b><i>Lebenslauf</i></b> .....	<b>90</b>
	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>92</b>

## **Gender Erklärung**

Die in dieser Dissertation verwendeten maskulinen Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf weibliche und männliche Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
bzw	<i>beziehungsweise</i>
ca	<i>circa</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ERCP	<i>Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IAP	<i>International Association of Pancreatology</i>
k.A.	<i>Keine Angabe</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
M	<i>Fernmetastasen</i>
MRCP	<i>Magnetresonanzcholangiopankreatikographie</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
n	<i>Patientenzahl</i>
N	<i>Lymphknoten</i>
p	<i>statistische Signifikanz</i>
PTCD	<i>Perkutane transhepatische Cholangiodrainage</i>
RKI	<i>Robert-Koch-Institut</i>
T	<i>Tumorgröße</i>
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
V	<i>Vena</i>

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Laut dem Robert-Koch-Institut erkrankten im Jahr 2018 ca. 19.000 Patienten in Deutschland an einer bösartigen Neubildung der Bauchspeicheldrüse. Die Anzahl der Neuerkrankungen glich in etwa der Anzahl der daran Verstorbenen (1). Wie in Abbildung 1 aufgeführt, war das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache bei Männern (8,7 %) und Frauen (7,4 %). Unter allen neu aufgetretenen Tumorerkrankungen belegte das Pankreaskarzinom mit 3,9 % den 6. Platz bei Frauen und mit 3,7 % den 7. Platz bei Männern (1). Das mittlere Erkrankungsalter war 76 Jahre bei den Frauen und 72 Jahre bei den Männern. Beide Geschlechter waren in etwa gleich häufig betroffen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag lediglich bei 10 %. Damit hat das Pankreaskarzinom im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen eine sehr schlechte Prognose (1, 2). Dies liegt vor allem daran, dass die Erkrankung meist erst spät entdeckt wird, wenn bereits ein lokal fortgeschrittenes oder ein metastasiertes Stadium vorliegt. In diesen Stadien ist eine kurative Therapie durch Operation meist nicht mehr möglich, stattdessen wird mit einer palliativen Therapie versucht, die Symptome zu mildern und die Lebenszeit zu verlängern (2–4). Bei dem Großteil der Patienten liegt ein exokrines Adenokarzinom vor, da das endokrine Pankreaskarzinom eine sehr seltene Erkrankung ist (5). Da die Ätiologie der Erkrankung weitestgehend unbekannt ist, liegt in vielen Studien der Fokus auf den vermutlichen Risikofaktoren. Laut aktueller S3-Leitlinie gelten erhöhter Alkoholkonsum, Rauchen und Übergewicht als gesicherte Risikofaktoren, die Studienlage ist diesbezüglich allerdings nicht immer eindeutig (6). In einer japanischen Arbeit aus dem Jahr 2005 wurden die Ergebnisse der JACC-Studie (Japan Collaborative Cohort Study) bezüglich der Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms zusammengefasst. Rauchen erwies sich bei beiden Geschlechtern als Risikofaktor, moderater Alkoholkonsum hatte jedoch keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko (7). Dieses Ergebnis bestätigte sich auch in anderen internationalen Studien (8–10). Übermäßiger Alkoholkonsum ist dennoch als Risikofaktor zur Entstehung eines Pankreaskarzinoms in Betracht zu ziehen (11). Adipositas wird deutlich mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert (12, 13). Weitere Studien wiesen nach, dass Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus und Cholezystolithiasis das Risiko einer Erkrankung erhöhen können (7, 11). Weiterhin unklar bleibt allerdings, ob Diabetes mellitus nicht auch als Erstmanifestation oder Folgeerscheinung des

Pankreaskarzinoms betrachtet werden kann (7). Auch die langjährige chronische Pankreatitis, sowohl hereditär als auch aufgrund anderer Ätiologie, stellt einen bedeutenden Risikofaktor dar (14). Erhöhte Inzidenzen des Pankreaskarzinoms können auch bei einigen hereditären familiären Syndromen beobachtet werden, wie zum Beispiel beim familiären Pankreaskarzinom (FPC), bei dem mindestens zwei erstgradig Verwandte betroffen sind (15). Laut aktueller S3-Leitlinie können Mutationen in den folgenden Genen mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko einhergehen: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*; *CDKN2A*, *MLH*, *PALB2* und *STK11* (6, 16–18). Genetische Erkrankungen wie das Lynch-Syndrom, das Peutz-Jeghers-Syndrom, das Li-Fraumeni-Syndrom und das hereditäre Brust- und Ovarialkarzinom-Syndrom sind mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert (16, 19, 20).

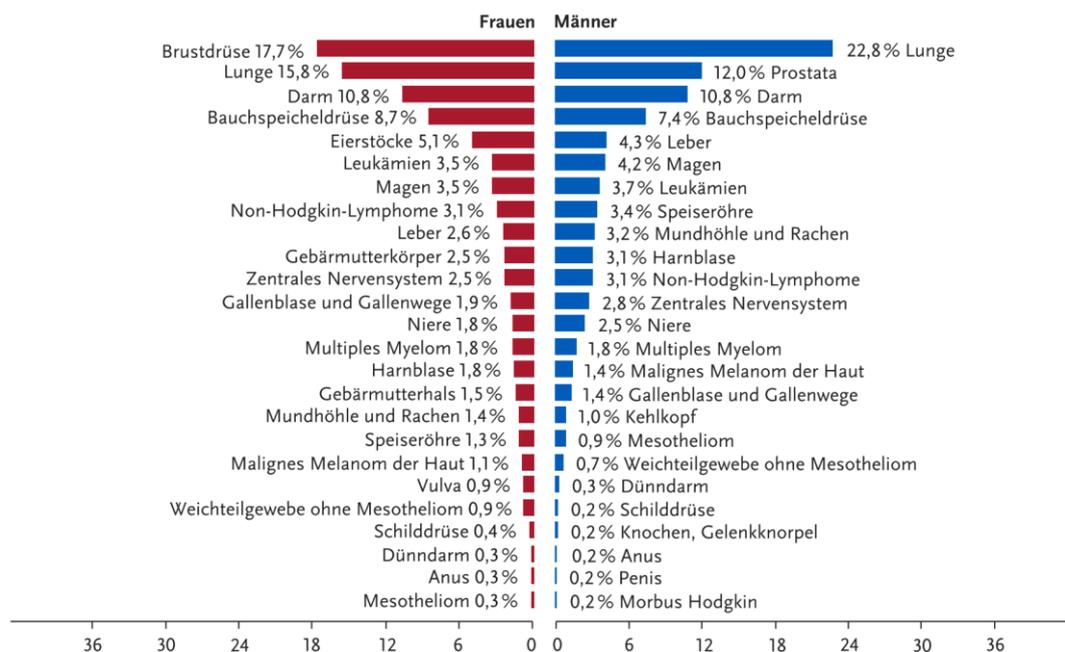


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Tumorsterbefällen 2018 in Deutschland nach RKI (1).

## 1.2 Klinische Symptome, Diagnostik und Staging

Bei vielen Patienten bleibt das Pankreaskarzinom lange asymptomatisch, bei Symptomauftritt liegt leider oftmals bereits ein lokal fortgeschrittenes oder fernmetastasiertes Stadium vor. Symptome können zu Beginn sehr unspezifisch sein, wie etwa Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit und abdominelle Schmerzen (21). Ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus durch eine Cholestase, eine vergrößert palpable Gallenblase und gürtelförmige Oberbauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen, sind spezifischere Erstsymptome (18, 21).

Cholestasezeichen ohne Koliken werden vor allem mit Tumoren am Pankreaskopf assoziiert (21). Mitunter treten spontan tiefe oder oberflächliche Beinvenenthrombosen auf, die grundsätzlich an eine maligne Erkrankung denken lassen sollten (22, 23). Etwa 25 % der Patienten leiden bei Diagnose an Diabetes mellitus, etwa 40 % der Patienten haben eine gestörte Glucosetoleranz (18, 24). Besteht anamnestisch und klinisch der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, gibt es verschiedene diagnostische Möglichkeiten. Empfohlen werden laut aktueller S3-Leitlinie die Oberbauchsonographie, die Endosonographie, das Multidetektor-CT und das MRT, kombiniert mit der MRCP. Die Oberbauchsonographie sollte möglichst als Erstes durchgeführt werden, da durch sie die Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Auch ein Metastasenverdacht kann bereits abgeklärt werden (6). Die Computertomographie als Multidetektor-CT eignet sich zur Primärdiagnostik und zum Staging der Erkrankung. Diese sollte möglichst mit einem triphasischem, zumindest aber mit einem biphasischem Kontrastmittelprotokoll durchgeführt werden (6, 18). Das MRT bzw. die MRCP erreicht eine ähnliche Sensitivität und Spezifität für die Erstdiagnose und das Staging. Eine ERCP kann diagnostisch in Betracht gezogen werden, wenn ein Verschlussikterus vorliegt, der durch eine Stentimplantation entlastet werden kann. Dieses invasive Verfahren bietet die gleiche diagnostische Wertigkeit wie die MRCP, ist jedoch mit mehr Komplikationen behaftet (25). Die Endosonographie kann verglichen mit dem MRT sogar eine höhere Sensitivität erreichen, vorausgesetzt sie wurde von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt. Dieses Verfahren hat die beste Sensitivität und Spezifität, wenn es sich um kleinere Läsionen mit einer Größe von unter 2 cm handelt (26). Durch eine endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion kann das Pankreaskarzinom histologisch bewiesen werden (27). Diese muss in jedem Fall vor Einleitung einer palliativen Therapie durchgeführt werden, wenn eine suspekte Raumforderung laut Bildgebung nicht resektabel ist oder bereits Metastasen vorliegen (28). Bei einem potenziell resektablen Befund sollte immer reseziert werden, eine histologische Sicherung davor ist nicht nötig (6). Eine diagnostische Laparoskopie kann durchgeführt werden, wenn die Ausbreitung der Erkrankung durch die konventionelle Bildgebung nicht genau erfasst werden konnte oder bei einem Aszites unklarer Genese erhöhte CA19-9-Werte auffallen. Bei etwa einem Drittel der Patienten kann eine kurative Resektabilität nach einer explorativen Laparotomie sicher ausgeschlossen werden, da beispielsweise Peritonealmetastasen auftraten (29–31). In Einzelfällen wird der Tumormarker CA19-9 bei unklarer

Raumforderung im Pankreas präoperativ zur Differentialdiagnostik eingesetzt (32). Dieser Marker dient regulär allerdings eher zur Verlaufskontrolle der Therapie als zur Sicherung der Diagnose, da erhöhte Serumwerte sowohl bei anderen malignen Erkrankungen (Ovarial-, Magen- und Hepatozelluläres Karzinom) als auch bei nicht malignen hepatobiliären Erkrankungen (Cholestase, chronische und akute Pankreatitis, Cholezystitis) auftreten können (33, 34).

Histologisch handelt es sich bei etwa 90 % der Fälle um ein duktales Adenokarzinom des exokrinen Pankreas. Zystische Pankreasneoplasien können gefährliche Präkanzerosen darstellen. Vor allem die intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) und die muzinös-zystische Neoplasie (MCN) sind durch ihr großes Entartungsrisiko oftmals Vorstufen des duktales Adenokarzinoms. Serös-zystische Neoplasien (SCN) und solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN) sind weniger entartungsgefährdet (35, 36). Endokrine Tumore bilden eine sehr seltene Unterart der Pankreastumore und sind prognostisch günstiger als die exokrinen Karzinome (37). Eine Übersicht der 8. Edition der TNM-Klassifikation der AJCC 2017 und der UICC Stadien wird in nachfolgender Tabelle aufgezeigt (38, 39).

Tabelle 1: TNM- Klassifikation und UICC Stadien des exokrinen Pankreaskarzinoms (AJCC 2017).

TNM		UICC- Stadium	
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ	<b>0</b>	Tis (Carcinoma in situ)
<b>T1</b>	Tumordurchmesser < 2 cm	<b>I</b>	T1 N0 M0 (IA); T2 N0 M0 (IB)
<b>T2</b>	Tumordurchmesser > 2 < 4 cm	<b>II</b>	T3 N0 M0 (IIA); T1-3 N1 M0 (IIB)
<b>T3</b>	Tumordurchmesser > 4 cm	<b>III</b>	T4, Alle N, M0
<b>T4</b>	Infiltration des Truncus coeliacus, der A. hepatica communis oder der A. mesenterica superior	<b>IV</b>	Alle T, Alle N, M1
<b>N1</b>	1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen		
<b>N2</b>	>4 regionäre Lymphknotenmetastasen		
<b>M1</b>	Fernmetastasen		

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation beschreibt das Grading den Grad der Differenzierung des Tumors, wobei eine zunehmende Entdifferenzierung mit einer Prognoseverschlechterung einhergeht. Es werden insgesamt 4 Grade beschrieben (40):

- G1 – gut differenzierter Tumor
- G2 – mäßig differenzierter Tumor

- G3 – schlecht differenzierter Tumor
- G4 – nicht differenzierter Tumor

Die folgenden Kapitel widmen sich den Therapieoptionen bei resektablen und nicht resektablen Pankreaskarzinomen.

### 1.3 Kurative Therapie des Pankreaskarzinoms

Die einzige kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom stellt derzeit die Operation mit dem Ziel einer kompletten Tumorsektion dar. Gegenüber der Radiochemotherapie zeigte sich hierbei ein signifikant besseres Überleben (41). Eine Resektion kommt jedoch wegen des späten Auftretens der Symptome und der oftmals verzögerten Diagnose nur in ca. 10-20 % der Fälle in Frage (4, 42, 43). Die Resektion sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn eine R0-Situation erreicht werden kann, da dieses Kriterium den größten Einfluss auf die Verbesserung der Prognose hat (44–46). Dies bedeutet, dass am Resektionsrand histologisch keine Tumorzellen mehr nachweisbar sein dürfen. Sind Tumorzellen nachweisbar, handelt es sich um eine R1-Situation (6). Bestehen bereits Fernmetastasen sollte nicht operiert werden, eine Verbesserung der Prognose ist dadurch nicht zu erwarten (47, 48). Auch Lymphknotenmetastasen, regional und tumorfern, sind ein prognostisch ungünstiges Zeichen und sollten in die Entscheidung einer möglichen Resektion mit einfließen (49). Insbesondere wenn zusätzlich laborchemisch erhöhte Ca19-9-Werte auftreten (>500 U/ml), kann dies ein Zeichen für eine weit fortgeschrittene Erkrankung sein, und der Tumor wird laut dem Consensus Statement der IAP 2017 als borderline-resektabel bezeichnet (50, 51). Wächst der Tumor in umliegende arterielle Gefäße wie die *Arteria mesenterica superior* oder den *Truncus coeliacus* ein, ist keine Operation indiziert, weil das erhöhte Risiko der perioperativen Morbidität und Mortalität nicht im Verhältnis zum prognostischem Nutzen der Operation steht (52–55). Infiltriert der Tumor venöse Gefäße wie die *Vena portae*, *V. mesenterica superior* oder die *V. lienalis*, ist die perioperative Morbidität und Mortalität nicht signifikant erhöht. Eine Resektion ist damit weiterhin indiziert (55–58). Auch Patienten im höheren Alter (>80 Jahre) kommen für eine Resektion in Frage, es müssen jedoch immer der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten mit einbezogen werden. Ein ECOG-Status >2 ist eine relative Kontraindikation für eine Operation, weil signifikant häufiger Komplikationen auftreten (59–61). Das operative Verfahren hängt von der Tumorlokalisierung ab. Bei Tumoren im Pankreaskopf sind die partielle Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple

oder die pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie nach Traverso-Longmire die Verfahren der ersten Wahl (62–64). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2007 von Diener et al. ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei der Morbidität, Mortalität und im Langzeitüberleben zwischen beiden Operationstechniken (65). Mitunter kann bei Infiltration des Tumors in den Pankreaskorpus oder in Nachbarorgane das Resektionsgebiet ausgeweitet werden, damit eine R0-Resektion erreicht werden kann (4). Beim Pankreasschwanzkarzinom sollte eine Pankreaslinksresektion durchgeführt werden (66, 67). Ist der Pankreaskorpus mitbetroffen, wären die subtotale Pankreaslinksresektion oder - wenn nötig - eine totale Duodenopankreatektomie mit Splenektomie die Verfahren der Wahl (68, 69). Es sollten zudem aus dem Ligamentum hepatoduodenale und entlang der A. hepatica propria mindestens 12 regionäre Lymphknoten entnommen werden (6). Mittlerweile können auch laparoskopische minimalinvasive Verfahren eingesetzt werden um ein ähnliches Ergebnis wie offene chirurgische Interventionen zu erzielen, mit dem Vorteil, dass ein Krankenhausaufenthalt potentiell kürzer ausfällt. Grundsätzlich sollten derartige Operationen in spezialisierten Zentren stattfinden, da so die perioperative Morbidität und Mortalität gesenkt werden können (70, 71). Trotz Resektion beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate laut einer prospektiven Studie von Wagner et al. nur etwa 20 %. Bei einer R0-Resektion konnte ein 5-Jahres-Überleben von nur 24 % erreicht werden (44). Gründe dafür sind das frühe Auftreten von Lokalrezidiven und die aggressive Metastasierungstendenz des Tumors (72). Zur Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und des Langzeitüberlebens sollte allen Patienten, sowohl R0- als auch R1-reseziert, eine adjuvante bzw. additive Chemotherapie angeboten werden (6, 73, 74). Die Therapie sollte laut aktueller S3-Leitlinie unabhängig vom Lebensalter, jedoch bei einem guten ECOG Performance Status von 0-2 innerhalb von 6 Wochen für mindestens 6 Monate durchgeführt werden (6). Bei einem guten ECOG-Status von 0-1 ist die Systemtherapie mit modifiziertem FOLFIRINOX Therapie der ersten Wahl. Modifiziert bedeutet, dass einige Komponenten im Vergleich zur Standarddosierung, die bei der palliativen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms angewendet wird, in reduzierter Form gegeben werden (6). Eine prospektive Studie von Conroy et al. aus dem Jahr 2018 verglich die adjuvante Chemotherapie mit modifiziertem FOLFIRINOX zur Therapie mit Gemcitabin mono und ergab sowohl ein signifikant höheres krankheitsfreies Intervall (21 vs. 12 Monate) als auch eine signifikant höhere mediane Überlebenszeit

(54 vs. 35 Monate) in der FOLFIRINOX-Gruppe (75). Bei einem ECOG-Status von 1-2 können Gemcitabin mono oder Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin gegeben werden (6). In der randomisierten CONCO-001 Studie von Oettle et al. wurden Patienten entweder einer Chemotherapie mit Gemcitabin mono oder lediglich einer Observation für 6 Monate zugeteilt. Das 5-Jahresüberleben in der Chemotherapiegruppe war mit 20,7 % doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe mit 10,4 %. Auch das krankheitsfreie Intervall war mit 13,4 Monaten signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 6,7 Monaten (76). Die Kombination von nab-Paclitaxel und Gemcitabin konnte innerhalb der APACT Studie aus dem Jahr 2019 das krankheitsfreie Intervall nicht signifikant erhöhen, aber führte insgesamt zu einem längeren Überleben der Patienten (77). Bei Unverträglichkeiten der vorhergehenden Präparate kann auch Fluorouracil als adjuvante Therapie gegeben werden. In einer Studie von Neoptolemos et al. aus dem Jahr 2010 konnte kein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu Gemcitabin festgestellt werden (78). Liegt ein borderline-resektabler oder lokal fortgeschrittener Tumor vor, sollte eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, um durch die Verkleinerung des Tumors eine sekundäre Resektabilität zu erreichen und damit die Prognose zu verbessern (6, 79, 80). In einer Studie von Hackert et al. konnte nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit entweder FOLFIRINOX, Gemcitabin oder anderen Therapieprotokollen in etwa 50 % der Fälle erfolgreich reseziert werden. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war in der operierten Gruppe mit 15,3 Monaten signifikant höher als in der nicht operierten Vergleichsgruppe mit 8,5 Monaten ( $p < 0,001$ ). Eine neoadjuvante Therapie mit FOLFIRINOX wurde mit einer im Vergleich besseren Prognose assoziiert (81). In der randomisierten NEOLAP-Studie von Kunzmann et al. erhielten Patienten entweder 4 Zyklen Gemcitabin + nab-Paclitaxel oder 2 Zyklen Gemcitabin + nab-Paclitaxel gefolgt von 4 Zyklen FOLFIRINOX. Beide Wege führten in etwa gleich häufig zu einer Resektabilität und damit zu einem verbesserten Überleben (82). Für den Nutzen einer Radiochemotherapie gibt es sowohl in der adjuvanten/additiven als auch in der neoadjuvanten Therapie keine Evidenz, deshalb sollte diese nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen (6).

## 1.4 Palliative Therapieoptionen des Pankreaskarzinoms

Eine palliative Therapie kommt zum Einsatz, wenn der Tumor aufgrund der lokalen Ausprägung oder einer Metastasierung nicht mehr resektabel ist. Die Kriterien eines resezierbaren Tumors wurden im vorhergehenden Kapitel genauer erläutert. Grundsätzlich kann die palliative Behandlung aus konservativen Maßnahmen, wie beispielsweise die Schmerztherapie, interventionellen Maßnahmen, wie das Stenting, und auch operativen Maßnahmen, wie Bypass-Operationen, bestehen (6, 83).

Der wichtigste Pfeiler der palliativen Therapie ist jedoch die palliative Chemotherapie. Der ECOG-Performance-Status, die Komorbiditäten und der Patientenwunsch beeinflussen jede Therapieentscheidung maßgeblich. Patienten mit einem ECOG-Status von 0-2 wird eine palliative Chemotherapie empfohlen (84). Die Verbesserung des Langzeitüberlebens und der Lebensqualität durch eine Systemtherapie konnte bereits in einigen Studien belegt werden und wird kaum mehr in Frage gestellt (75, 85–87). Eine Chemotherapie sollte bis zum Progress und solange die Nebenwirkungen toleriert werden können fortgeführt werden (6). Patienten mit einem guten ECOG-Performance-Status von 0-1 sollten FOLFIRINOX, eine Kombinationstherapie aus Leukoverin, Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin, erhalten (6, 84). Unter dieser Therapie kann im Vergleich zu einer Gemcitabin mono-Therapie ein besseres Überleben erreicht werden, jedoch steigt aufgrund der Aggressivität des Therapieregimes die Anzahl der Nebenwirkungen an (75). Durch die Gabe von modifiziertem FOLFIRINOX (dosisreduzierte Variante) können, bei guter Wirksamkeit, die Nebenwirkungen reduziert werden (88). Alternativ kann bei ähnlich gutem ECOG-Status eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und nab-Paclitaxel, einer albumingebundenen Nanopartikelformulierung von Paclitaxel, angeboten werden. Auch hier zeigte sich ein besseres Überleben im Vergleich zu einer Gemcitabin mono-Therapie, jedoch auch häufiger Nebenwirkungen des Grades 3-4 (89, 90). Bei einem schlechten ECOG-Status und vielen Komorbiditäten ist die Therapie mit Gemcitabin mono nach wie vor empfohlen und etabliert (6). Der Vorteil ist hierbei die relativ gute Verträglichkeit, die langjährige Erfahrung und die dennoch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit (84, 91). Eine Kombination von Gemcitabin mit dem oralen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib kann in Betracht gezogen werden, wenn die anderen etablierten Kombinationstherapien wegen Unverträglichkeiten nicht angeboten werden können (6). Der Erfolg der Therapie und die Verbesserung der Prognose korreliert mit dem Auftreten eines akneiformen Hautausschlags. Bei Auftreten des sogenannten

„Rash“ kann unter Umständen ein ähnlich gutes Überleben wie bei einer FOLFIRINOX-Therapie erreicht werden (92). Bleibt der „Rash“ innerhalb eines Zeitraums von 8 Wochen aus, ist das Langzeitüberleben nicht besser als bei der Monotherapie mit Gemcitabin, deshalb sollte die Therapie umgestellt werden (6). Die seltene Untergruppe der Patienten, die eine *BRCA1/BRCA2* Mutation aufweisen können von einer platinbasierten Chemotherapie profitieren (93). Die Gabe des PARP-Inhibitors Olaparib konnte in einer Studie von Golan et al. das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einem Placebo signifikant verlängern (7,4 vs. 3,8 Monate) (94). Tritt unter der Erstlinientherapie ein Tumorprogress auf, ist zur Verlängerung des Überlebens die Umstellung auf eine Zweitlinientherapie sinnvoll (84). Wenn es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, kann nach einer erfolglosen Therapie mit Gemcitabin mono oder einer Gemcitabinkombination eine Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan/5-FU versucht werden (84). Diese Kombinationstherapie war einer alleinigen 5-FU-Therapie im Langzeitüberleben und im progressionsfreien Überleben überlegen (95). Nach Progress bei einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX kann eine Gemcitabintherapie, insbesondere Gemcitabin + nab-Paclitaxel, versucht werden (84).

