

Aus dem Lehrstuhl für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
Der Fakultät für Medizin
Der Universität Regensburg

Einfluss der S3-Leitlinien Implementierung 2007 auf Häufigkeit und Komplettierung der
adjuvanten Chemotherapie beim resezierten Pankreaskarzinom im Regierungsbezirk
Oberpfalz

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Alina Kupper

Aus dem Lehrstuhl für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
Der Fakultät für Medizin
Der Universität Regensburg

Einfluss der S3-Leitlinien Implementierung 2007 auf Häufigkeit und Komplettierung der
adjuvanten Chemotherapie beim resezierten Pankreaskarzinom im Regierungsbezirk
Oberpfalz

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Alina Kupper

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.2024

Abkürzungsverzeichnis

A.....	Arteria
AJCC.....	American Joint Committee on Cancer
ca.....	circa
CT.....	Computertomographie
ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology Group
ERCP.....	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
Ggf.....	gegebenenfalls
HR.....	Hazard Ratio
IAP.....	International Association of Pancreatology
k.A.....	keine Angabe
KI.....	Konfidenzintervall
MRCP.....	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT.....	Magnetresonanztomographie
N.....	Lymphknoten
p.....	Signifikanz
PTCD.....	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage)
RKI.....	Robert-Koch-Institut
T.....	Tumorgröße
UICC.....	Union Internationale Contre le Cancer
V.....	Vena

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	5
1.2 Symptome und Diagnostik	6
1.3 Pathologie und TNM Klassifikation.....	11
1.4 Therapieoptionen.....	13
1.4.1 Chirurgische Therapie	14
1.4.2 Adjuvante Chemotherapie	18
1.4.3 Palliative Chemotherapie und Best Supportive Care.....	20
1.5 Fragestellung	22
2. Patienten und Methoden.....	23
2.1 Studienpopulation.....	23
2.2 Dokumentation und Datengrundlage.....	23
2.3 Beschreibung der Variablen	24
2.4 Patientenkollektiv	25
2.4.1 Einschluss.....	25
2.4.2 Ausschluss	25
2.5 Statistische Auswertung	26
3. Ergebnisse	28
3.1 Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.2 Studienkollektiv und Diagnosejahr der Neuerkrankungen.....	28
3.3 Diagnosealter, Geschlecht und Begleiterkrankungen.....	29
3.4 Diagnosesicherung	31
3.5 Tumoreigenschaften	32
3.6 Operative Therapie und Stadieneinteilung	34
3.7 Residualstatus	35
3.8 Chemotherapie.....	36
3.8.1 Chemotherapieprotokolle und Substanzen	37
3.8.2 Zeitlicher Abstand zwischen der Operation und Beginn der Chemotherapie.....	38
3.8.3 Dauer der primären Chemotherapie	39
3.8.4 Anteil der Abbrüche der Chemotherapie.....	40
3.9 Patienten- und Tumormerkmale in Abhängigkeit von der primären Chemotherapie	41
3.10 Überleben im Gesamtkollektiv.....	43
3.10.1 Gesamtüberleben nach Chemotherapie	44
3.10.2 Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben nach Chemotherapie und weiteren Prognosefaktoren	46

3.10.3 Schätzer der Hazard Ratio für Gesamtüberleben nach Chemotherapie ja/nein in verschiedenen Subgruppen.....	49
3.11 Patienten- und Tumorcharakteristika, Bildgebung und Tumorboard im Zeitvergleich 2008-2017 gegenüber 2000-2007.....	51
3.12 Operationen und Lymphknotenentnahme im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017.....	54
3.13 Chemotherapie (ja/nein) und Chemotherapie-Protokolle im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017.....	56
3.14 Gesamtüberleben im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017	58
4. Diskussion	61
4.1. Studienkollektiv, Patienten- und Tumoreigenschaften.....	62
4.2 Operationsverfahren und Residualstatus	63
4.3 Chemotherapie.....	65
4.3.1 Gesamtüberleben nach adjuvanter Chemotherapie.....	66
4.3.2 Anwendung der adjuvanten Chemotherapie und Gruppenvergleich Gruppe 1 2000-2007 und Gruppe 2 2008- 2017.....	67
4.3.3 Chemotherapiesubstanzen	68
4.4 Limitationen und Vorteile der vorliegenden Untersuchung	71
4.5 Schlussfolgerung	71
5. Zusammenfassung	73
5.1 Summary	74
Literaturverzeichnis.....	76
Abbildungsverzeichnis	84
Tabellenverzeichnis.....	85
Selbstständigkeitserklärung.....	87
Lebenslauf	88
Danksagung.....	90

1. Einleitung

Erkrankungen des onkologischen Formenkreises stellen sehr oft eine Herausforderung für den Patienten und dessen Behandler dar und sind die zweithäufigste Todesursache neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland (1, 2). Maligne Tumore können jedes Organsystem des Körpers befallen und haben je nach Lokalisation und Stadium eine bessere oder schlechtere Prognose für eine vollständige Remission.

Fällt der Begriff Pankreaskarzinom, so weiß oftmals schon der Laie, dass diese Erkrankung meist mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist. Tatsächlich ist es so, dass dieses Tumorleiden der Bauchspeicheldrüse eine der schwierigsten Diagnosen ist, die man als Patient erhalten kann (3, 4). Viele Studien zeigten, dass bei Diagnosestellung schon sehr häufig ein fortgeschrittenes Stadium besteht und das Karzinom zu 50% bereits metastasiert ist. Oftmals ist dann nur noch schwer, oder gar keine Heilung erreichbar (4–6). Das erste Kapitel beschäftigt sich näher mit der Bedeutung des duktales Pankreaskarzinoms, der Epidemiologie, der Symptome, der Diagnostik, der Pathologie und des Stagings und vor allem mit den Therapieoptionen, die den wichtigsten Teil dieser Arbeit darstellen.

Es ist anzumerken, dass die Autorin sich in der vorliegenden Arbeit der Übersicht zugunsten gegen das Gendern entschlossen hat. Die Begriffe *Patienten*, *Mitarbeiter* und *Ärzte* umfassen sowohl das männliche als auch das weibliche Geschlecht sowie divers.

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Pankreaskarzinom ist eine maligne Entartung des exokrinen Gewebes der Bauchspeicheldrüse, die zu 95% der Fälle die Histologie eines Adenokarzinoms zeigt (4–6). Laut Daten des Robert-Koch-Instituts von 2019 erkrankten insgesamt etwa 19.685 Menschen in Deutschland am Pankreaskarzinom, davon 9.729 Frauen und 9.956 Männer (3). Aufgrund der ungünstigen Prognose verstarben auch nahezu ebenso viele Personen an dieser Erkrankung (3). Männer und Frauen erkrankten etwa gleich häufig und im Laufe der Jahre nahm die Anzahl der Neuerkrankungen für beide Geschlechter zu (3, 7). In der Literatur findet sich eine Inzidenz von 15/100.000 pro Einwohner jährlich (8). Wird eine Häufigkeitstabelle der

unterschiedlichen Karzinomarten betrachtet, so befindet sich diese Tumorerkrankung auf Platz 7 bei Männern und auf dem 6. Platz bei Frauen (Stand 2018) (3, 9). Der Anteil an Sterbefällen durch ein Pankreaskarzinom beträgt deutschlandweit beim männlichen Geschlecht 8,7%, beim weiblichen 7,4%. Ein Langzeitüberleben ist selten, die 5-Jahres Überlebensrate liegt bei etwa 9% (9, 4).