Die Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie kann zwar grundsätzlich bei lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Karzinomen angeboten werden, ist jedoch aktuell nicht sehr etabliert (6). Über den Nutzen im Vergleich zur palliativen Chemotherapie besteht noch Uneinigkeit (96, 97). Liegen jedoch symptomatische Metastasen in Gehirn- oder Knochen vor, kann eine Bestrahlung die Symptome lindern und die Lebensqualität des Patienten erhöhen (98).

Liegt aufgrund eines fortgeschrittenen Pankreaskopfkarzinoms eine Gallenabflussstörung vor, kann über eine ERCP ein Gallengang-Stent gesetzt werden. Liegt die Lebenserwartung bei über 3 Monaten, ist die Implantation eines Metallstents die Therapie der ersten Wahl. Bei geringerer Lebenserwartung bietet die Anwendung eines Plastikstents keine Nachteile (99). Ist ein endoskopischer Eingriff kontraindiziert, kann alternativ eine PTCD angelegt werden (6, 100). Eine Bypass-Operation in Form einer biliodigestiven Anastomose zur Entlastung einer Cholestase empfiehlt sich bei Patienten, deren Gallengang durch endoskopische Interventionen nicht zugänglich war. Die Choledochojejunostomie ist den anderen Verfahren überlegen (101, 102).

Bei organischen Stenosen im oberen Gastrointestinaltrakt wie beispielsweise der Magenausgangsstenose, kann sowohl die endoskopische Einlage eines Duodenal-

Stents als auch eine Bypass-Operation in Form einer Gastroenterostomie in Erwägung gezogen werden (103, 104). Mittlerweile steht als relativ neues, weniger invasives Verfahren, die endosonographisch gesteuerte Gastrojejunostomie zu Verfügung (105). Eine weitere operative Option bei passendem Beschwerdebild ist der Doppelbypass, der die Gastroenterostomie und die biliodigestive Anastomose vereint. In einer Studie von Insulander et al. erwies sich die Anlage eines rein prophylaktischen Doppelbypasses bei Patienten, die auf dem Operationstisch als irresektabel eingestuft wurden, als prognostisch ungünstig (106). Generell sollte die Entscheidung für den richtigen Therapieansatz immer im multidisziplinären Team in einer Tumorkonferenz besprochen werden (84). Neben den bisher besprochenen Maßnahmen stellt die Best Supportive Care einen wichtigen Pfeiler der palliativen Therapie dar. Diese widmet sich vor allem der Linderung krankheitsbedingter Symptome, aber auch der Behandlung von therapieassoziierten Nebenwirkungen. Die Schmerztherapie und die Linderung von Ängsten und Depressionen haben hierbei einen besonders großen Stellenwert (107).

## 1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Das Pankreaskarzinom gehört weltweit zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose (6). Da bei Erstdiagnose in den meisten Fällen bereits ein palliatives Stadium vorliegt, widmet sich die vorliegende Arbeit hauptsächlich den palliativen Therapieformen. In den vergangenen Jahren wurden vermehrt neue kombinierte Behandlungsstrategien etabliert, die in mehreren prospektiven randomisierten Studien eine signifikante Verlängerung der Überlebensdauer erzielen konnten (6). Außerhalb dieser klinischen Studien gibt es bisher kaum Daten, die den Einfluss dieser neuen Therapiemethoden in der Routineversorgung untersucht haben. Deshalb soll die vorliegende retrospektive Studie einen Einblick geben, wie die Routineversorgung an den Krankenhäusern der Oberpfalz in den letzten Jahren aussah und ob der Erfolg neuer Behandlungsstrategien in diesem Kollektiv auch zu beobachten war. Die Arbeit beschäftigt sich also mit folgenden Fragestellungen:

1. Welche Art von palliativen Behandlungskonzepten wurden angewendet?
2. Wie häufig wurden palliative Behandlungskonzepte angewendet?
3. Führte die Durchführung einer primären palliativen Chemotherapie zur Verlängerung der Überlebensdauer?
4. Wie lange war die Überlebensdauer nach primärer Chemotherapie in den verschiedenen Behandlungsgruppen, unterteilt nach den häufigsten verwendeten Chemotherapiesubstanzen?

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Studienpopulation**

Im Regierungsbezirk Oberpfalz sind im städtischen und ländlichen Raum aktuell ca. 1,1 Millionen Menschen wohnhaft (108). Betrachtet werden in der Dissertation ein Gesamtkollektiv von 2239 Patienten aus der Oberpfalz, die zwischen 01.01.2000 und 31.12.2017 mit einem exokrinen Pankreaskarzinom diagnostiziert wurden. Sämtliche Analysen bezüglich Versorgungssituation und Gesamtüberleben wurden mit dem Anteil der Patienten durchgeführt, der bereits bei Diagnose einen nicht resektablen, metastasierten Tumor im UICC Stadium IV aufwies und daher mit einem palliativen Therapieschema behandelt wurde. Die Anzahl dieser Patienten belief sich auf 1016.

### **2.2 Datengrundlage**

Als Ausgangspunkt dieser retrospektiven Kohortenstudie dienten Daten aus der Datenbank des Tumorzentrums Regensburg. Hierbei handelt es sich um ein klinisches Krebsregister, das mit über 50 Krankenhäusern, dem Uniklinikum Regensburg und 1500 niedergelassenen Ärzten in der Oberpfalz und in Niederbayern zusammenarbeitet (109). Durch eine strukturierte Erhebung und Auswertung von Erkrankungsdaten soll die leitliniengerechte Therapie, die Umsetzung neuer Therapieoptionen und damit das Überleben der Krebspatienten verbessert werden (109). Die Datenerfassung erfolgte im Tumorzentrum auf der Grundlage von schriftlich oder elektronisch eingereichten Operations-, Pathologie- und Nachsorgeberichten der Kliniken. Alle für die Studie relevanten, aber noch fehlenden Daten wurden in den vorliegenden Dokumenten ermittelt und in den Datensatz eingetragen. Angaben zu wesentlichen demographischen Daten, wie das Sterbedatum der Patienten, wurden bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern, zuletzt am 31.07.2019, abgefragt. Alle danach eingetretenen Todesfälle wurden nicht mehr berücksichtigt.

### **2.3 Dokumentation**

Die für Promotionsarbeit benötigten Daten wurden als Variablen in das Programm SPSS Statistics 25 eingetragen und konnten so für die spätere Auswertung aufgearbeitet und in Gruppen zusammengefasst werden. Der umfangreiche Datensatz enthielt verschiedenste relevante Befunde, die für die spätere Analyse von Bedeutung waren.

- Epidemiologische Daten:  
Geschlecht, Geburtsjahr, Diagnosealter, Begleiterkrankungen, Zweittumore.
- Diagnosedaten:  
Histologie, TNM-Status, Grading, Lokalisation der Metastasen, Art der Diagnosebildung.
- Palliative Therapie:  
Tumorkonferenz, Palliative Operationen, Stentversorgung, Bypassversorgung, Radiotherapie, Chemotherapie.
- Best Supportive Care
- Ergebnisrelevante Daten:  
Letztes Follow-Up-Datum, Sterbedatum.

## **2.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für die vorliegende Arbeit wurde ein ursprünglicher Datensatz von 2239 Patienten mit der Diagnose einer bösartigen Neubildung der Bauchspeicheldrüse im Zeitraum zwischen 01.01.2000 und 31.12.2017 aus dem Regierungsbezirk Oberpfalz herangezogen. Es wurden nach einigen Ausschlüssen nur jene Karzinome untersucht, die histologisch unter den Begriff Adenokarzinom fallen. Dazu zählen alle duktales, muzinösen, muzinös-zystischen und anderen Karzinome, die histologisch als Adenokarzinom klassifiziert wurden. Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und anderen Nicht-Adenokarzinome wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil sie zum einen sehr selten auftreten und zum anderen prognostisch und therapeutisch deutlich von den Adenokarzinomen zu unterscheiden sind. Des Weiteren wurden nur Patienten im bereits metastasierten Erkrankungsstadium UICC IV, die im palliativen Setting behandelt wurden, eingeschlossen. Patienten im UICC Stadium I-III oder Patienten ohne Angabe zum Erkrankungsstadium wurden ausgeschlossen. Patienten, die trotz fortgeschrittener Erkrankung im UICC Stadium IV eine Operation am Pankreas in kurativer Absicht erhielten, wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Ein weiteres Kriterium für den Einschluss in die Studie war das Vorhandensein ausreichender Informationen über die Verläufe und die Therapien der erkrankten Patienten anhand schriftlicher oder elektronischer Meldungen durch die Kliniken und Behandlungszentren. Konnte anhand einer Meldung kein Rückschluss auf Therapie- und Behandlungsverlauf gezogen werden, wurde der Patient ausgeschlossen. Somit

ergab sich zuletzt ein Kollektiv von 868 Patienten, auf die sich die Ergebnisse aus Kapitel 3 beziehen. Für die Auswertung zur palliativen Chemotherapie ab Kapitel 3.8.5. wurden zusätzlich die Patienten ausgeschlossen, die innerhalb 30 Tage nach Diagnosestellung verstarben und deshalb keine Therapie mehr erhalten konnten. Diese Patientengruppe wurde als „früh verstorben“ bezeichnet. Radiotherapierte oder anderweitig interventionell behandelte Patienten, die zudem eine Chemotherapie erhielten, finden sich zusätzlich in der Gruppe von Patienten mit primärer Chemotherapie.

Der aus den Kriterien resultierende quantitative Ausschlussverlauf wird in Kapitel 3.1. aufgeführt.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Statistics 25 für Windows (Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt. Zur Deskription der berechneten Variablen wurden arithmetischer Mittelwert, Median, Minimum und Maximum berechnet. Zudem fanden zur graphischen Darstellung von Häufigkeiten auch Kreis- und Balkendiagramme Anwendung. Für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen ausgewählten Variablen wurden Kreuztabellen erstellt. Zur Prüfung der Unabhängigkeit der einzelnen nominal- bzw. ordinal-skalierten Variablen wurde Pearsons Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Der Hauptteil der Arbeit befasste sich mit Überlebenszeitanalysen, die mithilfe von Kaplan-Meier-Schätzungen durchgeführt wurden. Hierbei wurden ausgewählte Chemotherapieprotokolle miteinander verglichen. Zur Prüfung der Signifikanz wurde der Log-rank Test nach Mantel-Cox durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde 5 % festgelegt. Das relative Sterberisiko, ausgedrückt als Hazard Ratio (HR) mit entsprechendem 95 %-Konfidenzintervall und  $p$ -Wert, wurde mit der Cox-Regressionsanalyse dargestellt. Im Rahmen der multivariablen Analyse wurde für folgende Variablen adjustiert: primäre Chemotherapie (ja/nein), Geschlecht, Diagnosealter, Begleiterkrankungen (mindestens eine nach Charlson-Komorbidityindex), Lokalisation, Histologie, Grading und Lebermetastasen (ja/nein). Die Berechnung des Schätzers der Hazard Ratio diente dem Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den verschiedenen Gruppen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienkollektiv: Ein-und Ausschlusskriterien

Abbildung 2 zeigt einen Flowchart mit den Ein- und Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie. Zuletzt konnten nach Ausschluss aller neuroendokriner und anderer Nicht-Adenokarzinome, aller Patienten in den Stadien UICC I-III/k.A., aller trotz Stadium UICC IV operierter Patienten und all jener, deren Verlauf aufgrund fehlender Informationen der Behandler zu schlecht dokumentiert war, insgesamt 868 Personen in das Auswertekollektiv aufgenommen werden.

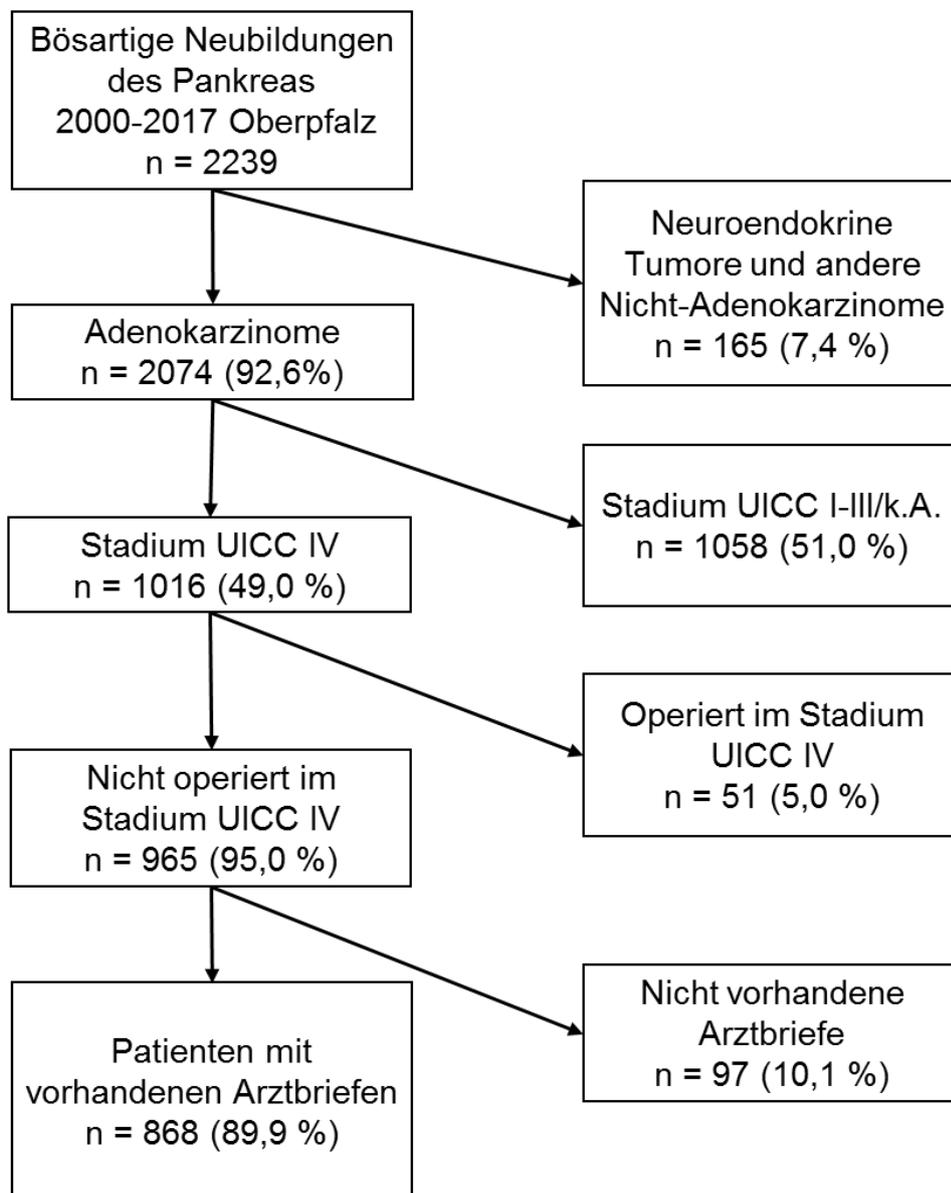


Abbildung 2: Flowchart mit Ein-und Ausschlusskriterien.

### 3.2 Neuerkrankungen im palliativen Stadium pro Jahr im Gesamtkollektiv

Tabelle 2 zeigt die Neuerkrankungen im palliativen Stadium pro Jahr im Gesamtkollektiv.

Tabelle 2: Anzahl der Neuerkrankungen im palliativen Stadium pro Jahr im Gesamtkollektiv des Zeitraumes 2000-2017 in der Oberpfalz.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	2000	20	2,3
	2001	22	2,5
	2002	46	5,3
	2003	30	3,5
	2004	42	4,8
	2005	34	3,9
	2006	37	4,3
	2007	34	3,9
	2008	39	4,5
	2009	38	4,4
	2010	55	6,3
	2011	64	7,4
	2012	63	7,3
	2013	63	7,3
	2014	70	8,1
	2015	71	8,2
	2016	63	7,3
	2017	77	8,9
Gesamt		868	100,0

### 3.3 Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen

Tabelle 3 zeigt die Einteilung der Studienpopulation nach den Patienteneigenschaften Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen. Unter dem Gesamtkollektiv von 868 Personen waren 506 Männer (58,3 %) und 362 Frauen (41,7 %). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 69 Jahre, die Standardabweichung lag bei 10,4 Jahren. Insgesamt lag die Altersspanne bei Diagnosestellung zwischen 36 und 96 Jahren (Tabelle 4). Die Altersverteilung nach Geschlecht ist anhand eines Histogramms in Abbildung 3 dargestellt.

476 Patienten (54,8 %) litten an einer oder mehreren Begleiterkrankungen nach Charlson, 351 Patienten (40,4 %) hatten keine Begleiterkrankung und bei 41 Patienten (4,7 %) fehlten jegliche Angaben dazu (Tabelle 3). Die Zuordnung zur Gruppe mit Begleiterkrankungen erfolgte, sobald ein Punkt auf dem Charlson-Komorbiditäts-Index erreicht wurde. Abbildung 4 zeigt anhand eines Balkendiagramm die Verteilung nach Diagnosealter und Geschlecht. In Abbildung 5 wird die Häufigkeit des Auftretens mindestens einer Begleiterkrankung nach Diagnosealter aufgezeigt. Die Begleiterkrankungen stiegen mit zunehmenden Diagnosealter an.

Tabelle 3: Einteilung der Studienpopulation in die Patienteneigenschaften Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen.

		Anzahl	Prozent
Geschlecht	m	506	58,3%
	w	362	41,7%
Diagnosealter	<60	171	19,7%
	60-69,9	254	29,3%
	70,0+	443	51,0%
Begleiterkrankung nach Charlson (mindestens 1)	ja	476	54,8%
	nein	351	40,4%
	k.A.	41	4,7%
	Gesamt	868	100,0%

Tabelle 4: Altersverteilung nach Geschlecht.

		Geschlecht		
		m	w	Gesamt
Diagnosealter	Anzahl	506	362	868
	Prozent	58,3%	41,7%	100,0%
	Mittelwert	68,1	70,3	69,0
	Median	68,5	71,8	70,3
	Minimum	40,2	36,7	36,7
	Maximum	96,7	91,7	96,7
	Standardabweichung	10,5	10,1	10,4

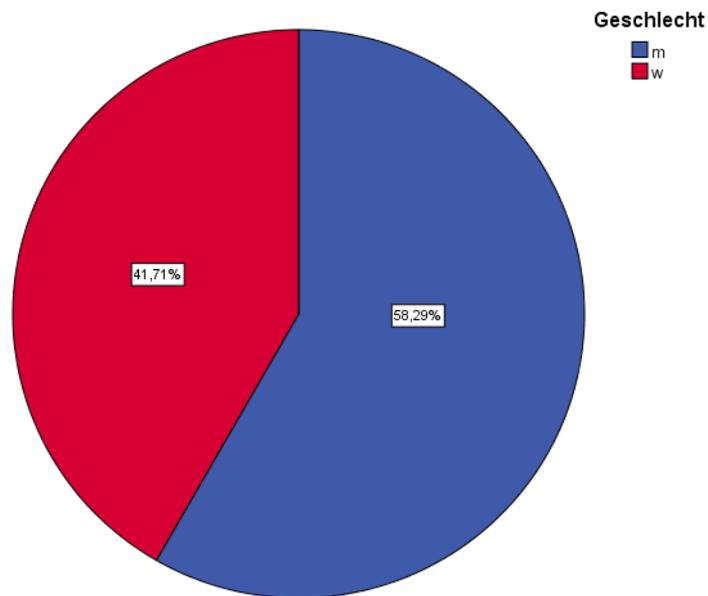


Abbildung 3: Geschlechterverteilung, dargestellt als Histogramm.

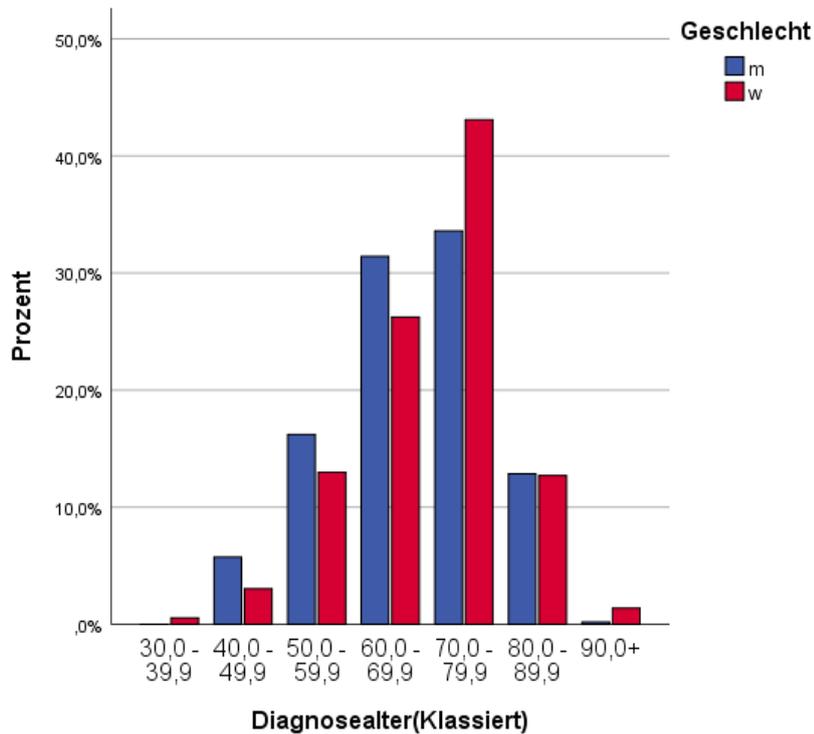


Abbildung 4: Altersverteilung nach Geschlecht, dargestellt als Balkendiagramm.

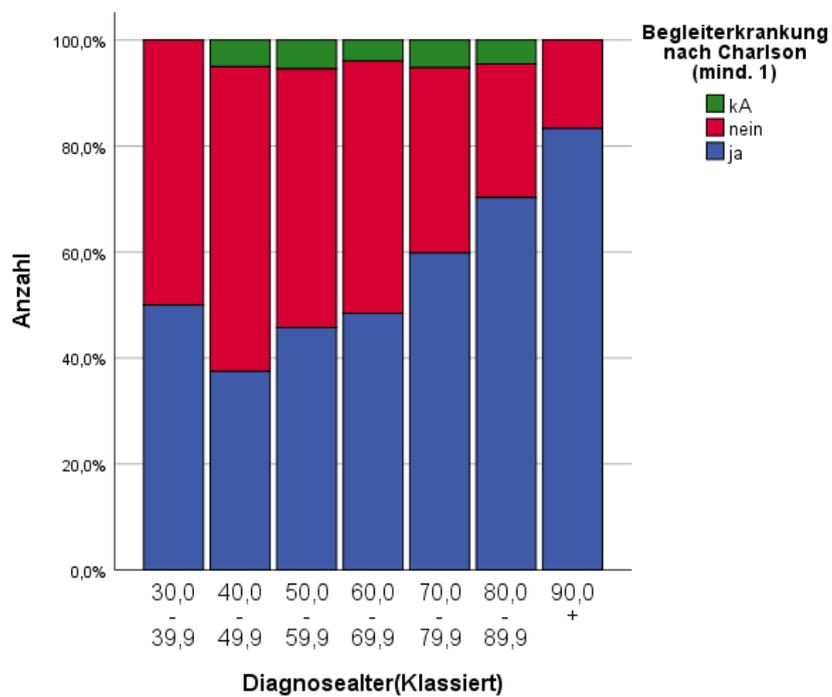


Abbildung 5: Begleiterkrankung nach Diagnosealter (Bei einem erreichten Punkt auf dem Charlson-Komorbiditätsindex wurde der Patient der Gruppe mit Begleiterkrankungen zugeordnet).