Ein Grund für die schlechte Prognose dieser Erkrankung ist mitunter das häufig späte Auftreten von Symptomen (4, 10), was dazu führt, dass es oft verspätet zu einer Behandlung kommt und das Karzinom schon sehr weit fortgeschritten ist, sodass die einzig kurative Therapie, die chirurgische Resektion, dann meist nicht mehr möglich ist. Die Symptome werden im Kapitel 1.2 näher beleuchtet.

Die Ätiologie ist weitestgehend unbekannt, weswegen der Fokus vor allem auf den Risikofaktoren und deren Erforschung und Ergründung gelegt wird. Es gibt einige gesicherte Risikofaktoren, die das Entstehen eines Pankreaskarzinoms begünstigen. Zu diesen gehören Alkoholabusus, Nikotinabusus, Adipositas und gewisse Erkrankungen, die die Bauchspeicheldrüse direkt betreffen, wie Diabetes mellitus und chronische Pankreatitiden (4, 11, 12). Weitere Eigenschaften wie eine schlechte Ernährung oder wenig Bewegung könnten ebenfalls zu einem erhöhten Risiko beitragen. Des Weiteren können genetische Dispositionen eine Rolle spielen. Zu diesen gehören unter anderem das Peutz-Jeghers-Syndrom mit einem erhöhtem Lebenszeit-Erkrankungsrisiko von ca. 40 %, die hereditäre Pankreatitis bei ebenfalls 40 % und das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom bei 10% (13).

1.2 Symptome und Diagnostik

Wie schon in Kapitel 1.1 erwähnt, erfolgt die Diagnosestellung eines Pankreaskarzinoms meist erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium, da es kaum oder keine Symptome bereitet, und wenn, dann sind diese meist unspezifisch (14, 15). Folgende Tabelle zeigt die unspezifischen und die etwas spezifischeren Symptome.

Tabelle 1: Häufigkeitstabelle unspezifischer und spezifischerer Symptome (8, 14, 16–19)

Unspezifische Symptome
Gewichtsverlust (ca. 90%) <ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der Leistungsfähigkeit - Verschlechterung des Allgemeinzustandes - Leistungsknick Rückenschmerzen (ca. 80%) Appetitlosigkeit und frühes Sättigungsgefühl (ca. 40-50%) Übelkeit und Erbrechen (ca. 15%) Bauchschmerzen Erhöhte Thromboseneigung
Spezifischere Symptome
Schmerzloser Ikterus (ca. 70%) Neu aufgetretener Diabetes mellitus (ca. 15%) Steatorrhoe und Diarrhoe Juckreiz

Frühe Warnzeichen, wie die Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, sind meist zu unspezifisch, um eine frühe Diagnose stellen zu können. Manifestieren sich die Symptome, ist die Erkrankung in den meisten Fällen weit fortgeschritten oder sogar metastasiert.

Mittlerweile bietet die aktuelle Literatur einen aufschlussreichen Fundus an Studien, die sich mit dem Auftreten von spezifischen Symptomen des Pankreaskarzinoms beschäftigen. Repräsentative Studien, wie beispielsweise diese von Porta et al von 2005 oder Sharma et al aus dem Jahr 2011 verdeutlichen, dass die Symptome unabhängig vom Stadium vor allem ein Leistungseinbruch und ein ungewollter Gewichtsverlust darstellen (siehe Tabelle 1) (20, 10, 19). Diese Symptome, sehr unspezifisch und ebenfalls für andere Krebsarten relevant, finden sich auch in der aktuellen Literatur und diversen Lehrmaterialien (8, 4, 21). Außerdem werden Anzeichen wie Oberbauchschmerzen, Rückenschmerzen und ein schmerzloser Ikterus benannt und oft präsentiert sich ein neu aufgetretener Diabetes mellitus in der Anamnese (8, 19). Der Gewichtsverlust lässt sich unter anderem durch eine Maldigestion der Nahrung aufgrund der Verlegung des Pankreasganges erklären. Eine prallelastische schmerzlose Gallenblase, auch als Courvoisier-Zeichen bekannt,

und der Verschlussikterus entstehen durch einen tumorbedingten Verschluss des Ductus choledochus.

Wird eine akute Pankreatitis diagnostiziert, so sollte ebenfalls auch eine weitere Diagnostik bezüglich eines Pankreaskarzinoms erfolgen. Dies ist zwar ein seltenes Erstsymptom, aber kann vor allem bei unklarer Genese spezifisch sein und ist daher dringend abzuklären (4). Seltener kann es zu erhöhter Thromboseneigung kommen, dann im Rahmen einer paraneoplastischen Genese, was jedoch auch bei anderen Tumoren auftreten kann und ebenfalls unspezifisch ist (8, 22).

Das Pankreaskarzinom früh zu detektieren ist kompliziert. Es gibt derzeit kein geeignetes Screening, wie beispielsweise die Mammographie zur Mamma-Karzinom Diagnostik. In der Diskussion stand eine Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 als mögliche Screeningmethode, jedoch ist dieser Marker mit einem sehr niedrigem positiven prädiktiven Wert nicht geeignet und daher nicht empfohlen, was in zwei Studien aus Japan 1991 und Korea 2004 mit deutlichen Zahlen festgestellt und von den deutschen S3-Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom übernommen wurde (4, 23, 24). Diese Studien belegen ebenfalls, dass ein generelles Screening von asymptomatischen Patienten aufgrund der geringen Fallzahlen nicht gerechtfertigt ist, da keine Evidenz für ein Nutzen dieses Verfahrens vorliegt. Nicht nur die deutschen Leitlinien, sondern auch die CAPS-2020 Consensus Empfehlungen der USA (International Cancer of the Pancreas Screening Consortium) bestätigen, dass die Erkrankungszahlen zu niedrig seien, um Screening-Untersuchungen zu rechtfertigen. Die Nebenwirkungen und Risiken würden den Benefit wesentlich überwiegen (4, 25). Ferner kommen CA-19-9-Erhöhungen auch bei anderen Tumorentitäten vor, wodurch die Aussagekraft zusätzlich eingeschränkt ist. Vor allem bei einem Magenkarzinom, einem Kolonkarzinom und einem Gallengangskarzinom kann solch eine Erhöhung vorkommen (26, 27).