### 3.4 Diagnostik

Tabelle 5 und Abbildung 6 zeigen die bei den 868 Patienten am häufigsten zur Diagnostik genutzten Bildgebungsmethoden. Dabei stand das CT mit 57,0 % (n = 495) an erster Stelle, gefolgt von der sonographischen Diagnostik, die in 47,9 % (n = 415) der Fälle zum Einsatz kam. Die Variable „Bildgebung -nicht spezifiziert“ schließt die Patienten ein, die eine weiterführende Bildgebung erhielten, die in den schriftlichen Meldungen aufgrund schlechter Dokumentation nicht genau erfasst wurde. Die Anzahl dieser Patienten belief sich auf 277 (31,9 %).

Tabelle 5: Häufigste diagnostische Bildgebungsmethoden.

	ja		nein	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
CT	495	57,0%	373	43,0%
Sono	415	47,8%	453	52,2%
Endosono	97	11,2%	771	88,8%
ERCP	153	17,6%	715	82,4%
MRT	77	8,9%	791	91,1%
Röntgen -Thorax	126	14,5%	742	85,5%
Bildgebung -nicht spezifiziert	277	31,9%	591	68,1%
Andere Bildgebung	90	10,4%	778	89,6%

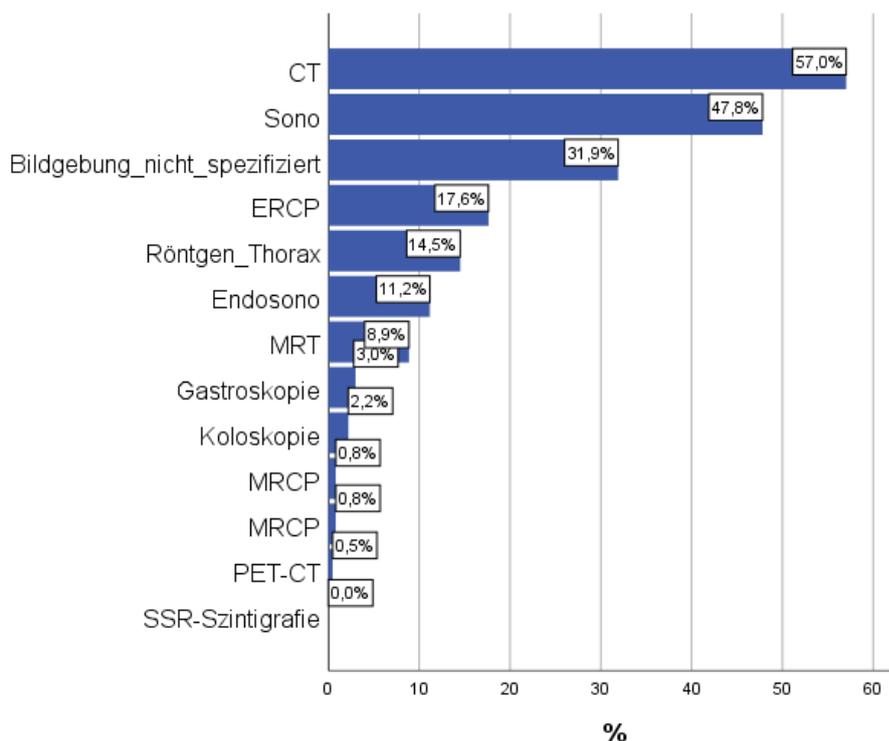


Abbildung 6: Häufigste diagnostische Bildgebungsmethoden, dargestellt als Balkendiagramm.

In Abbildung 7 wurde die Bildgebung nach Diagnosejahr aufgezeigt. Dabei wurden die Zeiträume von 2000-2007 und 2008-2017 miteinander verglichen. Hierbei ist zu erwähnen, dass der Zeitraum 2008-2017 mit 603 Fällen doppelt so viele Patienten umfasst wie der Zeitraum von 2000-2007 (n = 265). Diese Zeiträume wurden jedoch bewusst gewählt, um eventuelle Änderungen nach Inkrafttreten der S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ im Jahr 2006/2007 erfassen zu können. Hierbei fiel eine Zunahme der sonographischen Diagnostik und eine deutliche Abnahme der nicht spezifizierten Bildgebung auf.

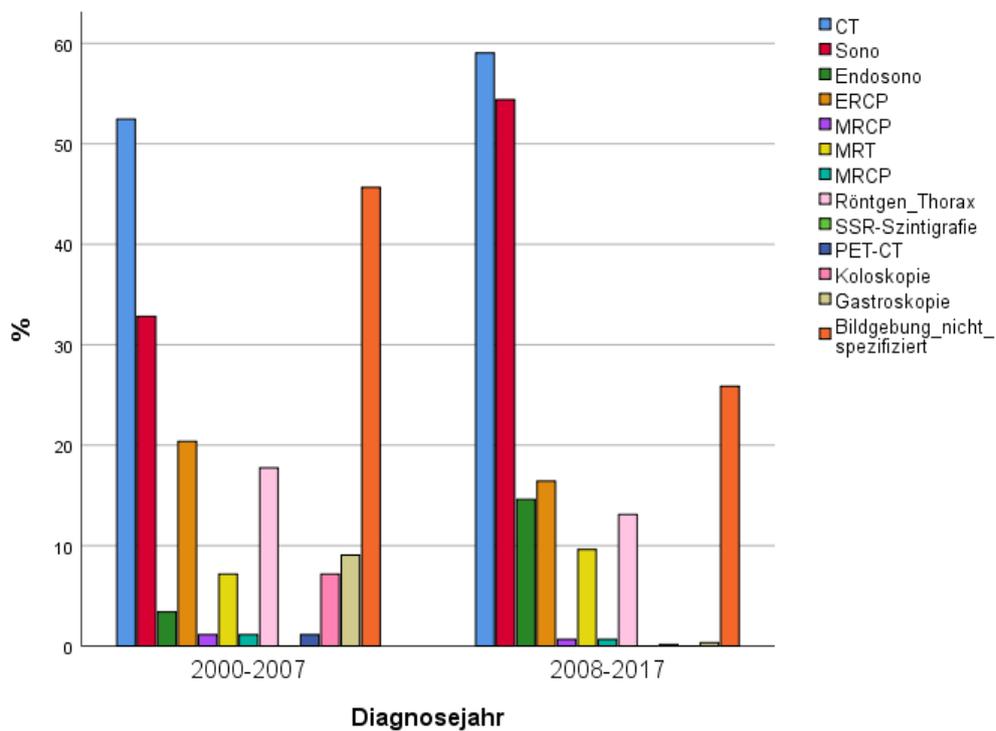


Abbildung 7: Bildgebung nach Diagnosejahr unterteilt in die Zeiträume 2000-2007 und 2008-2017.

### 3.5 Klinische und histopathologische Befunde

In folgenden Tabellen findet sich ein Überblick über den klinischen/präoperativen TNM-Status. Bei 62,8 % der Patienten fehlte die T-Klassifizierung (Tabelle 6) und bei 68,1 % die N-Klassifizierung (Tabelle 7). Im UICC Stadium 4 befanden sich grundsätzlich alle Patienten im fernmetastasierten Stadium M1, gelegentlich fanden sich Metastasen in mehr als einer Lokalisation im Körper. Abbildung 8 zeigt die häufigsten Lokalisationen der Fernmetastasen bei Erstdiagnose. 75,6 % der Patienten hatten bei Erstdiagnose bereits Lebermetastasen.

Tabelle 6: T-Klassifikation klinisch/präoperativ.

	Häufigkeit	Prozent
k.A.	545	62,8
1	12	1,4
2	64	7,4
3	96	11,1
4	142	16,4
X	9	1,0
Gesamt	868	100,0

Tabelle 7: N-Klassifikation klinisch/präoperativ.

	Häufigkeit	Prozent
k.A.	591	68,1
0	47	5,4
1	206	23,7
2	3	,3
X	21	2,4
Gesamt	868	100,0

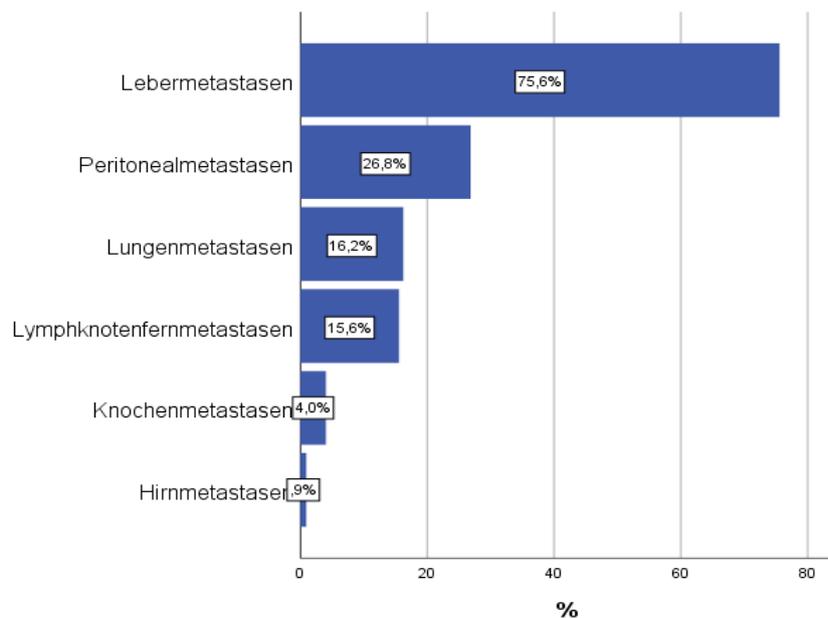


Abbildung 8: Häufige Lokalisationen der Fernmetastasen, dargestellt als Balkendiagramm.

Tabelle 8 gibt Auskunft über Tumorlokalisierung und Grading. Die häufigste Tumorlokalisierung bei 43,3 % der Patienten war der Pankreaskopf. In Abbildung 9 werden die häufigsten Tumorlokalisierungen anhand eines Kreisdiagrammes verbildlicht. Bei 32,4 % der Patienten wurde ein mäßig differenzierter Tumor (G2) diagnostiziert. Bei 24,7 % der Patienten war der Tumor schlecht differenziert (G3). Bei 40,9 % der Patienten gab es in den schriftlichen Dokumentationen keine Angabe zum Grading.

Tabelle 8: Lokalisation und Grading.

		Anzahl	Prozent
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf	376	43,3%
	C25.1 Pankreaskörper	110	12,7%
	C25.2 Pankreasschwanz	182	21,0%
	C25.8 überlappend	50	5,8%
	C25.9 Pankreas k.A.	150	17,3%
Grading	G1	13	1,5%
	G2	281	32,4%
	G3	214	24,7%
	G4	3	0,3%
	GX	2	0,2%
	G k.A.	355	40,9%
	Gesamt	868	100,0%

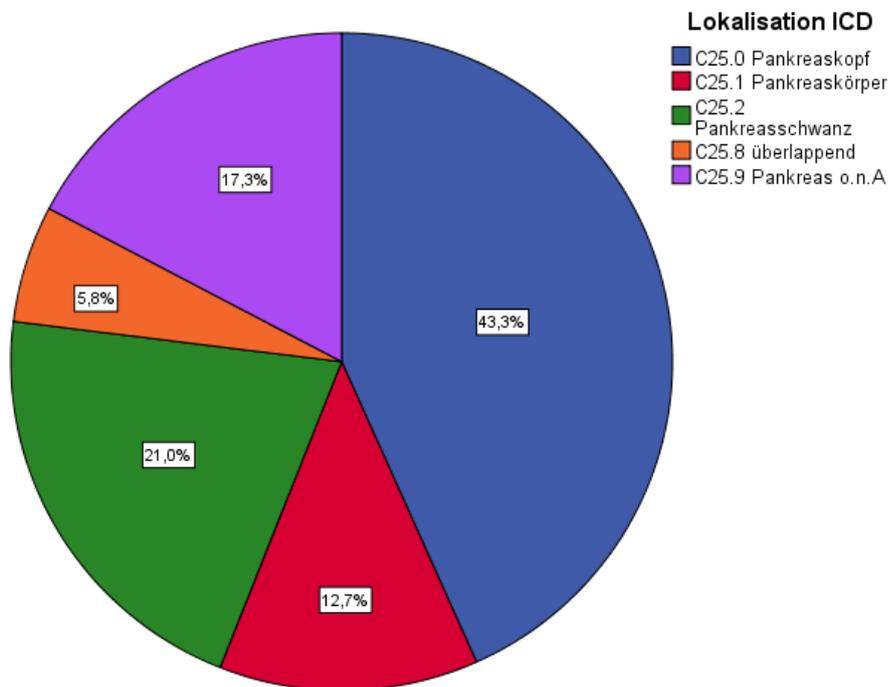


Abbildung 9: Lokalisation des Tumors, dargestellt als Kreisdiagramm.

## 3.6 Palliative Therapie

### 3.6.1 Stents

Tabelle 9 zeigt die absolute und prozentuale Häufigkeit von Gallengang-, Pankreas- und Duodenal-Stents. Pankreas- und Duodenal-Stents wurden nur sehr selten eingesetzt. Am häufigsten kam es zur Implantation eines Gallengang-Stents bei insgesamt 157 Personen (18,1 %).

Tabelle 9: Häufigkeit von palliativen Stentinterventionen nach Lokalisation.

		Anzahl	Prozent
Gallengang-Stent	ja	157	18,1%
	nein/k.A.	711	81,9%
Pankreas-Stent	ja	5	0,6%
	nein/k.A.	863	99,4%
Duodenal-Stent	ja	10	1,2%
	nein/k.A.	858	98,8%
	Gesamt	868	100,0%

### 3.6.2 Operative Interventionen

Es wurden innerhalb des Gesamtkollektivs von 868 Personen 190 palliative Operationen durchgeführt (21,9 %), die nicht im Zusammenhang mit einer Tumorresektion am Pankreas standen (Tabelle 10) Es erfolgten 61 Cholezystektomien, 2 Splenektomien und 7 Magenresektionen. Zudem erhielten 113 Patienten (13,0 %) eine palliative Bypass-Operation. Die Häufigkeit und Arten der Bypass-Operationen werden in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 10: Palliative Operationen.

		Anzahl	Prozent
Operation	Lokale Exzision Pankreas	7	0,8%
	Andere Operationen am Pankreas	3	0,3%
	palliative Operationen	190	21,9%
	keine Operation	668	77,0%
	Gesamt	868	100,0%

Tabelle 11: Art der Bypass-Operationen.

		Anzahl	Prozent
Art des Bypasses	Gastroenterostomie	44	5,1%
	Biliodigestive Anastomose	20	2,3%
	Doppelbypass	49	5,6%
	Kein Bypass	755	87,0%
	Gesamt	868	100,0%

Das folgende Diagramm (Abbildung 10) zeigt eine Deskription der Stents und Bypässe getrennt nach den Zeiträumen 2000-2007 und 2008-2017. Diese Zeiträume wurden, wie bereits erwähnt, gewählt, um Veränderung nach erstmaliger Implementierung der S3-Leitlinie zur Therapie des exokrinen Pankreaskarzinoms im Jahr 2006/2007 feststellen zu können. Es zeigte sich eine deutliche Abnahme der Bypass-Operationen im Zeitraum von 2008 bis 2017.

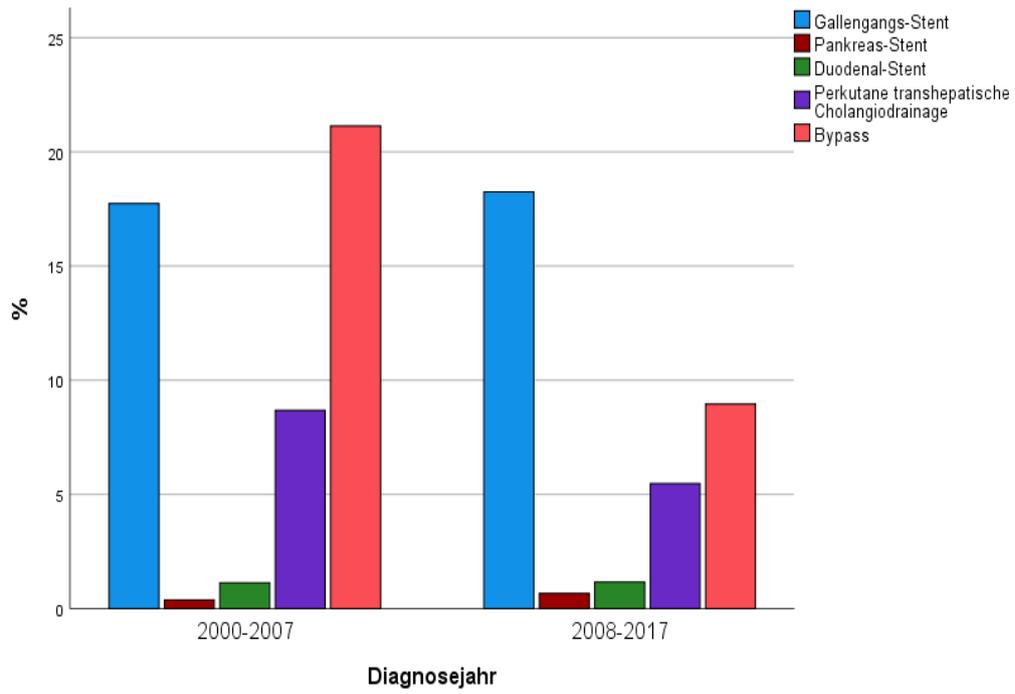


Abbildung 10: Bypässe nach Diagnosezeiträumen 2000-2007 und 2008-2017.

### 3.6.3 Radiotherapie

Die Anzahl der radiotherapierten Patienten belief sich lediglich auf 37 Patienten (4,3 %), wobei vor allem Fernmetastasen bestrahlt wurden. Tabelle 12 führt die Lokalisationen, bzw. Zielgebiete und die jeweilige Anzahl der bestrahlten Patienten auf.

Tabelle 12: Häufigkeit und Zielgebiete der Radiotherapie.

		Anzahl	Prozent
Radiotherapie- erstes Zielgebiet	Keine Radiotherapie	831	95,7%
	Becken	1	0,1%
	BWK 2-4	1	0,1%
	BWS	6	0,7%
	BWS/LWS Übergang	1	0,1%
	Ganzhirn	1	0,1%
	Gehirn	1	0,1%
	Hirnschädel	4	0,5%
	Ileosakralgelenk	1	0,1%
	Leber	1	0,1%
	LWK 4 - SWK 2	1	0,1%
	LWS	5	0,6%
	Lymphknoten n.n. bezeichnet	1	0,1%
	Pankreas	5	0,6%
	Pankreas + Lymphabflussgebiet	1	0,1%
	Rippen	1	0,1%
	Schulter/Hals-Region	1	0,1%
	Sternum	1	0,1%
	Teilhirn	1	0,1%
	Tumorregion mit regionärem Lymphabfluss	1	0,1%
Unbekannt	2	0,2%	
Gesamt		868	100,0%

### 3.6.4 Chemotherapie

Insgesamt erhielten 592 Patienten (68,2 %) eine primäre Chemotherapie. Tabelle 13 zeigt die häufigsten Substanzkombinationen bei der ersten Chemotherapie. Die insgesamt am häufigsten eingesetzten Substanzen waren Gemcitabin mono und Gemcitabinkombinationen.

Tabelle 13: Häufigste eingesetzte Substanzkombinationen in der ersten primären Chemotherapie.

		Anzahl	Prozent
Erste Chemokombinationen	Gemcitabin/Erlotinib	61	7,0%
	Gemcitabin/nab-Paclitaxel	43	5,0%
	Gemcitabin + andere	49	5,6%
	Gemcitabin mono	306	35,3%
	FOLFIRINOX	56	6,5%
	Andere Substanzen	77	8,9%
	Keine Chemotherapie	276	31,8%
	Gesamt	868	100,0%

Abbildung 11 zeigt die am häufigsten eingesetzten Substanzkombinationen bei der ersten Chemotherapie im Zeitverlauf. Im Jahr 2011 begann der Einsatz von FOLFIRINOX, während der Einsatz anderer Substanzen deutlich abnahm. Im Jahr 2014 begann der Einsatz von Gemcitabin + nab-Paclitaxel. In Abbildung 12 wurden alle Gemcitabinkombinationen unter „Gemcitabin + andere“ zusammengefasst.

Abbildung 13 zeigt die Veränderungen der verwendeten Substanzkombinationen erneut eingeteilt nach den Zeiträumen von 2000 bis 2007 und 2008 bis 2017. Zusätzlich wurde in Abbildung 14 zum genaueren Vergleich nach den drei in etwa gleich großen Zeiträumen von 2000 bis 2006, 2007 bis 2012 und 2013 bis 2017 eingeteilt. Dabei fällt auf, dass ab 2013 erstmals Gemcitabin + Paclitaxel und zunehmend FOLFIRINOX eingesetzt wurde.

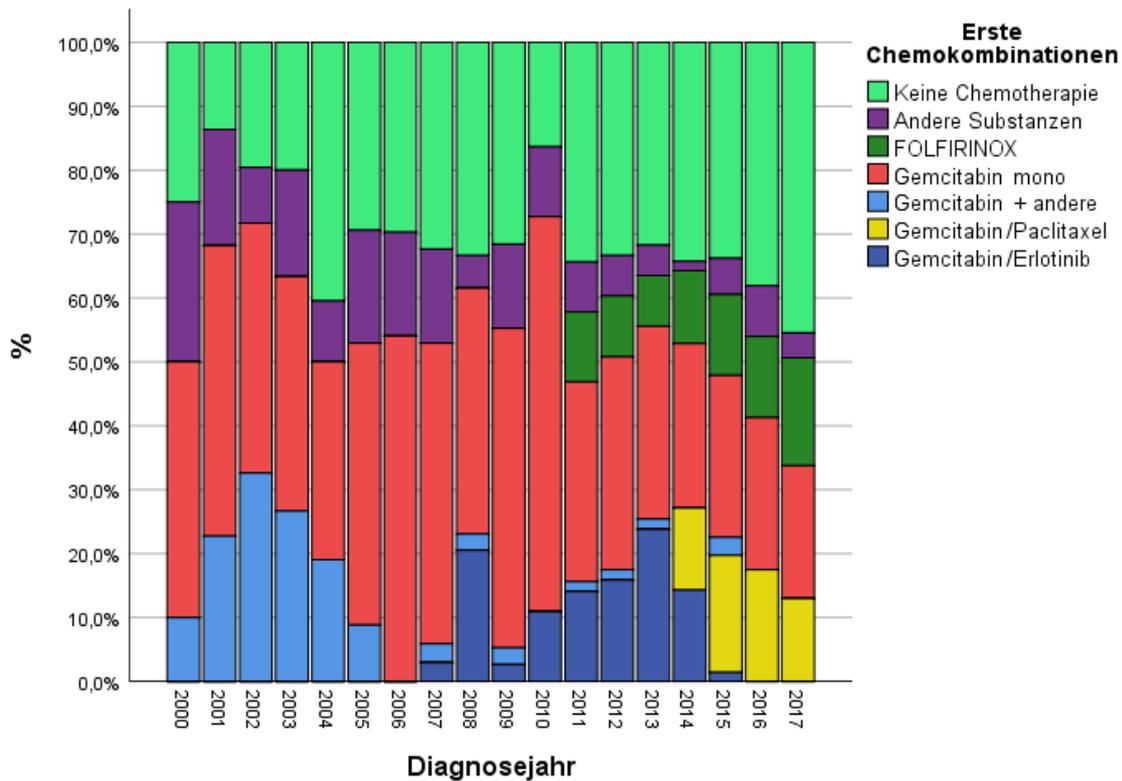


Abbildung 11: Häufigste Chemotherapiekombinationen nach Diagnosejahr, skaliert auf 100 %.

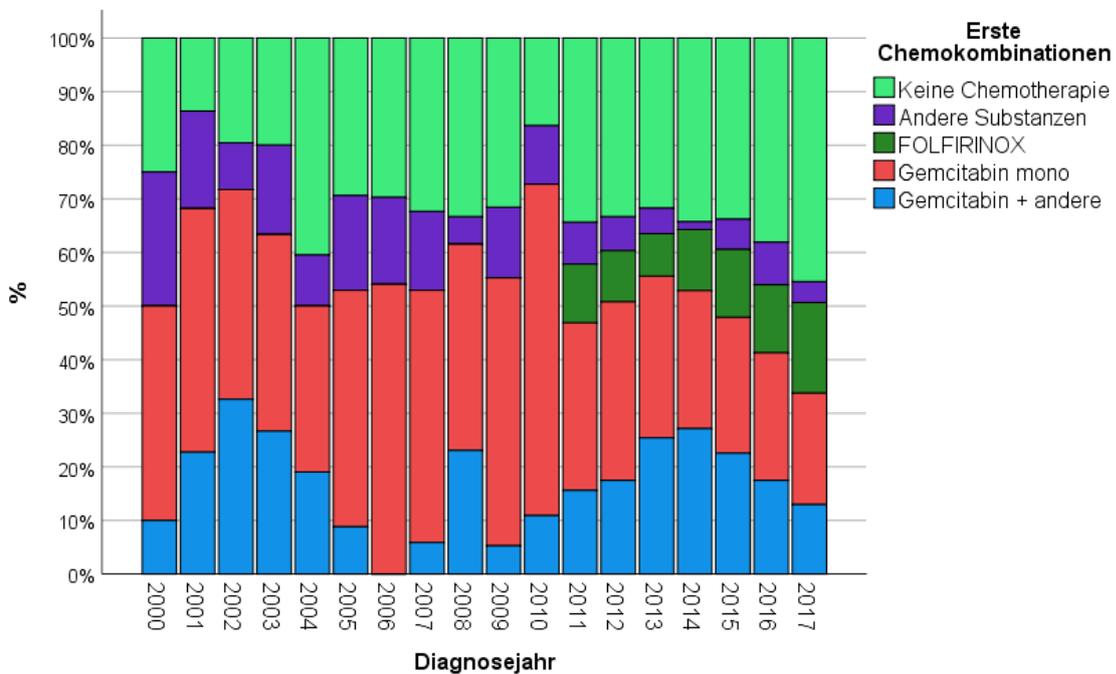


Abbildung 12: Häufige Chemotherapiekombinationen zusammengefasst nach Diagnosejahr, skaliert auf 100 % (alle Gemcitabinkombinationen wurden unter „Gemcitabin + andere“ zusammengefasst).

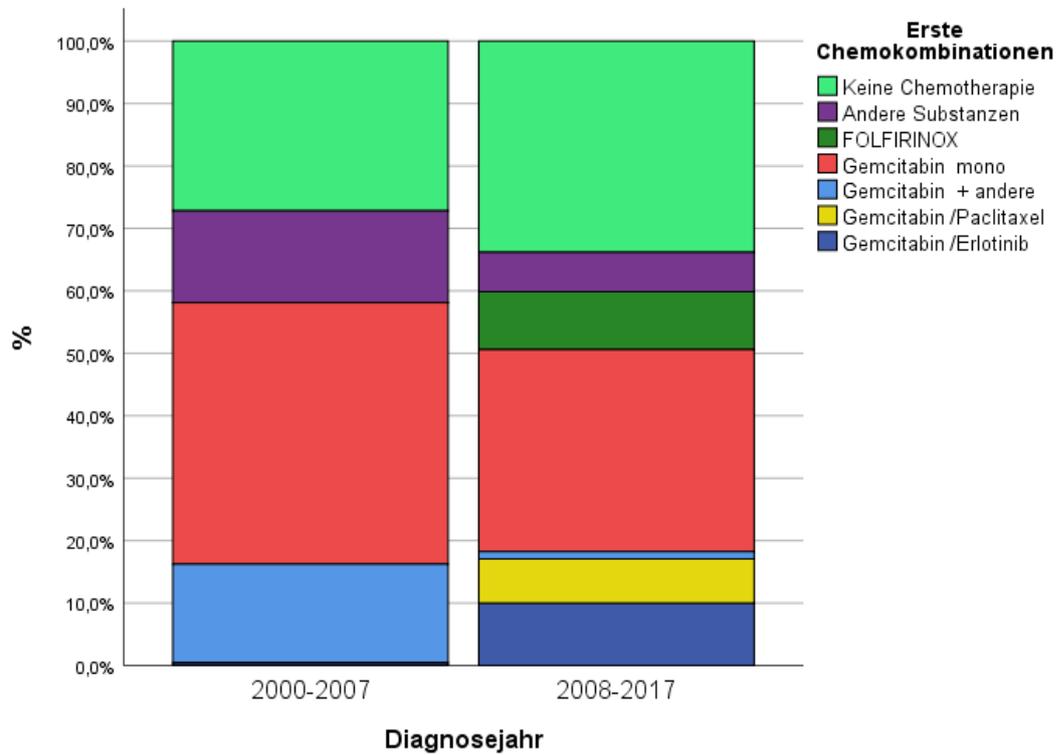


Abbildung 13: Häufigste Chemotherapiekombinationen eingeteilt in die Zeiträume 2000-2007 und 2008-2017.

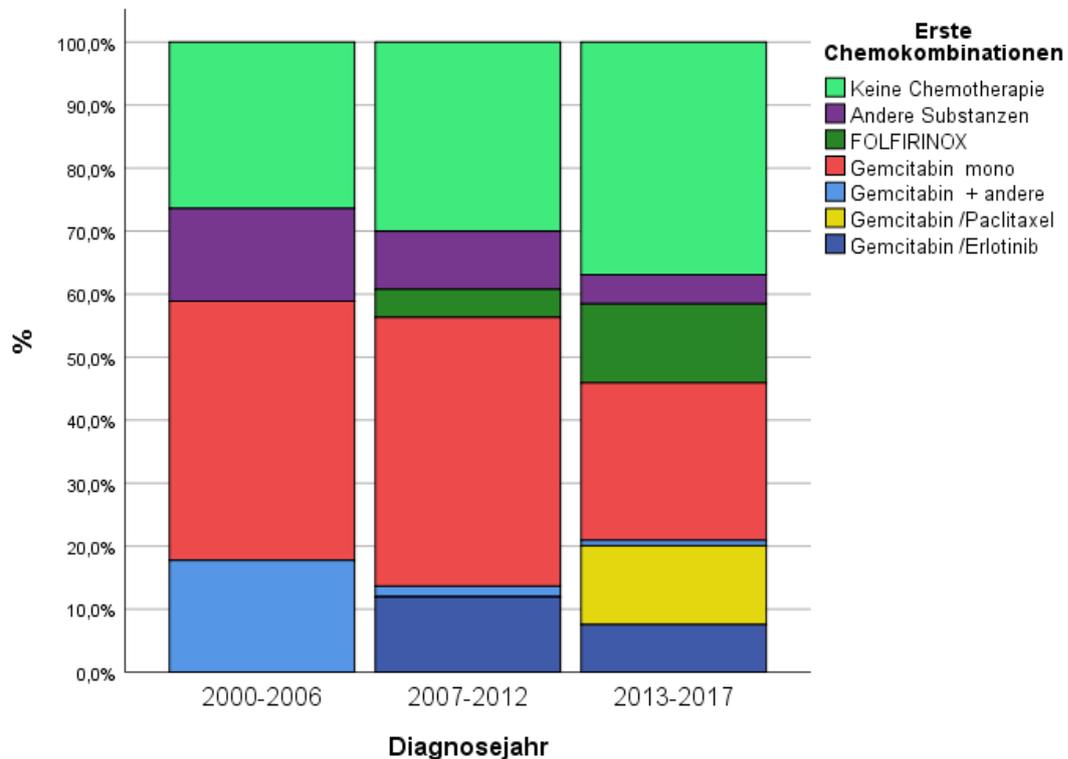


Abbildung 14: Häufigste Chemotherapiekombinationen eingeteilt in die Zeiträume 2000-2006, 2007-2012 und 2013-2017.

### 3.7 Zusammenhang zwischen Patientenmerkmalen bzw. histologischen Befunden und primärer Chemotherapie

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung von Geschlecht, Diagnosealter und Begleiterkrankungen in Abhängigkeit von der primären Chemotherapie (ja/nein) (Tabelle 14), fand sich innerhalb der Patientengruppe mit primärer Chemotherapie nach Anwendung des Chi-Quadrat-Tests ein signifikant niedriger Anteil von Patienten über 70 Jahre ( $p = 0,001$ ). Des Weiteren war innerhalb der Patientengruppe mit primärer Chemotherapie der Anteil von Patienten mit Begleiterkrankungen signifikant kleiner als unter den Patienten ohne Chemotherapie ( $p = 0,012$ ). Der Vergleich der Patienteneigenschaften nach Chemotherapie (ja/nein) ergab keinen signifikanten Zusammenhang beim Merkmal Geschlecht ( $p = 0,565$ ). Zusammengefasst besteht eine signifikante Abhängigkeit der Chemotherapie von Alter und Begleiterkrankungen, aber nicht vom Geschlecht.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Patienteneigenschaften in Abhängigkeit von Chemotherapie (ja/nein).

		Primäre Chemotherapie						Chi-Quadrat $p$
		ja		nein		Gesamt		
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Geschlecht	m	349	59,0%	157	56,9%	506	58,3%	,565
	w	243	41,0%	119	43,1%	362	41,7%	
Diagnosealter	<60	142	24,0%	29	10,5%	171	19,7%	< ,001
	60-69,9	189	31,9%	65	23,6%	254	29,3%	
	70,0+	261	44,1%	182	65,9%	443	51,0%	
Begleiterkrankung nach Charlson (mind. 1)	ja	305	51,5%	171	62,0%	476	54,8%	,012
	nein	255	43,1%	96	34,8%	351	40,4%	
	k.A.	32	5,4%	9	3,3%	41	4,7%	
	Gesamt	592	100,0%	276	100,0%	868	100,0%	

In Tabelle 15 wird die Häufigkeitsverteilung histologischer Befunde in Abhängigkeit von Chemotherapie (ja/nein) aufgezeigt. Beispielsweise war der Tumor in der Patientengruppe mit Chemotherapie mit 40,7 % weniger häufig im Pankreaskopf lokalisiert als in der Gruppe ohne Chemotherapie mit 48,9 % ( $p < 0,001$ ). Das duktales Adenokarzinom trat innerhalb der Gruppe mit Chemotherapie mit 91,0 % weniger häufig auf als in der Gruppe ohne Chemotherapie mit 95,7 % ( $p = 0,017$ ). Unter den Patienten mit Chemotherapie war mit 37,2 % das Grading 1-2 signifikant häufiger vertreten als bei den Patienten ohne Chemotherapie (26,8 %), allerdings fehlten bei den Patienten ohne Chemotherapie mit 50% deutlich häufiger Angaben zum Grading ( $p = 0,001$ ). Patienten mit Chemotherapie hatten mit 78,5 % häufiger Lebermetastasen als Patienten ohne Chemotherapie mit 69,2 % ( $p = 0,003$ ). Kurz zusammengefasst ergibt sich nach dem Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Zusammenhang zwischen Chemotherapie (ja/nein) und der Lokalisation des Tumors, der histologischen Gruppe, dem Grading und dem Vorliegen von Lebermetastasen.

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung histologischer Befunde in Abhängigkeit von Chemotherapie (ja/nein).

		Primäre Chemotherapie						Chi- Quadrat
		ja		nein		Gesamt		
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	$p$
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf	241	40,7%	135	48,9%	376	43,3%	<b>&lt;,001</b>
	C25.1 Pankreaskörper	91	15,4%	19	6,9%	110	12,7%	
	C25.2 Pankreasschwanz	125	21,1%	57	20,7%	182	21,0%	
	C25.8 Teilbereiche überlappend	44	7,4%	6	2,2%	50	5,8%	
	C25.9 Pankreas k.A.	91	15,4%	59	21,4%	150	17,3%	
Histologie Gruppe	Duktales Adeno-Ca	539	91,0%	264	95,7%	803	92,5%	<b>,017</b>
	Muzinös/muzinös- zystisches Adeno-Ca	24	4,1%	9	3,3%	33	3,8%	
	Andere Karzinome	29	4,9%	3	1,1%	32	3,7%	
Grading	G1/2	220	37,2%	74	26,8%	294	33,9%	<b>,001</b>
	G3/4	153	25,8%	64	23,2%	217	25,0%	
	GX/k.A.	219	37,0%	138	50,0%	357	41,1%	
Lebermetastasen	ja	465	78,5%	191	69,2%	656	75,6%	<b>,003</b>
	nein	127	21,5%	85	30,8%	212	24,4%	
	Gesamt	592	100,0%	276	100,0%	868	100,0%	

### 3.8 Vergleich der Gesamtüberlebensraten

#### 3.8.1 Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv

Betrachtet wird hier das gesamte Kollektiv von 868 Patienten. Die Follow-up-Zeit betrug im Mittel 105,8 Monate und im Median 96,1 Monate. Während des Beobachtungszeitraumen starben 849 der 868 Patienten. Die mittlere und mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 7,7 bzw. 4,9 Monate (Tabelle 16).

Tabelle 16: Mittlere und mediane Überlebenszeit im gesamten Patientenkollektiv.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit							
Mittelwert				Median			
Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
7,732	,542	6,670	8,793	<b>4,928</b>	,262	4,414	5,442

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtüberlebenszeit des Kollektivs.

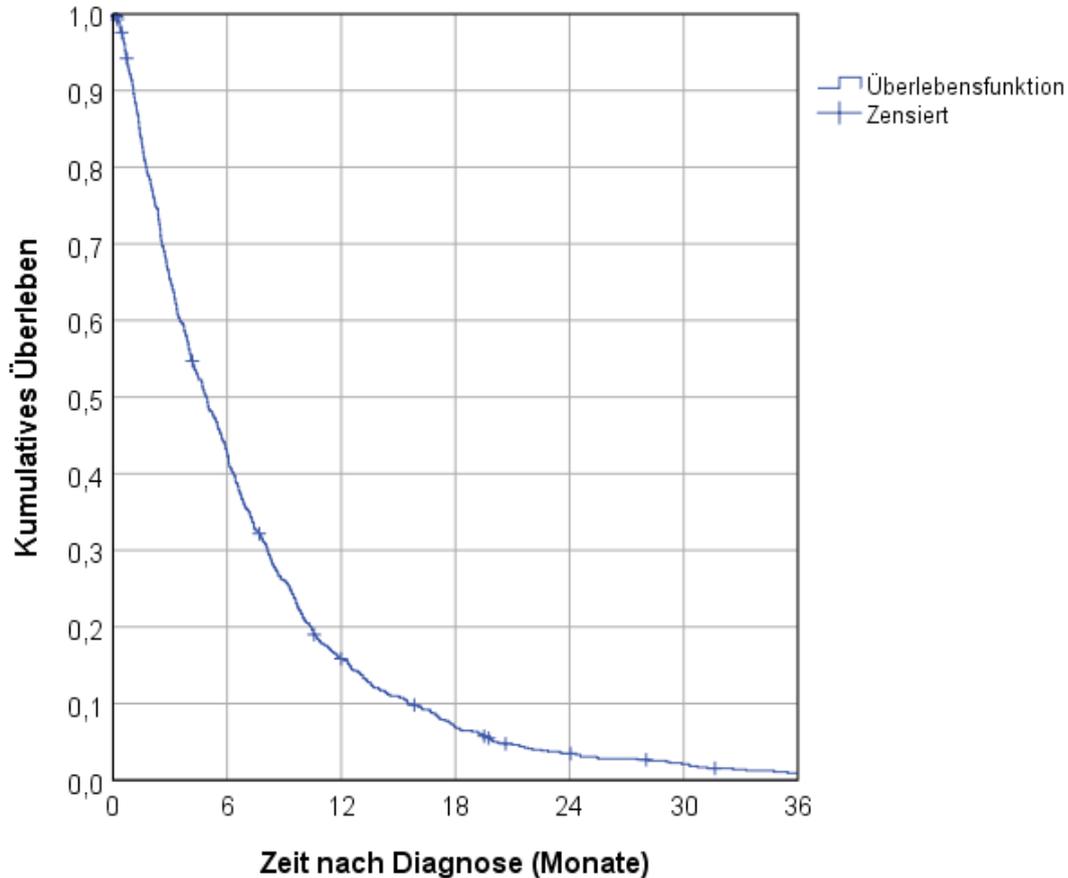


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Gesamtüberlebenszeit des Gesamtkollektivs.

### 3.8.2 Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv nach primärer Chemotherapie

Unter den 592 Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, starben 579 und unter den 276 Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, starben 270 während des Beobachtungszeitraums. Das mediane Überleben der Patienten mit Chemotherapie betrug 6,5 Monate und war damit etwa drei Mal so lange wie das mediane Überleben von 2,2 Monaten der Patienten, die keine Chemotherapie erhielten (Tabelle 17).

Tabelle 17: Mittlere und mediane Überlebenszeit im Gesamtkollektiv nach primärer Chemotherapie (ja/nein).

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Primäre Chemotherapie	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	9,294	,630	8,059	10,530	<b>6,505</b>	,259	5,997	7,013
nein	3,630	,396	2,853	4,407	<b>2,201</b>	,153	1,901	2,501
Gesamt	7,732	,542	6,670	8,793	4,928	,262	4,414	5,442

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

In Abbildung 16 wird anhand einer Kaplan-Meier-Kurve die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit und ohne primäre Chemotherapie dargestellt.

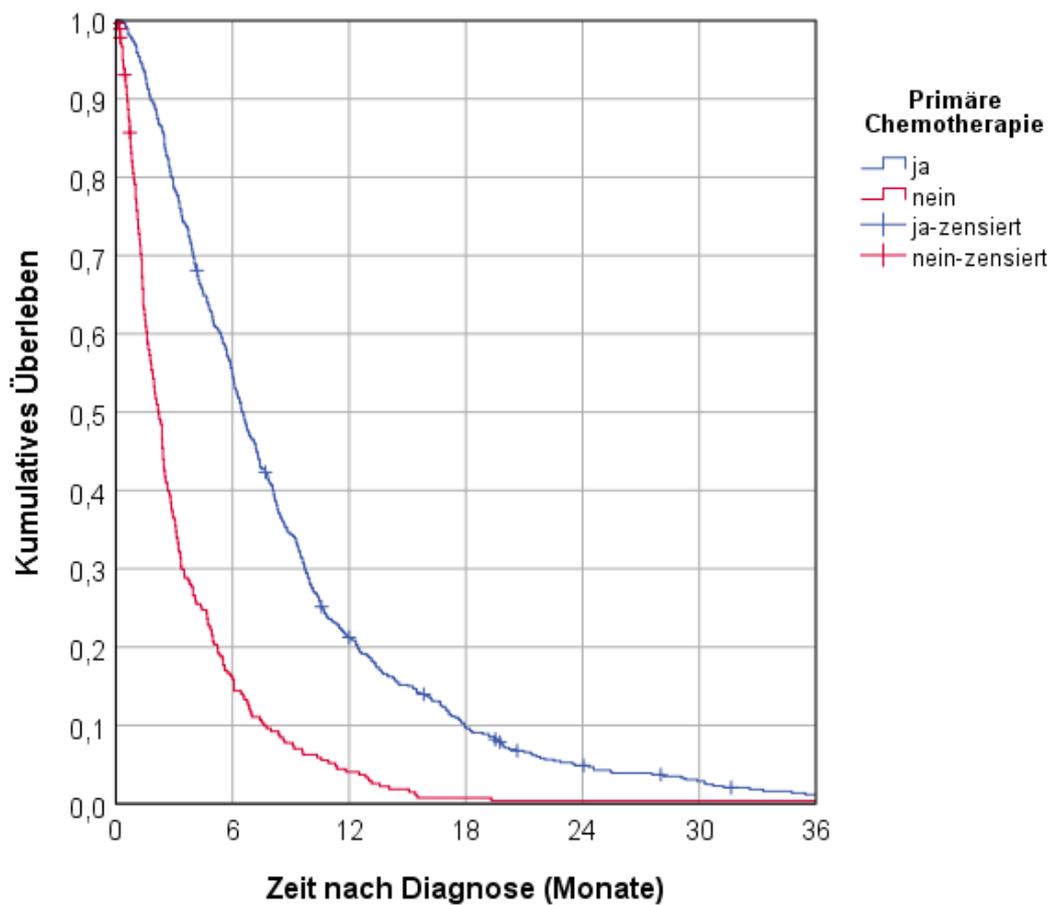


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv nach primärer Chemotherapie (ja/nein).

Im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox zeigte sich eine hochsignifikant längere Überlebenszeit in der Patientengruppe mit primärer Chemotherapie im Vergleich zur Gruppe ohne primäre Chemotherapie ( $p < 0,001$ ).

### 3.8.3 Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv nach primärer Chemotherapie ohne Frühverstorbene

Alle Berechnungen beziehen sich von nun an auf das Patientenkollektiv abzüglich der innerhalb von 30 Tagen nach Diagnose verstorbener Patienten. Damit bleibt ein Gesamtkollektiv von 793, wovon insgesamt 574 Personen eine primäre Chemotherapie erhielten. Auffällig war hierbei ein ungefähr 7-fach erhöhter Anteil von Frühverstorbenen in der Gruppe ohne Chemotherapie. Während des Beobachtungszeitraums starben 561 der chemotherapierten und 219 der nicht chemotherapierten Patienten. Schließt man die Gruppe der Frühverstorbenen aus, zeigte sich ein Anstieg der medianen Gesamtüberlebenszeit auf 5,6 Monate im Vergleich zu 4,9 Monaten im Gesamtkollektiv.

Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten ohne Erhalt einer primären Chemotherapie 2,8 Monate und bei Patienten mit primärer Chemotherapie 6,7 Monate. In Abbildung 17 werden die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit und ohne Chemotherapie unter Abzug der Frühverstorbenen gezeigt.