Eine japanische Studie von Watanabe et al fand im Jahre 2004 heraus, dass ein schmerzloser Ikterus als Erstsymptom eine bessere Prognose hatte als das Auftreten von Rückenschmerzen. Der Beginn der Therapie des Karzinoms war beim schmerzlosen Ikterus deutlich früher als beim Auftreten von Rückenschmerzen, da das Symptom des Ikterus viel spezifischer ist für ein Pankreaskarzinom. Rückenschmerzen werden oft zunächst konservativ therapiert und eine

weiterführende Diagnostik findet wesentlich später statt, da erst die initialen Therapieoptionen ausgeschöpft werden (14).

Sollten aber oben genannte Symptome, bzw. Symptomkomplexe, wie beispielsweise Oberbauch- und Rückenschmerz, schmerzloser Ikterus oder eine akute Pankreatitis unklarer Genese auftreten, so ist eine weiterführende Diagnostik in jedem Falle erforderlich (4, 14, 28). Da es schwierig ist, einen Symptomkomplex und das genau dafür geeignete Diagnosemittel zu ermitteln, bietet die deutsche S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom eine Tabelle, an der sich orientiert werden kann. Folgende Vorschläge sind in Abbildung 1 aufgeführt.

Verdachtslevel	Alter (Jahre)	Symptome	Vorgehen
Niedrig	< 50	nur Schmerz¥	Sonographie bei Symptompersistenz
Mittel	< 50	Schmerz plus¥¥	Sonographie, ggf. CT
	> 50	nur Schmerz¥	Sonographie, ggf. CT
		Schmerz plus¥¥	Sonographie, ggf. CT
Hoch	>50	Schmerz plus¥¥	Sonographie, ggf.CT/Endosonographie

¥ Neu aufgetretene Schmerzen, die lokalisiert/gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen und nachts wahrnehmbar sind, bedürfen altersunabhängig individuell einer weiteren Abklärung. Bei hohem Verdachtslevel ggf. auch bei negativer Sonographie komplementär CT oder Endosonographie einsetzen.

¥¥ Schmerz plus andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche)

Abbildung 1: Alters- und Verdachtslevel-adaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen (4)

Es wird deutlich, dass eine Sonographie als Erstdiagnostik immer empfohlen wird und je nach Verdachtslevel ist diese mit einer CT-Untersuchung oder ggf. einer Endosonographie zu ergänzen. In der Endosonographie gibt es außerdem die Möglichkeit, eine Probebiopsie zu gewinnen und eine mögliche maligne Raumforderung histologisch zu sichern.

Zwei Fragen sind in der Suche nach einer malignen Raumforderung des Pankreas zu stellen: Ist der Tumor resektabel und wie weit dehnt er sich aus? Gibt es Fernmetastasen und wenn ja, wo liegen diese?

Als bildgebende Verfahren der Wahl zur Klärung eines Tumorverdachts und zur Beantwortung der oben gestellten Fragen sind nach der neuen S3-Leitlinie von 2021 unterschiedliche Mittel wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-

Computertomographie (Multidetektor-CT), Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanztomographie (MRCP) und endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) geeignet (4).

Die MRCP ist eine nicht invasive radiologische Methode zur Darstellung des Gallengangs- und Pankreassystems. Die Darstellung erfolgt ohne Kontrastmittel. Entscheidet man sich für das MRT oder die MRCP, so sollte es mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla und den Standardwichtungen (T1 und T2 inklusive MRCP) durchgeführt werden mit einer Schichtdicke von 5–7 mm (4, 29).

Die ERCP hingegen ist eine, wie schon im Namen zu deuten, endoskopische Darstellung des Gallengangs- und Pankreasgangsystems. Dabei werden die Gänge mittels eines Kontrastmittels und Durchleuchtung mittels Bildwandler dargestellt. Diese Methode ist also mit Strahlenbelastung verbunden und ist eine invasive, diagnostische, aber auch therapeutische Maßnahme. Sie birgt allerdings mehr Risiken als die MRCP, wie beispielsweise ein hohes Risiko auf die Entwicklung einer Pankreatitis. Jedoch ist es möglich, schon kleine therapeutische und diagnostische Maßnahmen vorzunehmen, wie beispielsweise das Einlegen eines Gallengangsstents bei bestehender Stenose oder die Probebiopsieentnahme bei Verdacht auf eine maligne Raumforderung. Die ERCP ist für die Suche eines Tumors jedoch nicht sonderlich geeignet, da sie eher die Gänge darstellt als das Parenchym an sich. Sie kann also nur indirekte Hinweise auf Zeichen einer malignen Raumforderung geben, wie beispielsweise einen Gangabbruch oder eine prästenotische Dilatation.

Wie schon beschrieben, ist die Abdomen-Sonographie das Mittel der ersten Wahl aufgrund der besseren Verfügbarkeit, des geringen Risikos und ebenfalls zur Metastasensuche geeignet (30). Die beiden sensitivsten Mittel sind jedoch das Multidetektor-CT und das MRT in Kombination mit der MRCP.

Das CT ist für die Diagnostik das am häufigsten eingesetzte Mittel, da es zur Primärdiagnostik und zum Staging geeignet ist (4, 30, 31). Es sollte als Dünnschicht-Multidetektorcomputertomographie (MD-CT) mit einem Kontrastmittelprotokoll durchgeführt werden mit nativer, arterieller und portalvenöser Phase und einer Schichtdicke von ≤ 3 mm (4).

Ein äußerst sensitives Verfahren stellt auch die Endosonographie dar, die Expertise des Untersuchers spielt hierbei aber eine maßgebliche Rolle.

Letzten Endes sollte aber das Verfahren eingesetzt werden, mit dem die Klinik die meiste Erfahrung hat. Unter Umständen müssen verschiedene Mittel zur geeigneten Diagnosesicherung ihre Anwendung finden und kombiniert bzw. ergänzt werden (4).

Wenn der Befund eindeutig resektabel ist, dann ist eine histologische Sicherung präoperativ nicht zwingend erforderlich, da Raumforderungen des Pankreas in der Regel immer reseziert werden sollten, wenn ein kurativer Therapieansatz erfolgen sollte. Das ist anders in einer palliativen Situation, auf die in einem späteren Kapitel ausführlicher eingegangen wird (31). Die Resektabilitätskriterien werden im Verlauf näher erläutert.

1.3 Pathologie und TNM Klassifikation

Etwa 90% der diagnostizierten Pankreaskarzinome sind Adenokarzinome vom duktalem Typ, die aus dem Pankreasepithel entstehen. Nahezu 75% dieser malignen Tumore sind im Pankreaskopf lokalisiert, die anderen 25% befinden sich im Pankreaskorpus oder -schwanz. Wesentlich seltener sind neuroendokrine, papilläre oder muzinöse -Malignome (10, 32, 33).

Wie die meisten malignen Tumorerkrankungen wird auch das exokrine Pankreaskarzinom mit Hilfe der TNM Klassifikation eingeteilt. Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der TNM-Klassifikation der 8. Auflage der AJCC/UICC 2017 (34, 35).