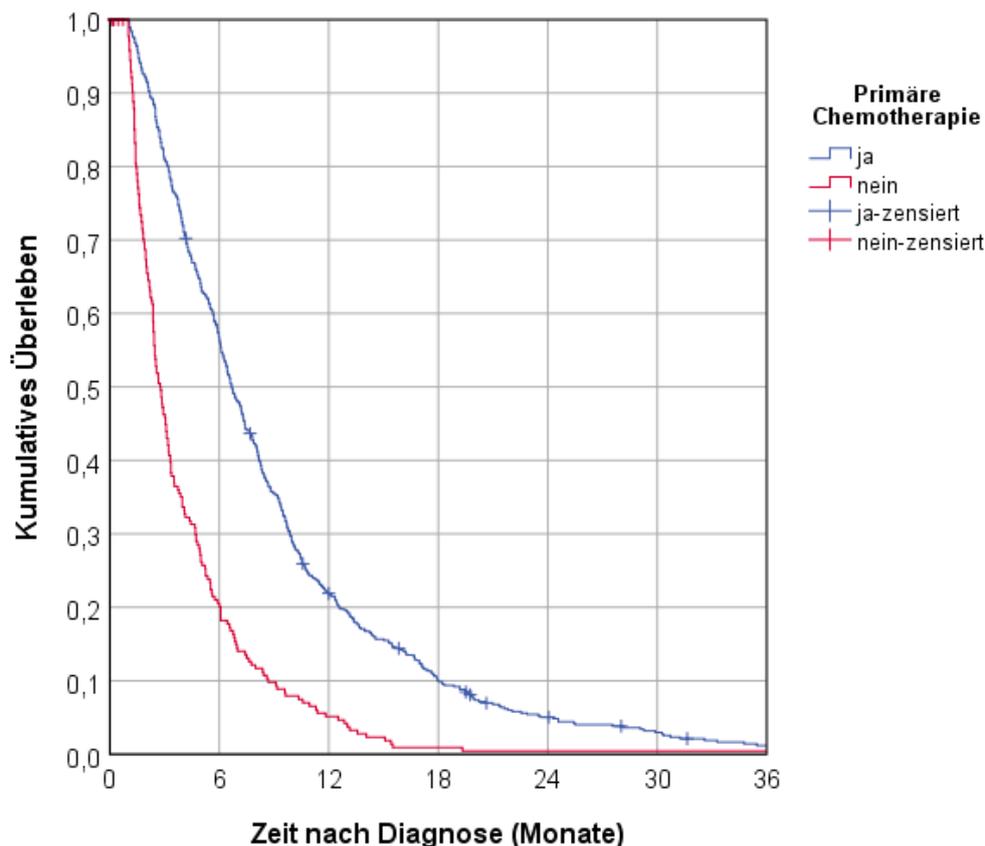


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach primärer Chemotherapie (ja/nein) ohne Frühverstorbene.

Im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox zeigte sich weiterhin ein hochsignifikanter Überlebensvorteil der Patientengruppe, die eine palliative Chemotherapie erhielt ( $p < 0,001$ ).

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse (Tabelle 18) zeigte sich eine deutlich signifikante HR von 0,405 (95 %-KI: 0,345-0,477;  $p < 0,001$ ) zugunsten der Patienten, die eine palliative Chemotherapie erhielten. In der multivariablen Analyse blieb das Ergebnis hochsignifikant mit einer HR von 0,377 (95 %-KI: 0,317-0,449;  $p < 0,001$ ).

Zudem wurden weitere klinische und histopathologische Einflussfaktoren mit einbezogen, die in Tabelle 18 aufgeführt sind. Ein signifikant größeres Sterberisiko wiesen Patienten mit dem Diagnosealter  $>70$  Jahre im Vergleich zu allen Patienten mit dem Diagnosealter von  $<70$  Jahren auf. In der univariablen Cox-Regression ergab sich eine HR von 1,525 (95 %-KI: 1,267-1,835;  $p < 0,001$ ), in der multivariablen Cox-Regression verblieb eine signifikante HR von 1,329 (95 %-KI: 1,329-1,094;  $p = 0,004$ ). Des Weiteren ergab sich eine hochsignifikante HR und ein erhöhtes Sterberisiko in der Patientengruppe mit einem Grading G3/4 im Vergleich zur Gruppe G1/2. In der univariablen Cox-Regression betrug die HR 1,524 (95 %-KI: 1,263-1,837;  $p < 0,001$ ), in der multivariablen Cox-Regression betrug die HR 1,556 (95 %-KI: 1,285-1,883;  $p < 0,001$ ). Auch die Kategorie Lebermetastasen (ja/nein) zeigte ein signifikant erhöhtes Sterberisiko in der Patientengruppe mit Lebermetastasen. Die HR betrug in der univariablen Analyse 1,367 (95 %-KI: 1,157-1,615;  $p < 0,001$ ) und erhöhte sich in der multivariablen Analyse auf 1,550 (95 %-KI: 1,307-1,839;  $p < 0,001$ ). Das Fehlen von Begleiterkrankungen ergab in der univariablen Analyse ein signifikant niedrigeres relatives Sterberisiko mit einer HR von 0,841 (95 %-KI: 0,726-0,974;  $p = 0,021$ ), in der multivariablen Analyse kam es mit einer HR von 0,921 (95 %-KI: 0,790-1,074;  $p = 0,294$ ) zu keinem signifikanten Ergebnis mehr. Zusätzlich zu den in der Tabelle aufgeführten Einflussfaktoren wurde die Auswirkung von Peritonealmetastasen auf die Überlebensdauer untersucht. Hierbei kam es in der univariablen Analyse zu keiner signifikanten Verringerung des Gesamtüberlebens der betroffenen Patientengruppe. Im stufenweisen Stepwise-Backward-Modell bestätigte sich der Überlebensvorteil der Patienten mit primärer Chemotherapie mit einer HR von 0,384 (95 %-KI 0,324-0,455,  $p < 0,001$ ). Zusammengefasst verblieben neben der Chemotherapie lediglich Diagnosealter, Grading und Lebermetastasen als signifikante Einflussfaktoren.

Tabelle 18: Uni- und Multivariable Cox- Regressionsanalyse Chemotherapie (ja/nein) unter Einbezug klinischer und histopathologischer Einflussfaktoren.

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primäre Chemotherapie	nein		1,000				1,000		
	ja	<b>&lt;,001</b>	,405	,345	,477	<b>&lt;,001</b>	,377	,317	<b>,449</b>
Geschlecht	m		1,000				1,000		
	w	,930	1,006	,872	1,161	,837	1,016	,876	1,177
Diagnosealter	<60		1,000				1,000		
	60-69,9	,183	1,148	,937	1,407	,611	1,055	,859	1,296
	70,0+	<b>&lt;,001</b>	1,525	1,267	1,835	<b>,004</b>	1,329	1,094	1,615
Begleiterkrankung (mind. 1)	ja		1,000				1,000		
	nein	<b>,021</b>	,841	,726	,974	,294	,921	,790	1,074
	k.A.	,580	,910	,653	1,269	,729	1,061	,757	1,487
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf		1,000				1,000		
	C25.1 Pankreaskörper	,901	1,014	,813	1,265	,308	1,124	,898	1,407
	C25.2 Pankreasschwanz	,261	1,115	,923	1,347	,100	1,176	,969	1,428
	C25.8 Teilbereiche überlappend	,932	,987	,727	1,340	,389	1,146	,840	1,564
	C25.9 Pankreas	,162	1,155	,944	1,413	,052	1,225	,998	1,504
	k.A.								
Histologie Gruppe	Duktales Adeno-Ca		1,000				1,000		
	Muzinös/muzinöz-zystisches Adeno-Ca	,693	,931	,653	1,327	,417	,861	,599	1,237
	Andere Karzinome	,948	,987	,677	1,441	,796	1,052	,715	1,547
Grading	G1/2		1,000				1,000		
	G3/4	<b>&lt;,001</b>	1,524	1,263	1,837	<b>&lt;,001</b>	1,556	1,285	1,883
	GX/k.A.	<b>&lt;,001</b>	1,387	1,178	1,632	,006	1,263	1,069	1,493
Lebermetastasen	nein		1,000				1,000		
	ja	<b>&lt;,001</b>	1,367	1,157	1,615	<b>&lt;,001</b>	1,550	1,307	1,839

### 3.8.4 Schätzer der Hazard Ratio für das Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie in verschiedenen Subgruppen

In einer uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalyse wurde zusätzlich für verschiedene Subgruppen das Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie (ja/nein), weiterhin unter Ausschluss aller Frühverstorbenen, berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 und Abbildung 18 zusammengefasst. Der Effekt der primären Chemotherapie auf das Gesamtüberleben in den einzelnen Gruppen, ausgedrückt als Hazard Ratio, lag in der multivariablen Analyse zumeist hochsignifikant zwischen 0,176 und 0,493.

Tabelle 19: Schätzer der Hazard Ratio für das Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie (ja/nein) in verschiedenen Subgruppen.

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primäre Chemotherapie	Gesamt (ja/nein)	<,001	,405	,345	,477	<,001	,377	,317	,449
Geschlecht	m	<,001	,414	,334	,514	<,001	,375	,296	,474
	w	<,001	,385	,299	,495	<,001	,346	,266	,452
Diagnosealter	<60	<,001	,353	,226	,552	<,001	,274	,169	,445
	60-69,9	<,001	,521	,375	,722	<,001	,410	,285	,590
	70,0+	<,001	,396	,319	,492	<,001	,355	,280	,450
Begleiterkrankung (mind. 1)	ja	<,001	,377	,303	,468	<,001	,329	,259	,417
	nein	<,001	,449	,344	,585	<,001	,395	,296	,527
	k.A.	,026	,347	,137	,884	,008	,220	,072	,675
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf	<,001	,375	,294	,478	<,001	,328	,251	,428
	C25.1 Pankreaskörper	<,001	,373	,219	,634	<,001	,337	,185	,613
	C25.2 Pankreasschwanz	<,001	,403	,277	,585	<,001	,439	,290	,666
	C25.8 Teilbereiche überlappend	,293	,573	,203	1,616	,524	,640	,163	2,522
	C25.9 Pankreas	<,001	,396	,272	,575	<,001	,280	,183	,427
	k.A.								
Histologie Gruppe	Duktales Adeno-Ca	<,001	,392	,331	,464	<,001	,363	,304	,434
	Muzinös/muzinöszystisches Adeno-Ca	,393	,708	,321	1,562	,009	,186	,053	,652
	Andere Karzinome	,390	,404	,051	3,191	,533	,379	,018	8,007
Grading	G1/2	<,001	,459	,343	,613	<,001	,403	,296	,549
	G3/4	<,001	,233	,161	,338	<,001	,176	,114	,270
	GX/k.A.	<,001	,432	,338	,551	<,001	,411	,316	,534

Lebermetastasen	nein	<,001	,440	,323	,600	<,001	,434	,311	,605
	ja	<,001	,354	,291	,430	<,001	,352	,287	,433

Der Forest-Plot in Abbildung 18 verbildlicht den signifikant positiven Effekt auf die Überlebenszeit der Patienten durch Erhalt einer primären Chemotherapie in nahezu allen Subgruppen.

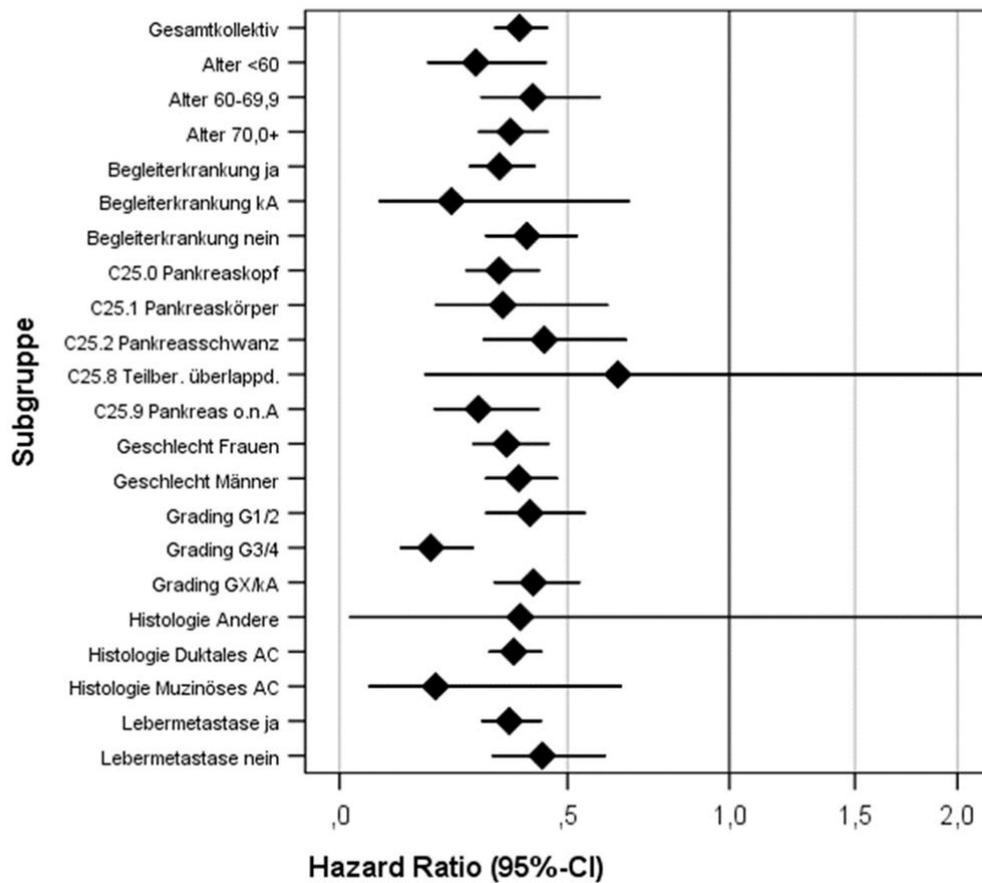


Abbildung 18: Forest-Plot: verlängerte Überlebenszeit der Patienten mit palliativer Chemotherapie innerhalb Subgruppen, ausgedrückt als Hazard Ratios aus den multivariablen Cox-Regressionen.

### 3.8.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit häufiger primärer Chemotherapieprotokolle ohne Frühverstorbene

Schließt man nun die 297 Patienten aus, die keine Chemotherapie erhielten, verbleiben 574 Patienten. Im folgenden Abschnitt werden nur die Patienten betrachtet, die eine primäre Chemotherapie erhielten - ohne alle Frühverstorbenen. Diese werden detailliert nach dem Effekt der einzelnen Protokolle auf das Gesamtüberleben untersucht. Die einzelnen Chemotherapiegruppen wurden wie in Tabelle 20 aufgeteilt. Diese zeigt sowohl die Anzahl der Patienten als auch die Anzahl der Ereignisse.

Tabelle 20: Anzahl der Patienten innerhalb der häufigsten Chemotherapieprotokolle mit Anzahl der Ereignisse.

<b>Zusammenfassung der Fallverarbeitung</b>					
Erste Chemokombinationen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		
			N	Prozent	
Gemcitabin/Erlotinib	60	58	2	3,3%	
Gemcitabin/nab-Paclitaxel	42	39	3	7,1%	
Gemcitabin + andere	48	48	0	0,0%	
Gemcitabin mono	294	291	3	1,0%	
FOLFIRINOX	56	53	3	5,4%	
Andere Substanzen	74	72	2	2,7%	
<b>Gesamt</b>	<b>574</b>	<b>561</b>	<b>13</b>	<b>2,3%</b>	

In Tabelle 21 werden die medianen Gesamtüberlebenszeiten der einzelnen Gruppen aufgeführt. Gemcitabin/nab-Paclitaxel (8,6 Monate), Gemcitabin + andere (9,5 Monate) und FOLFIRINOX (8,3 Monate) führen diese Liste an. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug, wie bereits in Kapitel 3.8.3 aufgeführt, insgesamt 6,7 Monate.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abbildung 19 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit primärer Chemotherapie nach Chemotherapieprotokoll.

Tabelle 21: Mediane Überlebenszeit bei Patienten mit primärer Chemotherapie in Abhängigkeit häufiger Chemotherapieprotokolle.

Erste Chemokombinationen	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Gemcitabin/Erlotinib	9,533	1,734	6,134	12,931	6,505	,447	5,630	7,381
Gemcitabin/nab-Paclitaxel	10,105	1,234	7,686	12,524	8,641	,373	7,910	9,371
Gemcitabin + andere	10,238	1,043	8,194	12,281	9,528	,854	7,855	11,201
Gemcitabin mono	7,849	,362	7,139	8,559	5,979	,263	5,464	6,495
FOLFIRINOX	11,123	1,393	8,393	13,854	8,312	1,127	6,103	10,521
Andere Substanzen	12,671	3,209	6,380	18,961	7,326	,601	6,149	8,504
<b>Gesamt</b>	<b>9,565</b>	<b>,647</b>	<b>8,297</b>	<b>10,833</b>	<b>6,702</b>	<b>,262</b>	<b>6,189</b>	<b>7,216</b>

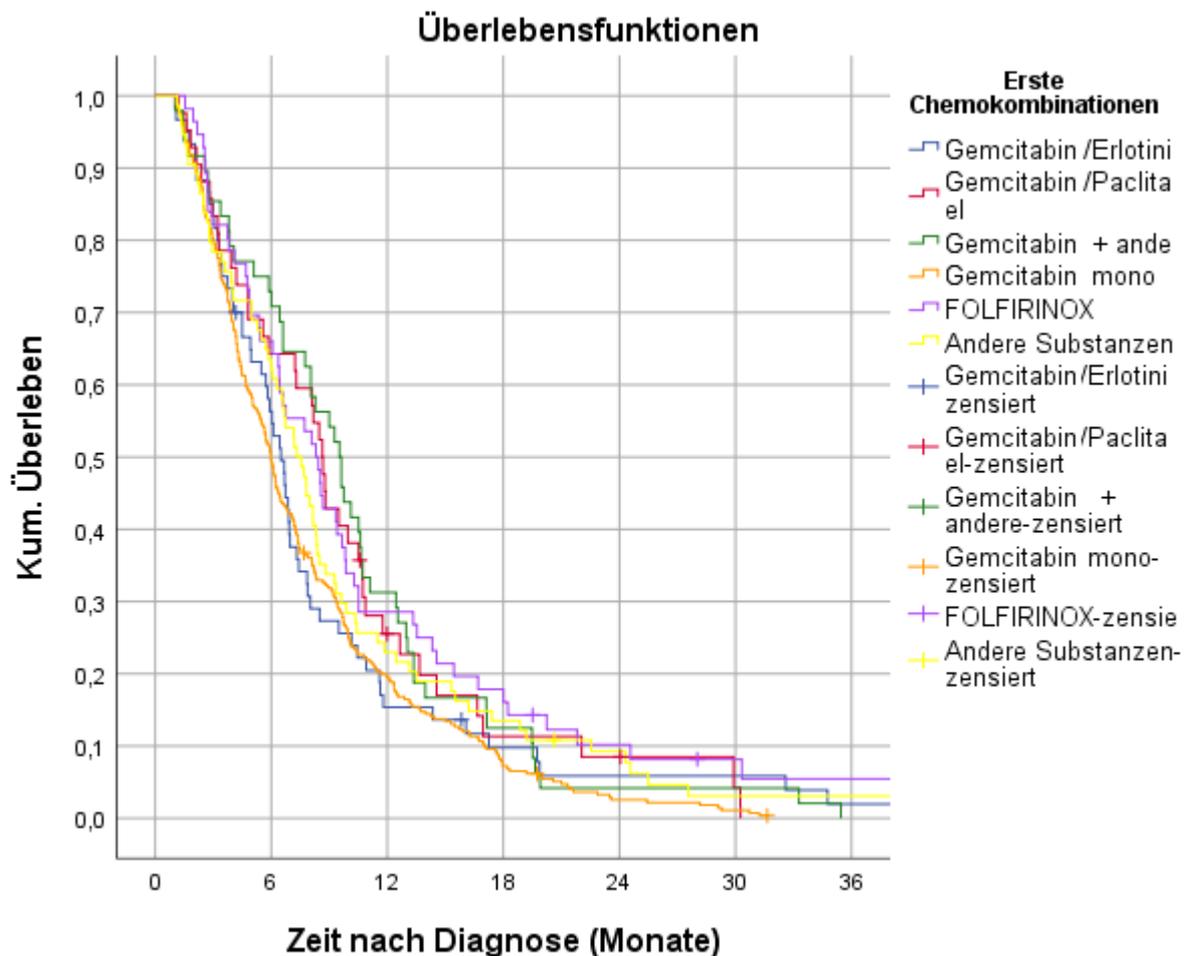


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zum Überleben der Patienten mit primärer Chemotherapie nach Chemotherapieprotokoll.

Der Log-Rank-Test nach Mantel-Cox (Tabelle 22) ergab einen signifikanten Überlebensvorteil von FOLFIRINOX gegenüber Gemcitabin mono ( $p = 0,009$ ) und von Gemcitabin + andere gegenüber Gemcitabin mono ( $p = 0,025$ ).

Tabelle 22: Log-Rank-Test zum Überleben der Patienten mit primärer Chemotherapie nach Chemotherapieprotokoll.

	Gemcitabin/ Erlotinib		Gemcitabin/ Paclitaxel		Gemcitabin + andere		Gemcitabin mono		FOLFIRI- NOX		Andere Substanzen	
	Chi- Quad rat	Sig.	Chi- Quad rat	Sig.	Chi- Quad rat	Sig.	Chi- Quad rat	Sig.	Chi- Quad rat	Sig.	Chi- Quad rat	Sig.
Gemcitabin/Erlotinib			1,186	,276	1,696	,193	,677	,411	1,959	,162	,748	,387
Gemcitabin/Paclitaxel	1,186	,276			,075	,784	3,338	,068	,088	,767	,355	,551
Gemcitabin + andere	1,696	,193	,075	,784			5,048	<b>,025</b>	,133	,716	,316	,574
Gemcitabin mono	,677	,411	3,338	,068	5,048	,025			6,812	,009	3,087	,079
FOLFIRINOX	1,959	,162	,088	,767	,133	,716	6,812	<b>,009</b>			,607	,436
Andere Substanzen	,748	,387	,355	,551	,316	,574	3,087	,079	,607	,436		

In Tabelle 23 wurden anhand der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalyse die häufigsten Chemotherapieprotokolle mit der Gruppe Gemcitabin mono verglichen. In der univariablen Cox-Regressionsanalyse zeigte sich mit einer signifikanten HR von 0,729 (95 %-KI: 0,528-0,975;  $p = 0,034$ ) ein Überlebensvorteil der Patienten, die „Gemcitabin+ andere“ gegenüber Gemcitabin mono erhielten. In der multivariablen Analyse blieb das Ergebnis mit einer HR von 0,734 (95 %-KI: 0,531-1,015;  $p = 0,062$ ) jedoch nicht signifikant. Auch Patienten mit dem Therapieprotokoll FOLFIRINOX zeigten in der univariablen Cox-Regressionsanalyse eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber Patienten mit Gemcitabin mono mit einer HR von 0,679 (95 %-KI: 0,506-0,911;  $p = 0,010$ ). In der multivariablen Analyse blieb das Ergebnis nicht signifikant (HR 0,776(95 %-KI: 0,565-1,065;  $p = 0,112$ )).

Tabelle 23: Uni- und Multivariable Cox- Regression für das Gesamtüberleben innerhalb der häufigsten Chemotherapieprotokolle gegenüber der Gruppe Gemcitabin mono.

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primäre Chemotherapie	Gemcitabin mono		1,000				1,000		
	Gemcitabin + Erlotinib	,461	,899	,676	1,194	,760	,954	,703	1,294
	Gemcitabin+ n-Paclitaxel	,064	,729	,521	1,018	,160	,782	,555	1,102
	Gemcitabin + andere	<b>,034</b>	,718	,528	,975	,062	,734	,531	1,015
	FOLFIRINOX	<b>,010</b>	,679	,506	,911	,116	,776	,565	1,065
	Andere Substanzen	,061	,780	,601	1,012	,112	,804	,615	1,052

### 3.8.6 Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie mit FOLFIRINOX und Fluorouracilkombinationen ohne Frühverstorbene

Im folgenden Abschnitt werden von den insgesamt 574 Patienten mit primärer Chemotherapie diejenigen genauer betrachtet, die das Schema FOLFIRINOX erhielten. Die Anzahl beläuft sich auf lediglich 56 Patienten, die den 518 Patienten gegenübergestellt werden, die kein FOLFIRINOX erhielten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit dieser Gruppe betrug 8,3 Monate, während die mediane Gesamtüberlebenszeit derjenigen, die ein anderes Schema erhielten, bei 6,6 Monaten lag (Tabelle 24). Abbildung 20 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit und ohne FOLFIRINOX. Im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox ergab sich knapp kein signifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe mit dem Therapieschema FOLFIRINOX ( $p=0,058$ ).