Tabelle 2: TNM und UICC Klassifikation nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2017

TNM	
Tis	Carcinoma in situ
T1 (a,b,c)	Maximaler Tumordurchmesser ≤ 2 cm
T2	Maximaler Tumordurchmesser > 2 cm und ≤ 4 cm
T3	Maximaler Tumordurchmesser > 4 cm
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder Arteria mesenterica superior, inoperabel
N0	Keine befallenen lokoregionären Lymphknoten
N1	1-3 befallene lokoregionäre Lymphknoten
N2	≥ 4 befallene lokoregionäre Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
UICC- Stadium	
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1–3 N1 M0
III	T1–4 N2 M0
IV	T1–4 N1–2 M1

Neben der TNM Klassifikation wird auch das Grading angegeben, welches den Differenzierungsgrad und die Beschaffenheit des Tumors beschreibt und wie maligne die Veränderungen sind (36).

Beim Grading erfolgt eine Einteilung in vier Stufen:

G1: gut differenzierter Tumor

G2: mäßig differenzierter Tumor

G3: schlecht differenzierter Tumor

G4: nicht differenzierter Tumor

Des Weiteren ist die Angabe des postoperativen Residualstatus (R-Status) unerlässlich für die weitere Therapie und das Patientenüberleben. Bei dem Streben nach einer kurativen Therapie ist der R-Status von äußerster Wichtigkeit. Dieser wird durch den Pathologen in der histologischen Untersuchung des Operationspräparates gestellt und beantwortet die Frage, ob der Tumor vollständig mit dem vorbestimmten Sicherheitsabstand entfernt wurde, oder ob noch Residuen im Körper verblieben sind. Dafür werden die Resektionsflächen des Operationspräparates unterschiedlich markiert, so dass sicher zu sagen ist, ob noch Residuen vorhanden sind und wenn ja, wo diese liegen. Der Pathologe analysiert sie sorgfältig und gibt den R-Status zusammen mit der TNM-Klassifikation und dem Grading an (37).

R0: alle Resektionsränder sind tumorfrei (mikro- und makroskopisch)

R1: mikroskopisch sichtbare Tumorresiduen

R2: makroskopisch sichtbare Tumorresiduen

1.4 Therapieoptionen

Wird bei einem Patienten ein Pankreaskarzinom diagnostiziert, entscheidet die Resektabilität des Tumors über das Therapieziel. Auf die Kriterien der Resektabilität und die Operationsverfahren wird in Kapitel 1.4.1 näher eingegangen.

Das Therapieziel kann sowohl kurativ als auch palliativ sein. Als potentiell kurative Therapie kommt nur die chirurgische Behandlung in Frage (4, 38, 39). Diese sollte immer in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie erfolgen. Eine alleinige kurative Therapie mittels Chemotherapie oder Radiochemotherapie ist laut den S3-Leitlinien 2021 zum exokrinen Pankreaskarzinom nicht empfohlen (4).

Sollte eine kurative Resektion nicht möglich sein, da der Tumor schon metastasiert oder lokal fortgeschritten ist, kann dem Patienten eine palliative Chemotherapie angeboten werden (4, 40), welche ein verlängertes Überleben fördern und teilweise auch die Lebensqualität verbessern kann (40, 41). So findet sich beispielsweise in der Metanalyse von Sultana et al von 2007, die 51 Untersuchungen umfasst mit insgesamt 9970 Patienten, dass sich das Überleben deutlich verbesserte (HR 0,64, 95 % CI 0,42-0,98) und auch die Lebensqualität zunahm (41). In einer Untersuchung von Glimelius et al 1996 wird gezeigt, dass sich das Langzeitüberleben von 2,5 auf 6

Monate signifikant verlängerte (42). Die Arbeit von Palmer et al aus dem Jahre 1994 unterstützt diese Aussage, dort verlängerte sich das Überleben von 15 auf 33 Wochen ebenfalls signifikant (43). Es gibt weitere Studien, die neben den eben erwähnten Fakten auch nachwiesen, dass sich unter dieser Therapie ebenfalls der Verbrauch an Schmerzmitteln reduzierte, es zu einem geringeren Gewichtsverlust kam und zu einem besseren Allgemeinzustand führte (4, 44, 42).

Bei der Behandlung vieler anderer Tumorerkrankungen ist ebenfalls eine neoadjuvante Therapie empfohlen, um eine verbesserte Ausgangssituation vor der chirurgischen Behandlung zu schaffen. Auch in der Therapie des Pankreaskarzinoms gibt es dazu immer mehr Forschungsarbeiten (45, 46). Trotz allem wird auch in den neuen S3-Leitlinien von 2021 diese Therapieform außerhalb von Studien vorerst nicht empfohlen, da sie keinen klaren Vorteil gegenüber der alleinigen chirurgischen Therapie darstellt (4, 46, 45).

1.4.1 Chirurgische Therapie

Wie schon erwähnt ist die komplette chirurgische Resektion des Pankreaskarzinoms die einzig kurative Therapie. Zunächst muss jedoch bei Diagnosestellung geklärt werden, ob der Tumor überhaupt resektabel ist. Natürlich müssen in diesem Zusammenhang die anatomischen Aspekte sehr genau beachtet werden. Die anatomische Resektabilitätsdefinition basiert unter anderem auf den Verhältnissen zwischen der Raumforderung und ihrer Nähe zu den großen Gefäßen wie der Aorta, der Arteria mesenterica superior (AMS), dem Truncus coeliacus (TC), oder der Arteria hepatica communis (AHC). Die ISGPS (International Study Group on Pancreatic Surgery) hat basierend auf den Empfehlungen der NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Definitionen dazu festgelegt. Diese sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Konsensus-Klassifikation der International Association of Pancreatology (IAP) der CT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom (basierend auf den Daten von Isaji et al 2018 (48))

Resektabilitäts-status	Kontakt zur V. mesenterica superior/Portalvene	Kontakt zur A. Mesenterica superior (AMS)/Truncus coeliacus (TC)/ A. Hepatica communis (AHC)	Kontakt zur Aorta	Fern-metastasen
Resektabel	kein Tumorkontakt oder Kontakt < 180° mit unilateraler Einengung	kein Tumorkontakt	kein Tumorkontakt	Keine
BR-PV (borderline resektabel-Portalvene)	Tumorkontakt ≥ 180° oder bilaterale Einengung bis oberhalb des Duodenalunterrandes	kein Tumorkontakt	kein Tumorkontakt	keine
BR-A (borderline resektabel-arteriell)	kein Tumorkontakt	Kontakt zu AMS/TC < 180°, ohne Gefäßdeformität AHC-Kontakt wenn AHP/TC frei	kein Tumorkontakt	keine
LA (lokal avanciert)	bilaterale Einengung bis unterhalb des Duodenalunterrandes	Kontakt zu AMS/TC ≥ 180° Kontakt zu AHC mit AHP/TC-Beteiligung	Kontakt oder Infiltration	keine
M (metastasiert)	ohne Belang	ohne Belang	ohne Belang	vorhanden