Tabelle 24: Mediane Gesamtüberlebenszeit der Patientengruppen mit und ohne Therapieprotokoll FOLFIRINOX.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
FOLFIRINOX	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	11,123	1,393	8,393	13,854	8,312	1,127	6,103	10,521
nein	9,232	,614	8,029	10,435	6,604	,275	6,066	7,142
Gesamt	9,565	,647	8,297	10,833	6,702	,262	6,189	7,216

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

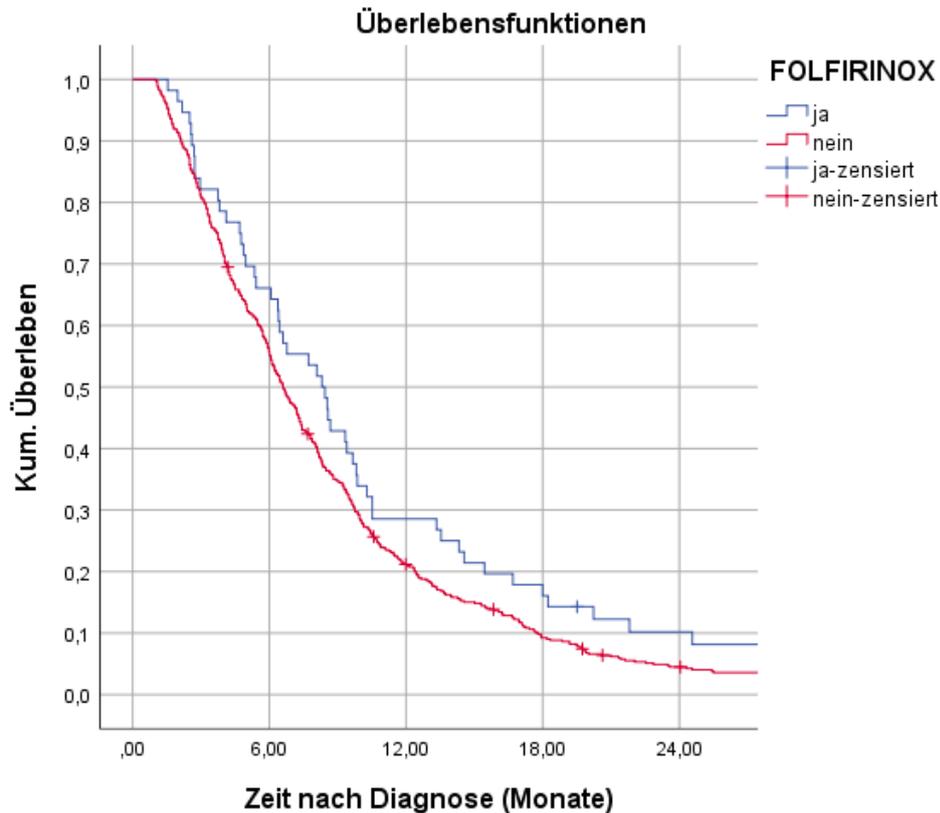


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben der Patientengruppen mit und ohne FOLFIRINOX.

Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalyse. Diese ergab keinen signifikanten Überlebensvorteil der Patientengruppe, die FOLFIRINOX erhielt im Vergleich zu derjenigen, die kein FOLFIRINOX erhielt.

Tabelle 25: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben der Patienten mit dem Therapieschema FOLFIRINOX gegenüber einem Therapieschema ohne FOLFIRINOX.

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primäre Chemotherapie	Kein FOLFIRINOX		1,000				1,000		
	FOLFIRINOX	,059	,761	,573	1,010	,319	,859	,636	1,159

Im nächsten Abschnitt werden von den insgesamt 574 Patienten jene betrachtet, die eine Fluorouracilkombination (ohne FOLFIRINOX) erhielten. Es handelt sich um 63 Patienten, die nun mit allen 511 Patienten, die ein beliebiges anderes Therapieschema erhielten, verglichen werden. Tabelle 26 zeigt die mediane Gesamtüberlebenszeit innerhalb beider Gruppen. In Abbildung 21 werden die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben beider Gruppen dargestellt.

Im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil zwischen Fluorouracil (ohne FOLFIRINOX) und den anderen Chemotherapieprotokollen ( $p = 0,437$ ). In der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalyse (Tabelle 27) bestätigte sich dieses Ergebnis.

Tabelle 26: Mediane Überlebenszeit bei Patienten mit und ohne Fluorouracilkombinationen (ohne FOLFIRINOX).

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Fluorouracil ohne FOLFIRINOX	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	13,435	3,955	5,684	21,186	7,754	,819	6,147	9,360
nein	8,949	,401	8,164	9,734	6,604	,275	6,066	7,142
Gesamt	9,565	,647	8,297	10,833	6,702	,262	6,189	7,216

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

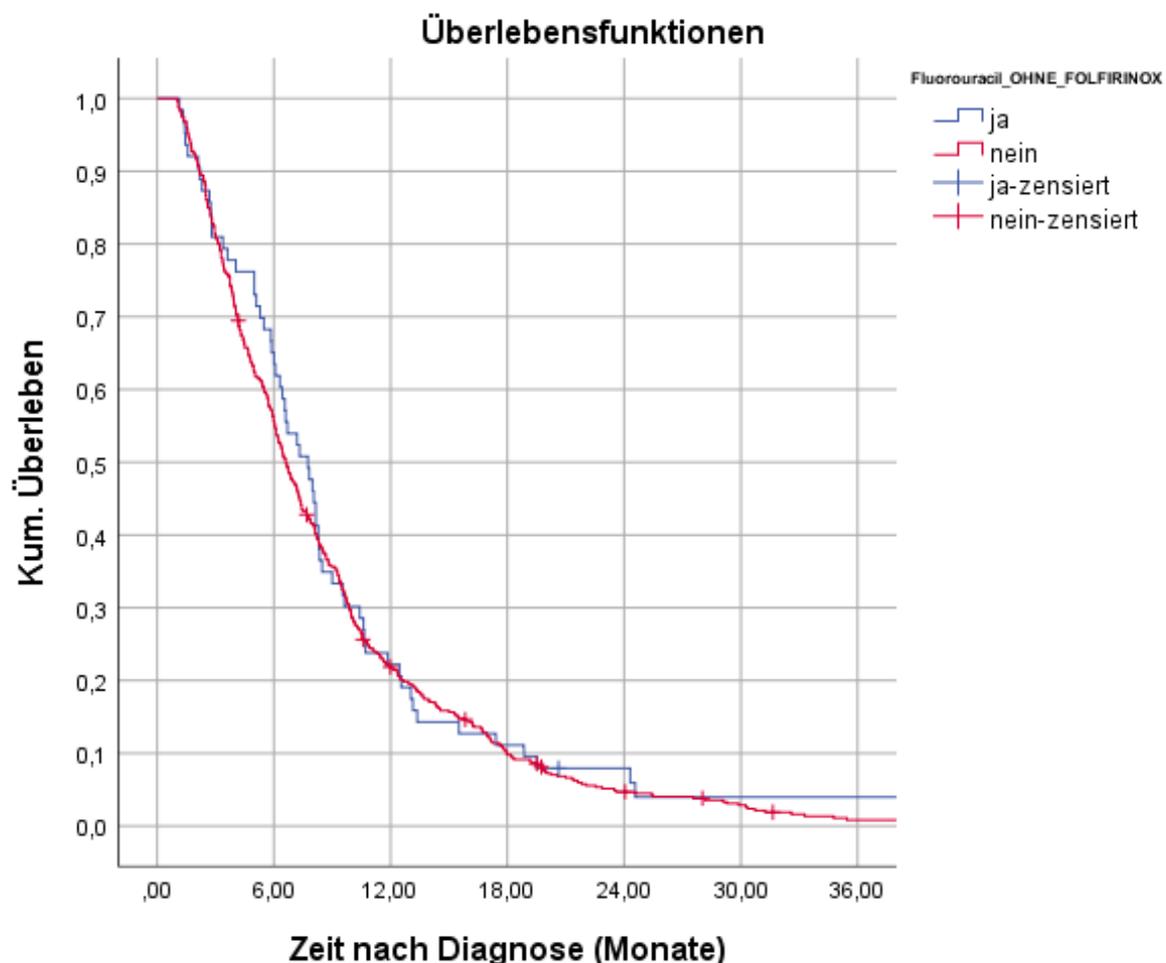


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben der Patientengruppen mit und ohne Therapieprotokoll Fluorouracilkombinationen (ohne FOLFIRINOX).

Tabelle 27: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben der Patienten mit dem Therapieschema Fluorouracilkombinationen (ohne FOLFIRINOX) gegenüber einem Therapieschema ohne Fluorouracilkombinationen.

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		<i>p</i>	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	<i>p</i>	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primäre Chemotherapie	Kein Fluorouracil		1,000				1,000		
	Fluorouracil	,438	,900	,688	1,176	,465	,902	,683	1,190

Zuletzt erfolgte der Vergleich der beiden Gruppen FOLFIRINOX und Fluorouracilkombinationen untereinander. Die Größe der Gruppe umfasste 119 Patienten, wovon 56 Patienten FOLFIRINOX und 63 Patienten Fluorouracilkombinationen erhielten. Die mediane Überlebenszeit in der Gruppe FOLFIRINOX betrug 8,3 Monate und war damit etwa einen halben Monat länger als die in der Vergleichsgruppe mit jenen Patienten, die Fluorouracilkombinationen erhielten (7,7 Monate). Im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox ergab sich mit einem  $p = 0,413$  keine signifikant unterschiedliche Überlebensdauer im Vergleich der beiden Gruppen. Dies bestätigte sich in der uni- und multivariablen Cox-Regression (Tabelle 28).

Tabelle 28: Uni- und Multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben der Patienten mit dem Therapieschema Fluorouracilkombinationen (ohne FOLFIRINOX) gegenüber dem Therapieschema FOLFIRINOX.

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		<i>p</i>	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	<i>p</i>	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primäre Chemotherapie	Fluorouracil		1,000				1,000		
	FOLFIRINOX	,415	,857	,591	1,242	,876	,964	,608	1,528

### 3.8.7 Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie mit Gemcitabinkombinationen ohne Frühverstorbene

Im Folgenden werden alle Patienten betrachtet, die Gemcitabin mono oder eine Gemcitabinkombination erhielten. Es wurden wieder alle Frühverstorbenen ausgeschlossen. Es handelt sich insgesamt um ein Kollektiv von 444 Patienten. Tabelle 29 zeigt die Anzahl der Patienten in den einzelnen Chemotherapiegruppen und die jeweilige Anzahl der Verstorbenen. Tabelle 30 zeigt die mediane Überlebenszeit innerhalb der einzelnen Gruppen. Die längste mediane Überlebenszeit zeigte die Gruppe Gemcitabin + andere mit 9,5 Monaten und die Gruppe Gemcitabin/nab-Paclitaxel mit 8,6 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben unter allen Patienten betrug 6,4 Monate.

Tabelle 29: Anzahl der Patienten innerhalb der Gruppe Gemcitabin mono und Gemcitabinkombination mit Anzahl der Ereignisse.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Erste Chemokombinationen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gemcitabin/Erlotinib	60	58	2	3,3%
Gemcitabin/Paclitaxel	42	39	3	7,1%
Gemcitabin + andere	48	48	0	0,0%
Gemcitabin mono	294	291	3	1,0%
<b>Gesamt</b>	<b>444</b>	<b>436</b>	<b>8</b>	<b>1,8%</b>

Tabelle 30: Mediane Überlebenszeit bei Patienten mit Gemcitabin mono oder Gemcitabinkombinationen.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Erste Chemokombinationen	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Gemcitabin/Erlotinib	9,533	1,734	6,134	12,931	6,505	,447	5,630	7,381
Gemcitabin/nab-Paclitaxel	10,105	1,234	7,686	12,524	8,641	,373	7,910	9,371
Gemcitabin + andere	10,238	1,043	8,194	12,281	9,528	,854	7,855	11,201
Gemcitabin mono	7,849	,362	7,139	8,559	5,979	,263	5,464	6,495
<b>Gesamt</b>	<b>8,577</b>	<b>,387</b>	<b>7,818</b>	<b>9,335</b>	<b>6,439</b>	<b>,292</b>	<b>5,868</b>	<b>7,011</b>

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox zeigte sich ein signifikant besseres Überleben innerhalb der Gruppe Gemcitabin + andere im Vergleich zur Gruppe Gemcitabin mono ( $p=0,025$ , Tabelle 31). Zwischen der Gruppe Gemcitabin/nab-Paclitaxel und Gemcitabin mono erwies sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,068$ ). Der Vergleich zwischen den verbliebenen Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede in der Überlebensdauer.

Tabelle 31: Log-Rank-Test zum Überleben der Patienten mit primärer Chemotherapie nach Gemcitabin mono oder Gemcitabinkombinationen.

Paarweise Vergleiche									
	Erste Chemokombinationen	Gemcitabin/Erlotinib		Gemcitabin/Paclitaxel		Gemcitabin + andere		Gemcitabin mono	
		Chi-Quadrat	$p$	Chi-Quadrat	$p$	Chi-Quadrat	$p$	Chi-Quadrat	$p$
Log Rank (Mantel-Cox)	Gemcitabin/Erlotinib			1,186	,276	1,696	,193	,677	,411
	Gemcitabin/Paclitaxel	1,186	,276			,075	,784	3,338	,068
	Gemcitabin + andere	1,696	,193	,075	,784			5,048	,025
	Gemcitabin mono	,677	,411	3,338	,068	5,048	<b>,025</b>		

Tabelle 32 zeigt die uni- und multivariable Cox-Regression. Hierbei ergab sich ein signifikant besseres Überleben in der univariablen Cox-Regression bei der Gruppe „Gemcitabin + andere“ im Vergleich zu Gemcitabin mono mit einer HR von 0,708 (95 %-KI: 0,521-0,964;  $p = 0,028$ ). In der multivariablen Cox-Regression blieb das Ergebnis knapp signifikant: HR 0,714 (95 %-KI: 0,512-0,994;  $p = 0,046$ ).

Tabelle 32: Uni- und Multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben der Patienten mit dem Therapieschema Gemcitabin mono und Gemcitabinkombinationen.

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		$p$	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	$p$	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primäre Chemotherapie	Gemcitabin mono		1,000				1,000		
	Gemcitabin + Erlotinib	,385	,880	,659	1,174	,720	,944	,690	1,292
	Gemcitabin + Paclitaxel	,068	,733	,524	1,024	,157	,780	,553	1,101
	Gemcitabin + andere	<b>,028</b>	,708	,521	,964	<b>,046</b>	,714	,512	,994

Im nächsten Schritt wurde das gleiche Kollektiv aus 444 Patienten in die Gruppen Gemcitabin mono und „Gemcitabin + andere zusammengefasst“ eingeteilt und

untereinander verglichen. „Gemcitabin + andere zusammengefasst“ beinhaltet jetzt alle Gruppen, die eine Gemcitabinkombination erhielten und besteht aus insgesamt 149 Patienten. Die restlichen 292 Patienten erhielten Gemcitabin mono. Die folgende Tabelle 33 zeigt die mediane Überlebenszeit in den zwei Gruppen. Angeführt wird diese durch „Gemcitabin + andere zusammengefasst“ mit 7,9 Monaten. Im Log-Rank-Test zeigte sich ein signifikant längeres Überleben in der Patientengruppe mit „Gemcitabin + andere zusammengefasst“ ( $p = 0,016$ ). In der univariablen Cox-Regression bestätigte sich das signifikant bessere Überleben in der Patientengruppe „Gemcitabin + andere zusammengefasst“ im Vergleich zu Gemcitabin mono mit einer HR von 0,780 (95 %-KI: 0,637-0,955;  $p = 0,016$ ). In der multivariablen Analyse erwies sich der Vergleich mit einer HR von 0,815 (95 %-KI: 0,655-1,015;  $p = 0,068$ ) zuletzt als grenzwertig nicht signifikant.

Tabelle 33 Mittleres und medianes Überleben der Gruppen Gemcitabin mono und "Gemcitabin + andere zusammengefasst" im Vergleich.

Erste Chemokombinationen	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
Gemcitabin + andere zus.	9,951	,871	8,245	11,658	7,852	,536	6,802	8,902
Gemcitabin mono	7,868	,361	7,160	8,576	5,979	,273	5,444	6,515
Gesamt	8,577	,387	7,818	9,335	6,439	,292	5,868	7,011

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### 3.8.8 Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie mit FOLFIRINOX ohne Frühverstobene nach 2010

Alle folgenden Berechnungen beziehen sich auf das Patientenkollektiv, das nach dem Jahr 2010 eine primäre Chemotherapie erhielt. Insgesamt waren es 334 Patienten, 56 davon erhielten FOLFIRINOX. Ein Vergleich von Fluorouracilkombinationen war aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich. Fluorouracilkombinationen und FOLFIRINOX untereinander im Vergleich wurden ebenfalls aufgrund der kleinen Fallzahl nicht genauer betrachtet. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 6,5 Monate. Die Patienten, die FOLFIRINOX erhielten, erreichten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 8,3 Monaten und lagen damit über dem medianen Überleben der Gruppe, die ein anderes Präparat erhielt (6,2 Monate). Im Log-Rank-Test ergab sich ein knapp signifikanter Unterschied der Überlebenszeit zugunsten der

Gruppe FOLFIRINOX ( $p = 0,046$ ). In der univariablen Cox-Regression ergab sich desgleichen ein knapp signifikantes Ergebnis zugunsten der Gruppe FOLFIRINOX im Vergleich zur Gruppe ohne FOLFIRINOX mit einer HR von 0,739 (95 %-KI: 0,584-0,996;  $p = 0,047$ ). In der multivariablen Analyse erwies sich zuletzt kein signifikanter Überlebensvorteil mit einer HR von 0,861 (95 %-KI: 0,624-1,188;  $p = 0,363$ ).

### 3.8.9 Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie mit Gemcitabinkombinationen nach 2010

Im folgenden Abschnitt werden alle Patienten betrachtet, die nach dem Jahre 2010 eine primäre Chemotherapie mit Gemcitabin mono oder Gemcitabinkombinationen erhielten. Insgesamt handelt es sich hierbei um 248 Patienten. Tabelle 34 zeigt die verschiedenen Chemotherapieprotokollgruppen mit der jeweiligen Anzahl an Patienten und die Zahl der Ereignisse. Zu beachten ist, dass die Gruppe „Gemcitabin + andere“ nur der Vollständigkeit wegen aufgeführt wurde. Sie besteht aus lediglich 4 Patienten.

Tabelle 34: Chemotherapiegruppen mit Gemcitabin mono oder Gemcitabinkombinationen nach 2010 mit der jeweiligen Anzahl der Patienten und Anzahl der Ereignisse.

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Erste Chemokombinationen	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
Gemcitabin/Erlotinib	50	48	2	4,0%
Gemcitabin/nab-Paclitaxel	42	39	3	7,1%
Gemcitabin + andere	4	4	0	0,0%
Gemcitabin mono	152	149	3	2,0%
Gesamt	248	240	8	3,2%

Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug in der Gesamtgruppe 6,1 Monate. Patienten der Gruppe Gemcitabin mit nab-Paclitaxel zeigten mit 8,6 Monaten die längste mediane Überlebenszeit an, gefolgt von „Gemcitabin + andere“ mit 8 Monaten. Unter Gemcitabin mono-Therapie war mit 5,5 Monaten die Überlebenszeit am kürzesten. Im Log-Rank-Test zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit zwischen den verschiedenen Gruppen. Dieses Ergebnis bestätigte sich in der uni- und multivariablen Cox-Regression. Die Vergleichsgruppen zeigten keine signifikant längere Überlebenszeit gegenüber Gemcitabin mono (Tabelle 35).

Tabelle 35: Uni- und multivariable Cox-Regression der Gemcitabinkombinationen im Vergleich zu Gemcitabin mono nach 2010.

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		<i>p</i>	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	<i>p</i>	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Primäre Chemotherapie	Gemcitabin mono		1,000				1,000		
	Gemcitabin + Erlotinib	,743	1,056	,761	1,467	,587	1,112	,758	1,633
	Gemcitabin + nab-Paclitaxel	,116	,753	,529	1,072	,303	,821	,563	1,196
	Gemcitabin + andere	,070	,342	,107	1,091	,094	,363	,111	1,187

## 4 Diskussion

### 4.1 Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben mit relevanten Studien

Bislang existieren außerhalb klinischer Studien nur wenige Daten, die den Einfluss neuer Behandlungsstrategien in der Routineversorgung des palliativen, nicht resektablen Pankreaskarzinoms untersucht haben. Durch die Implementierung neuer kombinierter Chemotherapien hat sich gerade innerhalb der letzten Jahre viel verändert. Die vorliegende retrospektive Studie beleuchtet insbesondere das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Einsatz einer primären Chemotherapie und der gängigsten Chemotherapieprotokolle. Im folgenden Abschnitt sollen diese Ergebnisse mit den Ergebnissen relevanter Studien verglichen werden. Tabelle 36 gibt einen Überblick über die wichtigsten Studien und ermöglicht den kompakteren Vergleich mit der vorliegenden Studie.

Eine randomisierte Studie von Glimelius et al. aus dem Jahr 1996 beschrieb, dass Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom von einer palliativen Chemotherapie mit 5-FU gegenüber Best Supportive Care sowohl durch eine Verlängerung des Überlebens als auch durch die Verbesserung der Lebensqualität profitieren. Die mediane Überlebenszeit stieg von 2,4 Monate auf 6 Monate an ( $p < 0,01$ ) (110). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Berechnungen der vorliegenden Arbeit, die ergaben, dass die mediane Überlebenszeit ohne Chemotherapie mit 2,8 Monaten im Vergleich zu 6,7 Monaten mit primärer Chemotherapie hochsignifikant kürzer war ( $p < 0,001$ ). Die multivariable Cox-Regression bestätigte den hochsignifikanten Überlebensvorteil innerhalb der Gruppe mit primärer Chemotherapie ( $p < 0,001$ ). Auch in der Subgruppenanalyse erwies sich der positive Effekt der primären Chemotherapie auf die Überlebenszeit in fast allen Gruppen als hochsignifikant.

Im Jahre 1997 führte die randomisierte Studie mit insgesamt 126 Probanden von Burris et al. zur Einführung von Gemcitabin mono als Standardtherapie, da im Vergleich zur bisher etablierten Therapie mit 5-FU eine signifikante Verlängerung des Überlebens (4,41 Monate versus 5,65 Monate) festgestellt werden konnte ( $p = 0,002$ ) (91). Die mediane Überlebenszeit der 294 Patienten mit Gemcitabin mono in der vorliegenden Studie betrug 6,0 Monate, ein Vergleich mit 5-FU wurde nicht durchgeführt. 2007 belegte die randomisierte Studie von Moore et al. eine signifikante

Verlängerung des Überlebens bei zusätzlicher Gabe von Erlotinib zu Gemcitabin im Vergleich zu Gemcitabin mono. Das mediane Überleben betrug 6,24 Monate in der Kombinationsgruppe versus 5,91 Monate in der Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung von Störfaktoren war die HR 0,82 (95 %-KI, 0.69-0.99;  $p = 0,038$ ). Die Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Erlotinib wurde in den folgenden Jahren eine relevante Therapieoption (111). Zum Vergleich werden nun wieder die Ergebnisse der vorliegenden Studie betrachtet. Das mediane Überleben in der Kombinationsgruppe (Gemcitabin + Erlotinib) betrug 6,5 versus 6,0 Monate in der Kontrollgruppe (Gemcitabin mono) und deckt sich gut mit dem Ergebnis der Studie von Moore et al. Im Gegensatz dazu konnte allerdings keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber anderen Substanzen festgestellt werden, dies bestätigte auch die uni- und multivariable Cox- Regressionsanalyse.