Seit 2017 gibt es für die Beurteilung sogenannte ABC- Resektabilitätskriterien der International Association of Pancreatology (IAP). Die Kriterien berücksichtigen die Anatomie (A), die Tumor-Biologie (B für Biologie) und den Zustand des Patienten (C wie „conditional“, englisch für konditioneller Zustand) (33, 47). Abbildung 2 fasst diese Kriterien zusammen und wird in den aktuellen Leitlinien in folgender Graphik zusammenfassend dargestellt:

Resektabilität	A (anatomisch)	B (biologisch)	C (konditional)
Resektabel (R, resectable)	R-Typ A	Neg: R-Typ A	Neg: R-Typ A
		Pos: BR-Typ B	Pos: BR-Typ C
Grenzwertig-resektabel (BR, borderline resectable)	BR-Typ A	Neg: BR-Typ A	Neg: BR-Typ A
		Pos: BR-Typ AB	Pos: BR-Typ AC
Lokal-fortgeschritten (LA, locally advanced)	LA-Typ A	Neg: LA-Typ A	Neg: LA-Typ A
		Pos: LA-Typ AB	Pos: LA-Typ AC

Abkürzungen:
A: „anatomical“: Verhältnisse zu den Gefäßen
B: „biological“: CA19-9 > 500 IU/ml oder befallen regionale Lymphknoten (PET-CT oder bioptisch)
C: „conditional“: ECOG-Performance-Status 2 oder höher
Neg: negativ für die o.g. Parameter
Pos: positiv für die o.g. Parameter
Weitere Kombinationen möglich: z.B. BR-BC, BR-ABC, LA-ABC etc.

Abbildung 2: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (4, 48)

Die Arbeit von Isaji et al, einer japanischen Studie aus dem Jahre 2018, fasst diese Kriterien zusammen: Wichtige anatomische Tumorbeschaffenheiten sind zum Beispiel der Kontakt zur Arteria mesenterica superior. Außerdem stellt sich die Frage, ob eine Stenose vorliegen könnte. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob der Tumor Kontakt zur Arteria hepatica communis oder anderen weiteren wichtigen Gefäßen wie beispielsweise dem Truncus coeliacus hat, oder ein Kontakt zum Duodenum besteht (47). Biologische Faktoren können beispielsweise das Vorhandensein von Fernmetastasen oder regionalen Lymphknotenmetastasen bedeuten, welche man mittels CT-graphischer Untersuchung oder einer Biopsie diagnostizieren kann. Ebenfalls zu den biologischen Kriterien gehört die Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 im Serum.

Der konditionelle Zustand des Patienten wird durch den ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status beschrieben (47). Der ECOG-Status oder auch der sogenannte „Patient’s performance status“ umfasst standardisierte Kriterien, die den Patienten und dessen Umgang mit der diagnostizierten Krankheit und wie diese das alltägliche Leben beeinflusst, einschätzt. Dieses Hilfsmittel misst die Fähigkeit des Patienten, sich um sich selbst zu kümmern und tägliche Aktivitäten zu meistern, sowie den physikalischen Status wie beispielsweise die Arbeits- und Fortbewegungsfähigkeit. Dieses Werkzeug dient

nicht nur zur Einteilung der Patienten in verschiedene Fähigkeitsgruppen, aber auch als Verlaufskontrolle der behandelnden Ärzte zur Beurteilung, ob sich der Patient im Laufe der Behandlung verbessert oder verschlechtert hat (48). In Tabelle 4 ist die ECOG Performance Status- Skala aufgeführt:

Tabelle 4: ECOG Performance Status (49)

Grad	ECOG Performance Status
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor Diagnosestellung und Erkrankung
1	Eigenschränkt bei körperlicher Aktivität/Anstrengung, gehfähig und leichte körperliche Arbeit ist möglich
2	Die Selbstversorgung ist möglich; gehfähig aber nicht arbeitsfähig. In mehr als 50% der Wachzeit auf den Beinen
3	Selbstversorgung nur begrenzt möglich, bettlägerig oder an den Stuhl gebunden in 50% oder mehr der Wachzeit
4	Keine Selbstversorgung möglich, voll pflegebedürftig, komplett ans Bett oder an den Stuhl gebunden
5	Tot

Sind die A, B und C -Kriterien erhoben und der Tumor wurde als resektabel eingestuft, so kommen verschiedene Operationsverfahren in Frage. Hierbei kommt es vor allem auf die Lokalisation des Tumors an, ob dieser im Kopf-, Korpus- oder Schwanzbereich des Pankreas liegt.

Liegt der Tumor im Pankreaskopf, so wird in der Regel die partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt angewandt. Dies empfehlen die S3-Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom und viele verschiedene Veröffentlichungen zu diesem Thema, wie beispielsweise die ESPAC-1 Studie aus dem Jahre 2005 (4, 49). Die Operation nach Kausch-Whipple wäre in diesem Fall die Operation ohne Pyloruserhalt und die Operation nach Longmire-Traverso eine pyloruserhaltende Variante.

Im Falle eines Pankreasschwanzkarzinoms ist das empfohlene operative Verfahren die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie (50–52).

Als Mittel der Wahl für die Resektion eines Tumors im Pankreaskorpus findet sich die subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie (52, 53).

Für alle Verfahren gilt, dass sie bei Infiltration von Nachbarorganen entsprechend ausgeweitet oder gar abgebrochen werden müssen (51, 52).

Außerdem sollte bei der während der Operation mit durchgeführten und prognostisch essentiellen Lymphadenektomie berücksichtigt werden, dass um pN0 zu klassifizieren, mindestens zwölf lokoregionäre Lymphknoten reseziert und histologisch untersucht werden müssen. Viele Studien wurden in diesem Zusammenhang durchgeführt und es wird beschrieben, dass die Entfernung vieler Lymphknoten die Rate einer korrekten Klassifikation erhöht (4, 54, 55).

1.4.2 Adjuvante Chemotherapie

Das Hauptaugenmerk in dieser Arbeit liegt auf der Untersuchung der Anwendung der S3-Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom bezüglich der adjuvanten Chemotherapie. Es wird sich hauptsächlich auf die neuesten Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinien vom Dezember 2021 bezogen, mit welchen sich dieses Kapitel folgend eingehender befasst.

Die operative Entfernung des Tumors ist die einzig potentiell kurative Therapieoption und trotzdem liegt nach alleiniger Resektion ohne adjuvante Therapie das Langzeitüberleben bei weniger als 20% (4, 56). Aus diesem Grund findet sich in der Literatur die Empfehlung, dass nach einer kurativen Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC Stadium I-III eine multimodale Therapiestrategie gewählt werden soll. Dies empfiehlt die S3-Leitlinie sowie zahlreiche Studien wie beispielsweise diese von Ueono et al 2009 aus Japan oder die ESPAC-3 Studie aus dem Jahre 2012 (4, 57, 58). Diese Empfehlung basiert darauf, dass mit einer adjuvanten Therapie zusätzlich zur Resektion das Langzeitleben verbessert werden kann, denn trotz Resektion ist ein sehr häufiges Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen möglich. Durch die Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie kann dies verzögert werden. Dieses bestätigen erwähnte Studien sowie eine Vielzahl an weiteren internationalen Arbeiten, die ebenfalls aufzeigen, dass nach einer R0-Resektion und dem Fehlen von primären Fernmetastasen eine adjuvante Chemotherapie einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben aufweist gegenüber einer alleinigen Operation (59, 60).

Die Entscheidung für eine chemotherapeutische Behandlung nach kurativer Resektion kommt für alle Betroffenen in Frage und wird unabhängig vom Geschlecht und vom Alter dringendst empfohlen. Es gibt keine Altersbeschränkung, die gegen die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie spricht (61, 62).

In einem Zeitraum von 12 Wochen postoperativ sollte der Beginn der adjuvanten Chemotherapie erfolgen, sollte es der Allgemeinzustand zulassen und sofern eine Therapiedauer von 6 Monaten für den Patienten tolerabel erscheint (4, 57, 63), denn dies ist die Dauer, in der sie angewendet werden sollte. Sowohl in Deutschland als auch im internationalen Raum (z.B. NICE- und ASCO- Leitlinien) wird sich in den Leitlinien für diese Zeiträume ausgesprochen (4, 64–66). Je nach Bedarf kann die Therapiedauer auch verlängert werden, Daten zur optimalen Dauer einer Chemotherapie und zur Verkürzung oder Verlängerung liegen derzeit aber nicht vor (4).

Nach den neusten Empfehlungen der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom vom Dezember 2021 wird für Patienten mit einem ECOG Status von 0-1 eine adjuvante Chemotherapie mit der Kombinationschemotherapie mFOLFIRINOX (m= modifiziert) empfohlen (4). Die vorhergehende S3-Leitlinie aus dem Jahre 2013 empfahl jedoch noch eine adjuvante Therapie mit Gemcitabin mono oder FU/Folinsäure, bezog sich dabei jedoch nicht auf den ECOG performance Status (67). FOLFIRINOX ist eine Kombinationschemotherapie bestehend aus den Zytostatika Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Irinotecan (IRIN) und Oxaliplatin (OX). Diese führt in Anlehnung an vielen internationalen Studien zu einem signifikant und klinisch hoch relevanten verlängerten rezidivfreien Überleben. Auch die 3- Jahres Überlebensrate ist im Vergleich zu dem unter der Behandlung mit anderen Chemotherapeutika wie beispielsweise Gemcitabin mono länger, weswegen FOLFIRINOX das Therapeutikum der ersten Wahl geworden ist (4, 62). Jedoch bringt diese Therapiewahl auch ein höheres Nebenwirkungsspektrum mit, weswegen sie eher bei gesünderen Patienten unter 80 Jahren im guten Allgemeinzustand empfohlen wird (4, 62). Diese Nebenwirkungen zeigten sich vor allem in Neutropenien, Erbrechen, Fatigue und Diarrhoen (68).

Sollte der Patient jedoch nicht diesen Kriterien entsprechen und einen ECOG-Status >1 aufweisen, so sollte auf eine Therapie mit Gemcitabin mono oder Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin ausgewichen werden (58, 59, 61). Beide Protokolle wurden im Vergleich von der ESPAC-4 Studie 2017 untersucht und es ergab sich, dass das mediane Gesamtüberleben mit der Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Capecitabin verlängert wurde (von ca. 25 auf 28 Monate), aber keine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens erbrachte (4, 69). Dies wird nicht nur in der deutschen, sondern auch in anderen internationalen Leitlinien wie der NICE

Leitlinie empfohlen, sowie in verschiedenen Arbeiten und Studien wie der CONKO-001 aus dem Jahre 2013 (Charité Onkologie Clinical Studies in GI Cancer Studie) (59, 64).

Bezüglich der neoadjuvanten Therapie eines Pankreaskarzinoms wurde bereits in Kapitel 1.4 Stellung genommen und berichtet, dass diese außerhalb von klinischen Studien vorerst nicht empfohlen wird. Jedoch sollte eine präoperative Chemotherapie durchgeführt werden, wenn ein Tumor als borderline bzw. grenzwertig resektabel eingeschätzt wird. Dann sollte, so zeigt es unter anderem die Untersuchung von Versteijne et al 2018, das Überleben deutlich verbessert werden (70), vor allem dann, wenn das Karzinom danach erfolgreich reseziert werden konnte. So ergibt sich danach ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 21,6 im Vergleich zu 15 Monaten. Das in diesem Zusammenhang am besten geeignete Therapiekonzept ist die Behandlung mit FOLFIRINOX oder eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin + nab-Paclitaxel (71–73).

1.4.3 Palliative Chemotherapie und Best Supportive Care

Sollte der diagnostizierte Tumor des Pankreas nicht mehr kurativ resezierbar, also lokal fortgeschritten oder bereits metastasiert sein, so müssen andere Therapiekonzepte gewählt werden. Die Therapie der Wahl ist eine palliative Chemotherapie, die das Überleben verlängern und verbessern kann. Werden Metastasen nachgewiesen, ist ein unmittelbarer Beginn der Therapie empfohlen. Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom sollte zusätzlich eine regelmäßige Reevaluation der Resektabilität durch einen hepatobiliär erfahrenen Chirurgen stattfinden (4).

Als Erstlinientherapie in diesem Falle empfiehlt sich ein Konzept mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin in Kombination mit nab-Paclitaxel. Je nachdem, wie der Allgemeinzustand des Patienten ist, kann auch eine Monotherapie mit Gemcitabin angestrebt werden, da dies vom Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu FOLFIRINOX geringer und besser verträglich ist. Zu diesem Thema finden sich viele Arbeiten und Studien, die den Effekt bezüglich der Verlängerung des Überlebens belegen, und auch internationale Leitlinien wie beispielsweise die amerikanische ASCO Leitlinie, sowie die deutsche Leitlinie von 2021 (4, 40). Zu erwähnen ist diesbezüglich die Metaanalyse von Sultana et al 2007, die aus 113

kontrollierten Studien diesbezüglich Daten gesammelt hat und ebenfalls zu dem Schluss gekommen sind, dass es einen signifikanten Benefit der Chemotherapie gegenüber Best-Supportive-Care gibt und dass Gemcitabin-Kombinationen zu einem verbesserten Überleben führen im Vergleich zu Gemcitabin alleine. Der Benefit gilt für das verlängerte Überleben sowie eine verbesserte Lebensqualität (41). Eine Cochrane Analyse aus 50 verschiedenen Arbeiten zu diesem Thema liegt von Yip et al aus dem Jahre 2009 vor und stimmt mit den vorherigen Aussagen überein (74). Eine Zeitraumbegrenzung der palliativen Chemotherapie gibt es nicht, es kommt in diesem Falle ganz auf die Verträglichkeit, die Nebenwirkungen und den Allgemeinzustand des Patienten an.