Der Einsatz von Gemcitabin und Erlotinib wurde deutlich weniger in den letzten Jahren, auch weil scheinbar wirksamere Therapieprotokolle in den Fokus traten. Conroy et al. führte mit einer randomisierten Studie im Jahr 2011 zur Implementierung von FOLFIRINOX als effektive Erstlinienchemotherapie (112). Mit insgesamt 342 Probanden wurde sowohl eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, als auch eine Verlängerung der Überlebenszeit mit guter Lebensqualität im Vergleich zu Gemcitabin mono festgestellt, jedoch traten verhältnismäßig mehr schwerere Nebenwirkungen des Grades 3-4, wie zum Beispiel Neutropenien (45,7 %), febrile Neutropenien (5,4 %), Diarrhoe des Grades 3-4 (12,7 %), Neuropathien, etc., auf (112). Die mediane Überlebenszeit in der Studie von Conroy et al. betrug 11,1 Monate mit FOLFIRINOX versus 6,8 Monate mit Gemcitabin mono. Unter Adjustierung von Störfaktoren erwies sich in allen untersuchten Subgruppen ein Überlebensvorteil für die Patienten mit FOLFIRINOX-Therapie mit einer HR von 0,54(95 %-KI: 0,41-0,73;  $p < 0,001$ ). An dieser Stelle ist allerdings zu erwähnen, dass nur Patienten mit einem ECOG-Status von 0-1 und einem Alter von  $<77$  Jahren an der Studie teilnehmen durften (112). In der klinischen Realität sind viele Patienten mit einem höheren Alter und einem schlechtem ECOG-Status betroffen. In der aktuellen S-3-Leitlinie wird FOLFIRINOX nach wie vor nur Menschen mit einem ECOG 0-1 empfohlen, mittlerweile aber unabhängig vom Alter (6). In der vorliegenden Studie fällt ein längeres medianes Gesamtüberleben von 8,21 Monaten versus 5,98 Monate mit Gemcitabin mono auf. Im Log-Rank-Test ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil von FOLFIRINOX gegenüber Gemcitabin mono ( $p = 0,009$ ). Das Ergebnis verblieb in der

univariablen Cox-Regression signifikant, in der multivariablen Cox-Regression ergab sich kein signifikantes Ergebnis mehr. Lediglich 56 Patienten aus dem Kollektiv erhielten FOLFIRINOX und alle erst nach dem Jahre 2011. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, wurden die Überlebensanalysen nochmal mit allen Patienten wiederholt, die nach 2010 eine Chemotherapie erhielten. Im Log-Rank-Test ergab sich ein knapp signifikanter Überlebensvorteil ( $p = 0,047$ ), der sich in der univariablen Analyse bestätigte, zuletzt aber in der multivariablen Cox-Regression nicht signifikant blieb. Gründe dafür könnte beispielsweise das Alter und die Vorerkrankungen als Confounder sein. In der Gruppe FOLFIRINOX waren, verglichen mit den anderen Gruppen, durchschnittlich jüngere Patienten mit weniger Vorerkrankungen. Ein weiterer Grund für das abweichende Ergebnis könnte die geringe Fallzahl sein, die grundsätzlich die Aussagekraft und Power einer Studie negativ beeinträchtigen kann.

Einen weiteren Fortschritt brachte im Jahr 2013 die Studie von Hoff et al., die eine Kombinationstherapie von Gemcitabin und nab-Paclitaxel mit Gemcitabin mono verglich und dabei ein signifikant besseres Überleben innerhalb der Kombinationsgruppe feststellte (89). Die mediane Überlebenszeit betrug 8,5 im Vergleich zu 6,7 Monaten. Die multivariable Cox-Regression ergab eine HR von 0,71 (95 %-KI: 0,61-0,83;  $p < 0,001$ ) und eine Subgruppenanalyse ergab in nahezu allen Subgruppen ein signifikant besseres Überleben in der Gruppe mit nab-Paclitaxel. Eine Bedingung für den Einschluss war ein Karnofsky-Index  $> 70$  %. Der Anteil an schweren Nebenwirkungen des Grades 3-4 war in der nab-Paclitaxel-Gruppe im Vergleich zur Gemcitabin mono-Gruppe erhöht. Es kam vermehrt zu Neutropenien (38 % vs. 27 %), Neuropathien (17 % vs. 1 %), Fatigue (17 % vs. 1 %) und Diarrhoe (6 % vs. 1 %) (89). In der vorliegenden Studie ergab sich medianes Überleben von 8,6 Monaten in der Gruppe Gemcitabin/nab-Paclitaxel und war damit auch höher als in der Vergleichsgruppe Gemcitabin mono (6,0 Monate). Dies bekräftigt das Ergebnis der Studie von Hoff et al. In den weiteren Analysen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zu Gemcitabin mono, auch bei einem erneuten Vergleich nach 2010. Wie bei der FOLFIRINOX-Gruppe war die Fallzahl mit nur 42 Patienten leider sehr klein und dies beeinträchtigt die Power und damit die Aussagekraft dieses Ergebnisses maßgeblich.

2008 wurde in einer Metaanalyse von Heinemann et al. Gemcitabinkombinationen, hier bezeichnet als „Gemcitabin + andere“, mit Gemcitabin mono verglichen (113).

Hierbei kam es zu einer signifikant verlängerten Überlebensdauer in der Kombinationsgruppe mit einer HR von 0,91 (95 %-KI: 0,76-0,97;  $p < 0,004$ ). Der Überlebensvorteil zeigte sich insbesondere bei platin- und fluoropyrimidinbasierten Kombinationen. Da die gewonnene Überlebenszeit trotz allem nur sehr gering war, ist die klinische Relevanz aktuell sehr klein. Mängel der Studie waren die ungleiche Verteilung der Patienten mit einer metastasierten Erkrankung und des ECOG-Status innerhalb der einzelnen Studiengruppen (113). 2017 wurde von Zhang et al. eine Metaanalyse mit einem ähnlichen Ergebnis durchgeführt. Es ergab sich eine signifikant verlängerte Überlebenszeit für die Patienten mit „Gemcitabin + andere“ mit einer HR von 0,89 (95 %-KI: 0,85-0,94;  $p < 0,001$ ). Die Patienten profitierten vor allem von einer Kombinationstherapie mit einem Fluoropyrimidin oder einem Taxoid. Nachteilig war ein vermehrtes Auftreten von schweren Grad 3-4 Nebenwirkungen innerhalb der Kombinationsgruppe (114). In der vorliegenden Studie hob sich die Gruppe „Gemcitabin + andere“ im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox mit einem signifikant besseren Überleben von Gemcitabin mono ab ( $p = 0,025$ ). Die mediane Überlebenszeit war mit 9,5 Monate die höchste im Vergleich zu allen anderen Protokollen. In der multivariablen Cox-Regression ergab die Gruppe „Gemcitabin + andere“ mit einer HR von 0,734 (95 %-KI: 0,531-1,015;  $p = 0,062$ ) knapp kein signifikantes Ergebnis mehr. Ein Nachteil ist hier erneut die kleine Gruppengröße von nur 48 Patienten, zudem wurden die verwendeten Kombinationspräparate nicht genauer erfasst. Die Überlebensanalysen für die Gruppe „Gemcitabin + andere“ nach 2010 sind aufgrund der kleinen Fallzahl nicht verwertbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch neue Chemotherapeutika wie FOLFIRINOX und Gemcitabin + nab-Paclitaxel nicht bestätigt werden konnte.

Tabelle 36: Inoperables Pankreaskarzinom, Vergleich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von Chemotherapie, Übersicht verschiedener Studien und Gegenüberstellungen mit Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung.

<u>Studie</u>	<u>Anzahl Patienten</u>	<u>Therapie</u>	<u>OS (Gesamtüberleben)</u>
<b>Burris, et al. 1997</b> <i>Prospektiv</i> randomisierte klinische Studie	126	Fluorouracil <b>versus</b> Gemcitabin mono	4,41 Monate <b>versus</b> 5,65 Monate $p = 0,002$
<b>Conroy et al. 2011</b> <i>Prospektiv</i> randomisierte klinische Studie	342	FOLFIRINOX <b>versus</b> Gemcitabin mono (Patienten ECOG 0-1)	11,1 Monate <b>versus</b> 6,8 Monate HR 0,54 (95 %-KI: 0,41-0,73; $p < 0,001$ )
<b>Heinemann et al. 2008</b> Metaanalyse	4465	„Gemcitabin + andere“ <b>versus</b> Gemcitabin mono	k.A. HR 0.91 (95 %-KI: 0.85 – 0.97, $p = 0.004$ ) Signifikant längeres Überleben der Gruppe „Gemcitabin + andere“, insbesondere mit fluoropyrimidin- und platinumbasierten Kombinationstherapien
<b>Hoff et al. 2013</b> <i>Prospektiv</i> randomisierte klinische Studie	861	Nab-Paclitaxel + Gemcitabin <b>versus</b> Gemcitabin mono (Karnofsky>70)	8,5 Monate <b>versus</b> 6,7 Monate HR 0.71 (95 %-KI, 0.61 -0.83; $p < 0,001$ ) Signifikanter Unterschied
<b>Moore et al. 2007</b> <i>Prospektiv</i> randomisierte klinische Studie	569	Erlotinib + Gemcitabin <b>versus</b> Gemcitabin mono	6,24 Monate <b>versus</b> 5,91 Monate HR 0,82 (95 %-KI, 0.69 -0.99; $p = 0,038$ ) Signifikanter Unterschied
<b>Zhang et al. 2017</b> Metaanalyse	7343	„Gemcitabin + andere“ <b>versus</b> Gemcitabin mono	k.A. HR: 0.89 (95 %-KI; 0.85-0.94; $p < 0,001$ ) Signifikant besseres Überleben nach Kombinationstherapien, insbesondere mit Fluoropyrimidinen oder Taxoiden
<b>Vorliegende Studie, 2022</b> <i>Retrospektiv</i>	793	Chemotherapie <b>versus</b> Keine Chemotherapie  Gemcitabin mono <b>versus</b> die häufigsten Therapieprotokolle	6,7 Monate <b>versus</b> 2,8 Monate HR 0,377(95 %-KI:0,32-0,45; $p < 0,001$ )  Keine Signifikanz in der multivariablen Analyse.

## 4.2 Vorteile und Limitationen der vorliegenden Arbeit

Ein bedeutender Vorteil dieser Arbeit ist die große Fallzahl von 868 Patienten mit Pankreaskarzinom in der palliativen Situation, die durch die strukturierte Datenerfassung des Tumorzentrums Regensburg in die Studie mit aufgenommen werden konnten. Es handelt sich um eine versorgungsnahe Bevölkerungsstudie, die Patienten aus der Region Oberpfalz mit 1,1 Millionen Einwohnern einbezieht und einen realistischen Einblick in die aktuelle Versorgung der palliativ erkrankten Patienten in den lokalen Krankenhäusern gibt.

Ein bedeutender Nachteil retrospektiver Studien besteht darin, dass die Überlebensanalysen an nicht ausgeglichenen Vergleichsgruppen stattfinden. Außerdem findet die Adjustierung bestimmter Störfaktoren durch die gezielte Selektion der Patienten nicht wie bei einer prospektiven randomisierten Studie vorher, sondern erst im Nachhinein statt. In der vorliegenden Arbeit wurde die multivariable Cox-Regressionsanalyse verwendet, um einer möglichen Verzerrung (Bias) durch die ungleiche Struktur der Vergleichsgruppen zu begegnen. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die meist im prospektiven Studienformat waren, gestaltet sich erschwert, da teilweise oft von Beginn an andere Kriterien mit einbezogen wurden. So wurden beispielsweise in vielen bedeutenden Studien Patienten mit einem ECOG >1, einem Karnofsky-Index <70 % oder einem bestimmten Diagnosealter ausgeschlossen. Gerade die Vorerkrankungen und das Diagnosealter können aber Störfaktoren (Confounder) sein, die sich auf das therapieabhängige Überleben auswirken. Der Grund, warum die Patientengruppe mit FOLFIRINOX in der multivariablen Analyse keinen signifikanten Überlebensvorteil ergab, liegt möglicherweise in der Adjustierung nach Diagnosealter und Begleiterkrankungen. Durch das schlechte Nebenwirkungsprofil erhielten vor allem jüngere Patienten mit weniger Begleiterkrankungen FOLFIRINOX, da diese aggressive Therapie in der Regel von jener Patientengruppe besser toleriert wird. Bei einem jungen Patientenkollektiv kann möglicherweise unabhängig von der Therapie von einem längeren Gesamtüberleben ausgegangen werden und auch erklären, wieso es gerade in der FOLFIRINOX-Gruppe zu einer verlängerten Überlebenszeit kam.

Eine weitere Schwäche der vorliegenden Studie ist, dass die Patienten, die die neueren Therapieoptionen wie FOLFIRINOX oder Gemcitabin mit nab-Paclitaxel erhielten, deutlich unterrepräsentiert waren, da diese Präparate erst innerhalb der letzten Jahre stark an Bedeutung gewonnen haben. Da allerdings gerade der

Vergleich dieser neuen Behandlungsprotokolle eine hohe Relevanz besitzt, sind in dieser Studie mit allen aktuelleren Daten ab 2010 weitere Überlebensanalysen durchgeführt worden. Im Fokus standen hierbei FOLFIRINOX und Gemcitabinkombinationen im Vergleich zu den anderen Präparaten. Eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch FOLFIRINOX und Gemcitabin + nab-Paclitaxel konnte in diesem Vergleich nicht festgestellt werden. Ein möglicher Grund dafür ist die geringe statistische Power aufgrund der kleinen Fallzahl innerhalb dieser Gruppen. Auch Chemotherapievergleiche ab 2010 mit Beständigkeit der Therapie über 4 Monate waren ein ursprüngliches Ziel der Arbeit und konnten aufgrund der kleinen Fallzahl von nur 42 Patienten nicht durchgeführt werden. Ein Hindernis hierfür war beispielsweise die schlechte Dokumentation der exakten Dauer der Chemotherapie in den übermittelten Informationen aus Kliniken oder Praxen. Zuletzt ist ein weiterer bedeutender Nachteil anzumerken. Die Studie fokussierte sich als Endpunkt lediglich auf die aktuelle Versorgungslage und Verlängerung der Überlebensdauer durch den Vergleich der Chemotherapieprotokolle. Wichtige Faktoren wie die generelle Lebensqualität und die Nebenwirkungen während der Therapie wurden komplett ausgeklammert und konnten nicht mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden.

### **4.3 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die Studie soll einen Einblick über die aktuelle Versorgungssituation der palliativen Patienten mit Pankreaskarzinom im Regierungsbezirk Oberpfalz geben. Sie bestätigt deutlich, dass eine palliative Chemotherapie einen hochsignifikanten, verlängernden Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Dieser Effekt war in nahezu allen Subgruppen deutlich zu sehen. Zum Vergleich der verschiedenen Chemotherapiegruppen lässt sich zusammenfassend sagen, dass die vorliegende Studie teilweise abweichende Ergebnisse gegenüber den anderen, oft prospektiven Studien ergab, indem sie einen Überlebensvorteil der Gruppe FOLFIRINOX und Gemcitabin mit nab-Paclitaxel nicht bestätigen konnte. Ein wesentlicher Grund dafür könnte die geringe Fallzahl von Patienten in diesen Gruppen sein. Um den Einfluss besser bewerten zu können, sollte die Studie mit einem deutlich größeren Kollektiv wiederholt werden. Zudem sollte in zukünftigen Studien ein genaueres Augenmerk auf den Leidensweg der Patienten unter der palliativen Chemotherapie gelegt werden. Aggressive Chemotherapien wie FOLFIRINOX können eine Vielzahl schwerer Nebenwirkungen auslösen, die natürlich

auch die Lebensqualität erheblich einschränken können. Diese Faktoren sollten unbedingt besser erfasst werden. Die Verlängerung der Überlebenszeit und die Aufrechterhaltung der Lebensqualität sollten immer in einem ausgeglichenen Verhältnis zueinanderstehen.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund und Fragestellung:** Das Pankreaskarzinom gehört weltweit zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Bei Erstdiagnose liegt in den meisten Fällen ein lokal fortgeschrittener oder metastasierter Tumor vor, weshalb nur noch palliative Therapiemethoden in Frage kommen. Bisher gibt es nur wenige Studien, die den Einfluss der palliativen Behandlungsmethoden in der Routineversorgung untersuchen. Diese retrospektive Studie soll einen Einblick geben, wie die Versorgung der palliativ erkrankten Patienten in den Krankenhäusern der Oberpfalz im Zeitraum von 2000 bis 2017 aussah. Hierbei wurde untersucht welche Arten von palliativen Behandlungskonzepten angewendet wurden und ob die Durchführung einer primären palliativen Chemotherapie zur Verlängerung des Gesamtüberlebens führte. Zudem wurde untersucht, wie lange die Überlebensdauer nach einer primären Chemotherapie in den verschiedenen Behandlungsgruppen, unterteilt nach den häufigsten verwendeten Chemotherapiesubstanzen, war.

**Patienten und Methoden:** Das Studienkollektiv bestand aus 868 Patienten, die zwischen 2000 und 2017 aufgrund einer metastasierten, nicht resektablen Erkrankung im UICC Stadium IV eine palliative Behandlung erhielten. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 25 für Windows (Armonk, NY: IBM Corp.). Die verwendeten Testverfahren waren Pearsons Chi-Quadrat-Tests, Kaplan-Meier-Schätzungen, sowie Log-Rank-Tests nach Mantel-Cox. Zudem wurden uni- und multivariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.

**Ergebnisse:** Häufig angewendete palliative Therapiemethoden waren Stentimplantationen (18,1 %) und Bypass-Operationen (13,0 %), während die Radiotherapie (4,3 %) eher selten angewendet wurde. Am häufigsten kam mit 68,2 % die palliative Chemotherapie zum Einsatz. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 6,7 Monate mit Chemotherapie versus 2,8 Monate ohne Chemotherapie. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigte sich mit einer hochsignifikanten HR von

0,377 (95 %-KI:0,32-0,45;  $p < 0,001$ ) das deutlich niedrigere Sterberisiko der Patienten, die eine primäre palliative Chemotherapie erhielten. Der positive Effekt der Chemotherapie auf das Gesamtüberleben war auch deutlich in der Subgruppenanalyse zu sehen. Die HR lag in der multivariablen Analyse in nahezu allen Subgruppen hochsignifikant zwischen 0,176 und 0,493. Die Anwendung neuerer Chemotherapiesubstanzen wie FOLFIRINOX mit einer HR von 0,776 (95 %-KI: 0,565-1,065;  $p = 0,112$ ) und nab-Paclitaxel mit einer HR von 0,782 (95 %-KI: 0,555-1,102;  $p = 0,160$ ) in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse führte zu keiner signifikant höheren Überlebenschance im Vergleich zu anderen häufig verwendeten Substanzen.

### **Schlussfolgerung und Ausblick:**

Die primäre palliative Chemotherapie hat einen hochsignifikanten, verlängernden Einfluss auf die Überlebenszeit der erkrankten Patienten. Ein Überlebensvorteil durch die Gabe von neueren Chemotherapieprotokollen wie FOLFIRINOX und nab-Paclitaxel im Vergleich zu anderen Substanzen konnte nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Fallzahl in diesen Gruppen, sollte die Studie mit einem deutlich größeren Kollektiv wiederholt werden um deren Einfluss besser bewerten zu können.

## Summary

**Background and objective:** Pancreatic carcinoma is one of the tumors with the worst prognosis worldwide. When first diagnosed, in most cases there is a locally advanced or metastatic tumor, which is why only palliative therapy methods can be considered. So far there are only few studies examining the influence of palliative treatment methods in routine care. This retrospective study is intended to give an insight into the treatment of palliative care patients in the hospitals located in the Bavarian region Oberpfalz in the time period from 2000 to 2017. It was examined which types of palliative treatment concepts were used and whether the implementation of primary palliative chemotherapy led to a prolongation of overall survival. In addition, it was examined how long the survival time after primary chemotherapy was in the different treatment groups, subdivided according to the most commonly used chemotherapy substances.

**Patients and methods:** The study collective consisted of 868 patients who received palliative treatment between 2000 and 2017 due to metastatic, unresectable disease in UICC stage IV. The statistical evaluation was carried out with the program SPSS Statistics 25 for Windows (Armonk, NY: IBM Corp.). The test methods used were Pearson's chi-square tests, Kaplan-Meier estimates and Mantel-Cox log-rank tests. In addition, univariable and multivariable Cox regression analyzes were performed.

**Results:** Frequently used palliative therapy methods were stent implantations (18.1 %) and bypass operations (13.0 %), while radiotherapy (4.3 %) was rarely used. Palliative chemotherapy was used most frequently at 68.2 %. The median overall survival time was 6.7 months with chemotherapy versus 2.8 months without chemotherapy. With a highly significant HR of 0.377 (95 % CI: 0.32-0.45;  $p < 0.001$ ), the multivariable Cox regression analysis showed the significantly lower risk of death in patients who received primary palliative chemotherapy. The positive effect of chemotherapy on overall survival was also clearly visible in the subgroup analysis. In the multivariable analysis, the HR was highly significant in almost all subgroups between 0.176 and 0.493. The use of newer chemotherapy agents such as FOLFIRINOX with a HR of 0.776 (95% CI: 0.565-1.065;  $p=0.112$ ) and nab-paclitaxel with a HR of 0.782 (95% CI: 0.555-1.102;  $p=0.160$ ) in the multivariable Cox regression

analysis did not lead to a significantly higher probability of survival compared to other commonly used substances.

**Conclusion and outlook:**

Primary palliative chemotherapy has a highly significant, prolonging effect on the survival time of patients with metastatic pancreatic carcinoma. A survival benefit from the administration of newer chemotherapy protocols such as FOLFIRINOX and nab-paclitaxel compared to other substances could not be demonstrated. Due to the small number of cases in these groups, the study should be repeated with a significantly larger collective in order to be able to assess their influence.

## Literaturverzeichnis

### Literatur

1. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html).
2. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Leder G, Schwarz M, Poch B. Pancreatic cancer--low survival rates. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(14):255–62. doi: 10.3238/arztebl.2008.0255.
3. Werner J, Combs SE, Springfield C, Hartwig W, Hackert T, Büchler MW. Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10(6):323–33. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.66.
4. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Pankreaskarzinom: Kaum Fortschritte in Diagnose und Therapie; 2016 [Stand: 02.04.2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/pankreaskarzinom?s=&p=1&n=1&nid=69266>.
5. Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006; 73(3):485–92.
6. Seufferlein et al.: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) 2021.
7. Qiu D, Kurosawa M, Lin Y, Inaba Y, Matsuba T, Kikuchi S et al. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study. *J Epidemiol* 2005; 15 Suppl 2:S157-67. doi: 10.2188/jea.15.s157.
8. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyren O, Adami H-O, Ekblom A. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut* 2002; 51(2):236–9. doi: 10.1136/gut.51.2.236.
9. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y et al. Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 99(5):742–6. doi: 10.1002/ijc.10402.
10. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 1999; 44(7):1303–11. doi: 10.1023/a:1026670911955.

11. Brown LM. Epidemiology of alcohol-associated cancers. *Alcohol* 2005; 35(3):161–8. doi: 10.1016/j.alcohol.2005.03.008.
12. Larsson SC, Permert J, Håkansson N, Näslund I, Bergkvist L, Wolk A. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *British Journal of Cancer* 2005; 93(11):1310–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6602868.
13. Gonzalez AB de, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 2003; 89(3):519–23. doi: 10.1038/sj.bjc.6601140.
14. Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, Witt H, Lerch MM, Mössner J. Chronic Pancreatitis—Definition, Etiology, Investigation and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(22):387–93. doi: 10.3238/arztebl.2013.0387.
15. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, Falatko FC, Brune KA, Goggins M et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(3):738–44.
16. Bannon SA, Montiel MF, Goldstein JB, Dong W, Mork ME, Borrás E et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes and Outcomes in Adults with Early-Onset Pancreatic Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018; 11(11):679–86. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0014.
17. Lucas AL, Frado L, Hwang C, Kumar S, Khanna LG, Levinson E et al. BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations are Frequently Demonstrated in Both High Risk Pancreatic Cancer Screening and Pancreatic Cancer Cohorts. *Cancer* 2014; 120(13):1960–7. doi: 10.1002/cncr.28662.
18. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet* 2011; 378(9791):607–20. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.
19. Luis Bujanda, Marta Herreros-Villanueva. Pancreatic Cancer in Lynch Syndrome Patients. *Journal of Cancer* 2017; 8(18):3667. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5688919/>.
20. Sergio Carrera, Aintzane Sancho, Eider Azkona, Josune Azkuna, Guillermo Lopez-Vivanco. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2017; 15. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490219/>.

21. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, Miguel A de et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7(5):189–97. doi: 10.1007/BF02712816.
22. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160(6):809–15. doi: 10.1001/archinte.160.6.809.
23. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *The American journal of medicine* 2006; 119(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16431186/>.
24. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, Andrade M de et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134(1):95–101. doi: 10.1053/j.gastro.2007.10.040.
25. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet (London, England)* 2000; 356(9225). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963196/>.
26. Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M, Arya S. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB (Oxford)* 2012; 14(10):658–68. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00508.x.
27. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound–guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy* 1997; 45(5):387–93. doi: 10.1016/S0016-5107(97)70149-4.
28. David O, Green L, Reddy V, Kluskens L, Bitterman P, Attal H et al. Pancreatic masses: A multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagn. Cytopathol.* 1998; 19(6):423–7. doi: 10.1002/(SICI)1097-0339(199812)19:6<423::AID-DC4>3.0.CO;2-N.
29. Schachter PP, Avni Y, Shimonov M, Gvirtz G, Rosen A, Czerniak A. The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on the management of

- pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000; 135(11):1303–7. doi: 10.1001/archsurg.135.11.1303.
30. White R, Winston C, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin W, Fong Y et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *Journal of the American College of Surgeons* 2008; 206(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308214/>.
  31. Rosa A de, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2016; 18(1):13–20. doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.004.
  32. Lennon AM, Goggins M. Diagnostic and Therapeutic Response Markers. In: Neoptolemos JP, Urrutia R, Abbruzzese JL, Büchler MW, Hrsg. *Pancreatic cancer*. New York, NY: Springer New York; 2010. S. 675–701 (Springer eBook Collection).
  33. Ritts RE, Nagorney DM, Jacobsen DJ, Talbot RW, Zurawski VR. Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. *Pancreas* 1994; 9(6). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7846013/>.
  34. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8(6):620–6.
  35. Tanaka M, Fernández-del CC, 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) ... [et al.]* 2012; 12(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22687371/>.
  36. Distler M, Welsch T, Aust D, Weitz J, Grützmann R. Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) des Pankreas--Standards und neue Aspekte. *Zentralbl Chir* 2014; 139(3):308–17. doi: 10.1055/s-0033-1350892.
  37. Klöppel G. Klassifikation und Pathologie endokriner Tumoren des Pankreas. In: Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J et al., Hrsg. *Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. S. 203–10.
  38. Wittekind C. *TNM: Klassifikation Maligner Tumoren*. 8th ed. Weinheim: John Wiley & Sons Incorporated; 2017. Verfügbar unter:

<https://livivo.idm.oclc.org/login?url=https://ebookcentral.proquest.com/lib/zbmed-ebooks/detail.action?docID=4770952>.

39. Lin Cong, Qiaofei Liu, Ronghua Zhang, Ming Cui, Yupei Zhao. Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. *Scientific Reports* 2018; 8(1).  
Verfügbar unter:  
[https://www.researchgate.net/publication/326303019\\_Tumor\\_size\\_classification\\_of\\_the\\_8th\\_edition\\_of\\_TNM\\_staging\\_system\\_is\\_superior\\_to\\_that\\_of\\_the\\_7th\\_edition\\_in\\_predicting\\_the\\_survival\\_outcome\\_of\\_pancreatic\\_cancer\\_patients\\_after\\_radical\\_resection\\_and\\_a](https://www.researchgate.net/publication/326303019_Tumor_size_classification_of_the_8th_edition_of_TNM_staging_system_is_superior_to_that_of_the_7th_edition_in_predicting_the_survival_outcome_of_pancreatic_cancer_patients_after_radical_resection_and_a).
40. Klassifikation von Tumoren | DKG: Deutsche Krebsgesellschaft; 2022.000Z [Stand: 08.11.2022.619Z]. Verfügbar unter:  
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>.
41. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today* 2008; 38(11):1021–8. doi: 10.1007/s00595-007-3745-8.
42. Loc WS, Smith JP, Matters G, Kester M, Adair JH. Novel strategies for managing pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2014; 20(40):14717–25. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14717.
43. Kern SE, Hruban RH, Hidalgo M, Yeo CJ. An Introduction to Pancreatic Adenocarcinoma Genetics, Pathology and Therapy. *Cancer Biology & Therapy* 2002; 1(6):607–13. doi: 10.4161/cbt.307.
44. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004; 91(5):586–94. doi: 10.1002/bjs.4484.
45. Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, Tsukioka Y, Kayahara M, Ohta T et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 77(4):640–5.

46. Ridwelski K, Meyer F, Schmidt U, Lippert H. Ergebnisse der chirurgischen Therapie beim Papillen- und Pankreaskarzinom sowie Prognoseparameter nach R0-Resektion. *Chirurgie und Prognose des Pankreaskarzinoms. Zentralbl Chir* 2005; 130(4):353–61. doi: 10.1055/s-2005-836794.
47. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1):118–27. doi: 10.1245/s10434-006-9131-8.
48. Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Uchida T. Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? *Hepatogastroenterology* 1997; 44(14):567–73.
49. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35(20):2324–8. doi: 10.1200/JCO.2017.72.4948.
50. 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. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3934.
51. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del CC, Hackert T et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2018; 18(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191513/>.
52. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg* 2011; 254(2):311–9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821fd334.
53. Shrikhande SV, Barreto SG, Bodhankar YD, Suradkar K, Shetty G, Hawaldar R et al. Superior mesenteric artery first combined with uncinate process approach versus uncinate process first approach in pancreatoduodenectomy: a comparative study evaluating perioperative outcomes. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(8):1205–12. doi: 10.1007/s00423-011-0824-5.

54. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Buchler MW et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. United States; 2011 Dec.
55. Wang C, Wu H, Xiong J, Zhou F, Tao J, Liu T et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(12):2183–90. doi: 10.1007/s11605-008-0621-9.
56. Sato N, Goggins M. Epigenetic alterations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 2006; 13(4). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16858538/>.
57. Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Bramhall S, White S, Wigmore S et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *Journal of the American College of Surgeons* 2014; 218(3):401–11. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.017.
58. Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 2012; 36(4):884–91. doi: 10.1007/s00268-012-1461-z.
59. Kim SY, Fink MA, Perini M, Houli N, Weinberg L, Muralidharan V et al. Age 80 years and over is not associated with increased morbidity and mortality following pancreaticoduodenectomy. *ANZ J Surg* 2018; 88(5):E445-E450. doi: 10.1111/ans.14039.
60. Sukharamwala P, Prashant S, Thoens J, Jonathan T, Szuchmacher M, Mauricio S et al. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. *HPB (Oxford)* 2012; 14(10):649–57. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00506.x.
61. Tas F, Sen F, Odabas H, Kilic L, Keskin S, Yildiz I. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18(5):839–46. doi: 10.1007/s10147-012-0474-9.
62. Tran KTC, Smeenk HG, van Eijck CHJ, Kazemier G, Hop WC, Greve JWG et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004; 240(5):738–45. doi: 10.1097/01.sla.0000143248.71964.29.

63. Klinkenbijnl JH, van der Schelling GP, Hop WC, van Pel R, Bruining HA, Jeekel J. The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1992; 216(2):142–5. doi: 10.1097/00000658-199208000-00004.
64. Masiak-Segit W, Rawicz-Pruszyński K, Skórzewska M, Polkowski WP. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Pol Przegl Chir* 2018; 90(2):45–53. doi: 10.5604/01.3001.0011.7493.
65. Diener MK, Knaebel H-P, Heukauffer C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245(2):187–200. doi: 10.1097/01.sla.0000242711.74502.a9.
66. Fernández-del CC, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995; 130(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7887797/>.
67. Gebhardt C, Meyer W, Jurowich C. [Is resection of left-sided ductal pancreatic carcinoma of value?]. *Zentralbl Chir* 2000; 125(12). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11190614/>.
68. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg* 2003; 7(8):946-52; discussion 952. doi: 10.1016/j.gassur.2003.08.004.
69. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 156(1):1–14. doi: 10.1016/j.surg.2014.02.009.
70. Zimmerling C. Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der Therapie und anderen Faktoren [Dissertation]; 2011.
71. Mehrabi A, Hafezi M, Arvin J, Esmaeilzadeh M, Garoussi C, Emami G et al. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign and malignant lesions of the pancreas: it's time to randomize. *Surgery* 2015; 157(1):45–55. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.081.
72. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on

- autopsy findings. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(4):511–8. doi: 10.1016/j.gassur.2005.09.016.
73. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297(3):267–77. doi: 10.1001/jama.297.3.267.
74. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *British Journal of Cancer* 2009; 101(6):908–15. doi: 10.1038/sj.bjc.6605256.
75. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben AM, Wei AC, Raoul JL et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(25). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575490/>.
76. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310(14):1473–81. doi: 10.1001/jama.2013.279201.
77. Tempero MA, Reni M, Riess H, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter JM et al. AACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(15\_suppl):4000. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4000.
78. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D et al. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection. *JAMA* 2010; 304(10):1073. doi: 10.1001/jama.2010.1275.
79. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, Laheru DA, Zheng L, Narang AK et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Ann Surg* 2019; 270(2):340–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000002753.
80. Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S et al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities

- Specializing in Pancreatic Surgery. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(6):1629–36. doi: 10.1245/s10434-018-07131-8.
81. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg* 2016; 264(3):457–63. doi: 10.1097/SLA.0000000000001850.
  82. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, Goekkurt E, Siegler G, Martens U et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2021; 6(2):128–38. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30330-7.
  83. National Institute for, H. and E. Care. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management: NICE Guideline NG85 2018.
  84. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. United States; 2018 Aug 20.
  85. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J* 1980; 281(6255):1589–91. doi: 10.1136/bmj.281.6255.1589.
  86. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81(6):882–5. doi: 10.1002/bjs.1800810629.
  87. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. England; 2008 Jul 8.
  88. Stein SM, James ES, Deng Y, Cong X, Kortmansky JS, Li J et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 2016; 114(7):737–43. doi: 10.1038/bjc.2016.45.

89. Hoff DD von, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369(18):1691–703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
90. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(2). doi: 10.1093/jnci/dju413.
91. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(6):2403–13. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.
92. Haas M, Siveke JT, Schenk M, Lerch MM, Caca K, Freiberg-Richter J et al. Efficacy of gemcitabine plus erlotinib in rash-positive patients with metastatic pancreatic cancer selected according to eligibility for FOLFIRINOX: A prospective phase II study of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie'. *Eur J Cancer* 2018; 94:95–103. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.008.
93. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, Capanu M, Park J, Golan T et al. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol* 2020; 38(13):1378–88. doi: 10.1200/JCO.19.02931.
94. Golan T, Hammel P, Reni M, van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(4):317–27. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
95. Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, Schüll B, Schmid K, Haider K et al. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *British Journal of Cancer* 2003; 88(8):1180–4. doi: 10.1038/sj.bjc.6600883.
96. Ambe C, Fulp W, Springett G, Hoffe S, Mahipal A. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46(3):284–90. doi: 10.1007/s12029-015-9734-z.
97. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine

- With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(17):1844–53. doi: 10.1001/jama.2016.4324.
98. Lam TC, Tseng Y. Defining the radiation oncologist's role in palliative care and radiotherapy. *Ann Palliat Med* 2019; 8(3):246–63. doi: 10.21037/apm.2018.10.02.
99. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. England; 2006 Apr 19.
100. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet (London, England)* 1987; 2(8550):57–62. doi: 10.1016/s0140-6736(87)92733-4.
101. DiFronzo LA, Egrari S, O'Connell TX. Choledochoduodenostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer. *Arch Surg* 1998; 133(8):820–5. doi: 10.1001/archsurg.133.8.820.
102. Urbach DR, Bell CM, Swanstrom LL, Hansen PD. Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer. *Ann Surg* 2003; 237(1):86–93. doi: 10.1097/00000658-200301000-00012.
103. Kaw M, Singh S, Gagneja H, Azad P. Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction. *Surg Endosc* 2003; 17(4):646–50. doi: 10.1007/s00464-002-8527-1.
104. Uemura S, Iwashita T, Iwata K, Mukai T, Osada S, Sekino T et al. Endoscopic duodenal stent versus surgical gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2018; 18(5):601–7. doi: 10.1016/j.pan.2018.04.015.
105. Ge PS, Young JY, Dong W, Thompson CC. EUS-Guided Gastroenterostomy versus Enteral Stent Placement for Palliation of Malignant Gastric Outlet Obstruction. *Surg Endosc* 2019; 33(10):3404–11. doi: 10.1007/s00464-018-06636-3.
106. Insulander J, Sanjeevi S, Haghghi M, Ivanics T, Analatos A, Lundell L et al. Prognosis following surgical bypass compared with laparotomy alone in unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2016; 103(9):1200–8. doi: 10.1002/bjs.10190.

107. Védie A-L, Neuzillet C. Pancreatic cancer: Best supportive care. France; 2019 Mar.
108. Kramer, Albert. Oberpfalz in Zahlen 2019.
109. Tumorzentrum Regensburg - Tumorzentrum Regensburg; 2020 [Stand: 05.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.tumorzentrum-regensburg.de/tumorzentrum-regensburg.html>.
110. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7(6):593–600. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010676.
111. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(15):1960–6. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
112. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19):1817–25. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
113. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8:82. doi: 10.1186/1471-2407-8-82.
114. Zhang X-W, Ma Y-X, Sun Y, Cao Y-B, Li Q, Xu C-A. Gemcitabine in Combination with a Second Cytotoxic Agent in the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. France; 2017 Jun.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Tumorsterbefällen 2018 in Deutschland nach RKI (1).	8
Abbildung 2: Flowchart mit Ein-und Ausschlusskriterien.	21
Abbildung 3: Geschlechterverteilung, dargestellt als Histogramm.	24
Abbildung 4: Altersverteilung nach Geschlecht, dargestellt als Balkendiagramm.	25
Abbildung 5: Begleiterkrankung nach Diagnosealter (Bei einem erreichten Punkt auf dem Charlson-Komorbiditätsindex wurde der Patient der Gruppe mit Begleiterkrankungen zugeordnet).	25
Abbildung 6: Häufigste diagnostische Bildgebungsmethoden, dargestellt als Balkendiagramm.	26
Abbildung 7: Bildgebung nach Diagnosejahr unterteilt in die Zeiträume 2000-2007 und 2008-2017.	27
Abbildung 8: Häufige Lokalisationen der Fernmetastasen, dargestellt als Balkendiagramm.	29
Abbildung 9: Lokalisation des Tumors, dargestellt als Kreisdiagramm.	30
Abbildung 10: Bypässe nach Diagnosezeiträumen 2000-2007 und 2008-2017.	33
Abbildung 11: Häufigste Chemotherapiekombinationen nach Diagnosejahr, skaliert auf 100 %.	36
Abbildung 12: Häufige Chemotherapiekombinationen zusammengefasst nach Diagnosejahr, skaliert auf 100 % (alle Gemcitabinkombinationen wurden unter „Gemcitabin + andere“ zusammengefasst).	36
Abbildung 13: Häufigste Chemotherapiekombinationen eingeteilt in die Zeiträume 2000-2007 und 2008-2017.	37
Abbildung 14: Häufigste Chemotherapiekombinationen eingeteilt in die Zeiträume 2000-2006, 2007-2012 und 2013-2017.	37
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Gesamtüberlebenszeit des Gesamtkollektivs.	40
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv nach primärer Chemotherapie (ja/nein).	42
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach primärer Chemotherapie (ja/nein) ohne Frühverstorbene.	43

Abbildung 18: Forest-Plot: verlängerte Überlebenszeit der Patienten mit palliativer Chemotherapie innerhalb Subgruppen, ausgedrückt als Hazard Ratios aus den multivariablen Cox-Regressionen.	47
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zum Überleben der Patienten mit primärer Chemotherapie nach Chemotherapieprotokoll.	49
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben der Patientengruppen mit und ohne FOLFIRINOX.	52
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben der Patientengruppen mit und ohne Therapieprotokoll Fluorouracilkombinationen (ohne FOLFIRINOX).	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM- Klassifikation und UICC Stadien des exokrinen Pankreaskarzinoms (AJCC 2017).	10
Tabelle 2: Anzahl der Neuerkrankungen im palliativen Stadium pro Jahr im Gesamtkollektiv des Zeitraumes 2000-2017 in der Oberpfalz.	22
Tabelle 3: Einteilung der Studienpopulation in die Patienteneigenschaften Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen.	23
Tabelle 4: Altersverteilung nach Geschlecht.	24
Tabelle 5: Häufigste diagnostische Bildgebungsmethoden.	26
Tabelle 6: T-Klassifikation klinisch/präoperativ.	28
Tabelle 7: N-Klassifikation klinisch/präoperativ.	28
Tabelle 8: Lokalisation und Grading.	29
Tabelle 9: Häufigkeit von palliativen Stentinterventionen nach Lokalisation.	31
Tabelle 10: Palliative Operationen.	32
Tabelle 11: Art der Bypass-Operationen.	32
Tabelle 12: Häufigkeit und Zielgebiete der Radiotherapie.	34
Tabelle 13: Häufigste eingesetzte Substanzkombinationen in der ersten primären Chemotherapie.	35
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Patienteneigenschaften in Abhängigkeit von Chemotherapie (ja/nein).	38
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung histologischer Befunde in Abhängigkeit von Chemotherapie (ja/nein).	39
Tabelle 16: Mittlere und mediane Überlebenszeit im gesamten Patientenkollektiv.	40
Tabelle 17: Mittlere und mediane Überlebenszeit im Gesamtkollektiv nach primärer Chemotherapie (ja/nein).	41
Tabelle 18: Uni- und Multivariable Cox- Regressionsanalyse Chemotherapie (ja/nein) unter Einbezug klinischer und histopathologischer Einflussfaktoren.	45
Tabelle 19: Schätzer der Hazard Ratio für das Gesamtüberleben nach primärer Chemotherapie (ja/nein) in verschiedenen Subgruppen.	46
Tabelle 20: Anzahl der Patienten innerhalb der häufigsten Chemotherapieprotokolle mit Anzahl der Ereignisse.	48
Tabelle 21: Mediane Überlebenszeit bei Patienten mit primärer Chemotherapie in Abhängigkeit häufiger Chemotherapieprotokolle.	49

Tabelle 22: Log-Rank-Test zum Überleben der Patienten mit primärer Chemotherapie nach Chemotherapieprotokoll.	50
Tabelle 23: Uni- und Multivariable Cox- Regression für das Gesamtüberleben innerhalb der häufigsten Chemotherapieprotokolle gegenüber der Gruppe Gemcitabin mono.	51
Tabelle 24: Mediane Gesamtüberlebenszeit der Patientengruppen mit und ohne Therapieprotokoll FOLFIRINOX.	51
Tabelle 25: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben der Patienten mit dem Therapieschema FOLFIRINOX gegenüber einem Therapieschema ohne FOLFIRINOX.	52
Tabelle 26: Mediane Überlebenszeit bei Patienten mit und ohne Fluorouracilkombinationen (ohne FOLFIRINOX).	53
Tabelle 27: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben der Patienten mit dem Therapieschema Fluorouracilkombinationen (ohne FOLFIRINOX) gegenüber einem Therapieschema ohne Fluorouracilkombinationen.	54
Tabelle 28: Uni- und Multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben der Patienten mit dem Therapieschema Fluorouracilkombinationen (ohne FOLFIRINOX) gegenüber dem Therapieschema FOLFIRINOX.	54
Tabelle 29: Anzahl der Patienten innerhalb der Gruppe Gemcitabin mono und Gemcitabinkombination mit Anzahl der Ereignisse.	55
Tabelle 30: Mediane Überlebenszeit bei Patienten mit Gemcitabin mono oder Gemcitabinkombinationen.	55
Tabelle 31: Log-Rank-Test zum Überleben der Patienten mit primärer Chemotherapie nach Gemcitabin mono oder Gemcitabinkombinationen.	56
Tabelle 32: Uni- und Multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben der Patienten mit dem Therapieschema Gemcitabin mono und Gemcitabinkombinationen.	56
Tabelle 33 Mittleres und medianes Überleben der Gruppen Gemcitabin mono und "Gemcitabin +andere zusammengefasst" im Vergleich.	57
Tabelle 34: Chemotherapiegruppen mit Gemcitabin mono oder Gemcitabinkombinationen nach 2010 mit der jeweiligen Anzahl der Patienten und Anzahl der Ereignisse.	58

Tabelle 35: Uni- und multivariable Cox-Regression der Gemcitabinkombinationen im Vergleich zu Gemcitabin mono nach 2010.	59
Tabelle 36: Inoperables Pankreaskarzinom, Vergleich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von Chemotherapie, Übersicht verschiedener Studien und Gegenüberstellungen mit Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung.	64

## **Selbstständigkeitserklärung**

Die vorliegende Dissertation entstand unter der Anleitung von Frau Prof. Dr. med. Klinkhammer-Schalke.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Lappersdorf, den 25.05.23

Rebekka Schacht

# Lebenslauf

Rebekka Schacht

Geburtsdatum: 21. November 1989

Nationalität: Deutsch

## KLINISCHE ERFAHRUNG

---

**Seit 01/2022** Weiterbildungsassistentin für Allgemeinmedizin, Praxis Dres. Plank-Wihr/Wihr  
*06/2021-10/2021* PJ Psychiatrie, medbo Regensburg  
*03/2021-06/2021:* PJ Innere Medizin, UKR  
*11/2020-03/2021:* PJ Chirurgie, Barmherzige Brüder Regensburg  
*02/2020:* Famulatur Innere Medizin und Palliativmedizin, UKR  
*09/2019:* Famulatur Psychiatrische Notaufnahme, Bezirksklinikum Regensburg  
*03/2019:* Famulatur Forensische Psychiatrie, Bezirksklinikum Regensburg  
*08/2018:* Famulatur Allgemeinmedizin und Naturheilverfahren, Dr. Elke Kistner

## STUDIUM

---

2013 - 2021

Studienfach: Humanmedizin

Universität Regensburg

## SCHULBILDUNG

---

*2011-2012:*

### **Allgemeines Abitur**

Berufsoberschule München

*2010-2011:*

### **Fachhochschulreife**

Berufsoberschule München

*2006-2007:*

High School Tremont, Illinois, USA

*2008-2010:*

### **Mittlere Reife**

Kastulusrealschule, Moosburg

---

## **BERUFSERFAHRUNG UND SOZIALES ENGAGEMENT**

---

*09.2012- 09.2013:*

**Freiwilliges Soziales Jahr** in Simferopol, Ukraine

Aktion Sühnezeichen Friedensdienste

*2008-2010:*

**Ausbildung zur Hotelfachfrau** im Fairmont Hotel Vier Jahreszeiten in Hamburg

## **FREMDSPRACHENKENNTNISSE**

---

**Deutsch:** Muttersprache

**Englisch:** Fließend

**Russisch:** Grundkenntnisse

---

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke für die hervorragende Betreuung und tatkräftige Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses. Weiterer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Alois Fürst für seine wertvolle Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Michael Gerken bedanken, ohne dessen hilfreiche Anregungen, produktiven Gespräche und stetige Hilfsbereitschaft die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Auch möchte ich Frau Prof. Dr. Bettina Rau und Frau Dr. Julia Gumppe meinen Dank aussprechen, die mir bei meiner Arbeit mit ihren wertvollen Ratschlägen zur Seite gestanden haben.

Meinem Partner, meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für die Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg und ihre Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.