Neben der Chemotherapie können als zusätzliche palliative Behandlungen auch endoskopische oder chirurgische Therapien zum Einsatz kommen. Beispielsweise sind bei einer Magenausgangsstenose ein endoskopisch angelegter Duodenalstent eine bessere Alternative mit weniger Risiken als der offen chirurgisch angelegte Magenbypass (75). Genauso etabliert und oft angewendet wird die Einlage eines Gallengangsstents bei Cholestase zur Gewährleistung eines besseren Abflusses. In diesem Fall ist bei einer Lebenserwartung von länger als drei Monaten ein Metallstent einem Plastikstent vorzuziehen, da dieser ein geringeres Risiko hat zu verlegen (76).

Chirurgische Optionen zur palliativen Unterstützung werden nötig, wenn beispielsweise bei Duodenalobstruktion eine biliodigestive Anastomose angelegt werden muss. Idealerweise findet diese mit gleichzeitiger Anlage einer Gastroenterostomie statt, bei der die operative Versorgung der endoskopischen weiterhin überlegen ist bezüglich einer längerfristigen Gallengangsdrainage (77). Diese Operation kann allerdings nur bei Patienten durchgeführt werden, deren Allgemeinzustand dies auch zulässt. Bei einem ECOG-Status über 2 wird sie nicht mehr empfohlen.

Wenn aufgrund des schlechten Allgemeinzustands keine Chemotherapie mehr durchgeführt werden kann oder eine Unverträglichkeit besteht, dann bleibt nur noch das Konzept des Best Supportive Care (BSC) als letzte Option. Das Hauptziel ist, Symptome zu mildern und zu lindern und eine bestmögliche Lebensqualität zu gewährleisten. Vor allem die Schmerztherapie steht beim BSC im Vordergrund, da nach einem Artikel von Védie et al 2019 ca. 75-90% der Patienten je nach

Fortschreiten des Stadiums unter Schmerzen leiden (78). Neben der Schmerztherapie ist die Behandlung von Angstzuständen und Depression, Ernährungstherapie und physikalische Aktivität sowie die Behandlung von Chemotherapie relevanten Nebenwirkungen und Thrombose-/Thrombembolieprophylaxe ein wichtiger Baustein der Therapie. All diese Dinge sind essentiell zur Unterstützung der Therapieoptimierung und Lebensqualitätsverbesserung (78).

1.5 Fragestellung

2007 wurde die erste deutsche Leitlinie für das exokrine Pankreaskarzinom veröffentlicht. In der vorliegenden retrospektiven populationsbezogenen Kohortenstudie wurde untersucht, inwieweit sich die Empfehlungen der S3-Leitlinie für Patienten mit lokal und regionär begrenztem chirurgisch resezierten Pankreaskarzinom Stadium I-III im Klinikalltag niedergeschlagen haben, und ob hieraus ein Benefit für die Patienten unter Beachtung weiterer Risikofaktoren resultierte.

Drei Thesen gilt es in dieser Studie näher zu beleuchten und entweder zu bekräftigen oder auszuschließen.

1. Die im Jahr 2007 implementierte AWMF S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom hat zu einer häufigeren Durchführung der adjuvanten Chemotherapie beim resezierten Pankreaskarzinom in der Routineversorgung geführt.
2. Die Rate an durchgeführten adjuvanten Chemotherapien hat sich erhöht.
3. Die adjuvante Chemotherapie führt in der Routineversorgung zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienpopulation

Grundkollektiv sind die durch das Tumorzentrum Regensburg, dem Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg, erfassten Fälle von exokrinen Pankreaskarzinomen (duktales Pankreaskarzinom) im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2017 im Regierungsbezirk Oberpfalz. Das Gesamtkollektiv umfasst 2239 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2017 die Diagnose eines exokrinen Pankreaskarzinoms erhielten. In dieser Dissertation wird sich aufgrund der Fragestellung nur auf Adenokarzinome im UICC Stadiums I-III bezogen, die operativ versorgt wurden. Diese Anzahl belief sich insgesamt auf 395 Patienten.

2.2 Dokumentation und Datengrundlage

Bei der Studienart handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Als Grundlage hierfür dienten Daten des Tumorzentrums Regensburg. Dieses ist ein neutrales und unabhängiges Qualitätssicherungszentrum und ist vernetzt mit über 50 regionalen Krankenhäusern, dem Universitätsklinikum Regensburg und ca. 1500 niedergelassenen Ärzten in der Oberpfalz und in Niederbayern. Es dokumentiert seit 1991 flächendeckend und verlaufsbegleitend Tumorerkrankungen in Niederbayern und der Oberpfalz und hat das Ziel, mit strukturierter Erhebung und Auswertung von Erkrankungsdaten nach Vorgaben des Krebsregistergesetzes und dem kontinuierlichen Austausch mit den behandelnden Ärzten eine leitliniengerechte Therapie und Umsetzung neuer Therapieoptionen, das Überleben der Patienten zu verbessern und Studien wie die vorliegende zu unterstützen (79).

Auf der Grundlage von Rückmeldungen der Diagnose- und Behandlungsdaten sowie des gesamten Krankheitsverlaufes in Form von schriftlichen Meldungen auf standardisierten Dokumentationsbögen von niedergelassenen Ärzten und Kliniken können diese Daten von speziell ausgebildeten Mitarbeitern des Tumorzentrums in der Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) verarbeitet, erfasst und gespeichert werden. Daten, die für diese Arbeit relevant sind, jedoch noch nicht erfasst wurden, wurden durch Nachrecherchen der vorhandenen Befunde ergänzt. Angaben zum

aktuellen Life-Status, bzw. dem Sterbedatum, wurden zuletzt am 31.08.2021 bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern abgefragt.

2.3 Beschreibung der Variablen

Die Patientendaten wurden aus den vorhandenen Befunden erhoben, die in der Datenbank des Tumorzentrums zur Verfügung standen. Aufgrund der Fragestellung mussten neue Variablen erstellt werden, die noch nicht von den Dokumentaren zu den Patienten erfasst wurden. Daher bestand der Großteil der vorbereitenden Arbeit darin, die fehlenden Daten für die neuen Variablen zu ergänzen und zu vervollständigen. Diese wurden in das Programm SPSS Statistics 25 eingetragen. Es entstand ein umfangreicher Datensatz mit folgenden für die weitere Analyse wichtigen Elementen, die in die spätere Auswertung mit eingebracht wurden.

Die epidemiologischen Daten enthalten Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnosealter, Begleiterkrankungen und Zweittumore.

Die Diagnosedaten umfassen die Anzahl der schriftlichen Meldungen, die Begleiterkrankungen nach dem Charlson-Komorbiditätsindex, die Histologie, den TNM-Status, das Grading, die Lokalisation der Metastasen und die Art der Diagnosebildgebung. Der Charlson-Komorbiditätsindex ist ein Werkzeug zur Einschätzung der Mortalität und umfasst verschiedene Krankheiten mit unterschiedlichen Gewichtungen. Der Index wird derzeit in der Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt und dient als unterstützendes Hilfsmittel zur Festlegung der richtigen Therapiestrategie. So ist zum Beispiel ein vorbestehender Herzinfarkt, bestehender Diabetes mellitus oder COPD mit 1 Punkt bewertet. Tumorerkrankungen, schwere Nieren- oder Lebererkrankungen sogar mit 2 Punkten. Das Alter des Patienten wird je nach Altersgruppe mit weiteren Punkten addiert. So entsteht als Resultat eine Zahl von 1 bis 5, wobei 1 eine niedrigere 1-Jahres Mortalität mit 12% aufweist, 5 Punkte allerdings schon bei 85% 1- Jahres Mortalität liegen (80).

Die Diagnosekriterien beinhalten das Primärdiagnosedatum, die Diagnose nach ICD 10, die primäre Tumorlokalisierung und die Diagnose nach Bildgebung.

Ein weiterer Variablen-Block schloss die Tumorcharakteristika mit ein, also die Histologie, den Residualtumor-Status, die Lymphgefäßinvasion und die

Veneninvasion sowie Perineuralinvasion, die Anzahl der untersuchten Lymphknoten, die TNM-Kategorie, der Remissionsstatus und ob ein Rezidiv eintrat.

Außerdem erfolgte die Erhebung der Operationsmethoden, sowie das Datum, die Intention (kurativ/palliativ), des OP-Schlüssels und der Lokalisation.

Die wichtigsten Daten für das Thema dieser Arbeit sind die Daten zur durchgeführten adjuvanten Chemotherapie. Erhoben wurde die Primärtherapie/ Rezidivtherapie, die Intention (adjuvant/palliativ), das Startdatum und die Anzahl der Zyklen, sowie die eingesetzten Zytostatika. Die Radiotherapie wurde ebenfalls miterfasst. Zu guter Letzt wurden das Follow-up und das Sterbedatum erhoben.

2.4 Patientenkollektiv

Der komplette Datensatz besteht aus allen in der Oberpfalz im Tumorzentrum Regensburg registrierten Patienten mit Pankreaskarzinom im Diagnosezeitraum von 01.01.2000 bis 31.12.2017. Grundkollektiv waren 2239 am Pankreaskarzinom erkrankten, das UICC Stadium I- IV umfassenden und alle adjuvant und palliativ therapierten Patienten.

2.4.1 Einschluss

In dieser Arbeit wurde sich nur auf die resezierten Pankreaskarzinome im UICC Stadium I-III fokussiert.

Eingeschlossen wurden also alle Patienten mit Adenokarzinomen im erwähnten Stadium mit vorhandenen Befunden, deren Pankreaskarzinom operativ reseziert wurde. Die vorhandenen Befunde waren insofern wichtig, da neue Variablen hinzugefügt wurden, zu denen relevante Informationen nacherhoben werden mussten. Der Krankheitsverlauf und die Therapie mussten nachvollziehbar sein und dokumentiert werden können.

2.4.2 Ausschluss

Ausgeschlossen wurden alle neuroendokrinen Tumore und andere Nicht-Adenokarzinome, alle im UICC Stadium IV gesicherten Karzinome oder solche

ohne Angabe eines Stadiums, Patienten mit nicht vorhandenen Befunden und nicht resezierte Pankreaskarzinome im UICC Stadium I-III. Das Stadium IV musste ausgeschlossen werden, da ab diesem Stadium Fernmetastasen vorhanden sind (8, 34). In diesem Fall war eine R0-Resektion nicht mehr möglich, denn die Leitlinien empfehlen eine adjuvante Chemotherapie nur nach R0 Resektion im Stadium I-III (4).

Patienten mit nicht vorhandenen Befunden mussten aus statistischen Gründen ausgeschlossen werden, weil die Daten für wichtige Variablen, die unbedingt erhoben werden mussten, aber aus diesem Grunde nicht ermittelbar waren, nicht in die Auswertung einfließen konnten. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlüsse zeigt Abb. 3.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Datenerhebung, die Auswertung und die Analysen wurden mit der Statistik- Software IBM SPSS Statistics Dateneditor für Windows durchgeführt (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Berechnet wurden Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung zur Deskription der metrischen Variablen. Graphisch dargestellt wurden die Häufigkeitsverteilungen in Form von Histogrammen, Kreis- und Balkendiagrammen. Für Zusammenhangsuntersuchungen kamen Kreuztabellen zum Einsatz. Eine Unabhängigkeit zwischen nominal- oder ordinal-skalierten Variablen konnte durch den Pearson-Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test überprüft werden. Mit diesem Test wurden ebenfalls die Patienten- und Tumorcharakteristika nach Chemotherapie analysiert. Bei normalverteilten metrischen Variablen wurden Mittelwertvergleiche mit dem Student t-Test, sonst mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Durch die Hazard Ratio (HR) konnte das relative Sterberisiko ausgedrückt werden, mit dem dazugehörigen 95%- Konfidenzintervall. Der p-Wert wurde mit der Cox- Regressionsanalyse gezeigt. Diverse Variablen mussten in der multivariablen Analyse adjustiert werden: Die Frage nach der Durchführung einer primären Chemotherapie, dem Geschlecht und Diagnosealter, den Begleiterkrankungen nach Charlson-Komorbiditätsindex, Operationsverfahren, TNM Status, R-Status,

regionärer Lymphknotenbefall, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und primäre Therapie.

Die Kaplan-Meier-Analyse diente der Schätzung der Überlebenszeiten, des Follow-ups und des Vergleichs der verschiedenen Chemotherapieprotokolle bezüglich der Überlebensdauer. Außerdem wurden mit diesem Test die 5-Jahres-Überlebens- bzw. Rezidivwahrscheinlichkeiten angegeben.

Mithilfe des Log-Rank und Mantel-Cox Tests konnte das Signifikanzniveau der Überlebenskurven eingeschätzt werden, welches mit 5% festgelegt wurde.

Im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse wurde durch die Hazard Ratio (HR) das relative Sterberisiko dargestellt, mit dem dazugehörigen 95%- Konfidenzintervall. Die folgenden Variablen wurden in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse berücksichtigt: Durchführung einer primären Chemotherapie, Geschlecht und Diagnosealter, Begleiterkrankungen nach Charlson-Komorbiditätsindex, Operationsverfahren, UICC-Stadium, R-Status, regionärer Lymphknotenbefall, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und primäre Therapie.

Die Faktoren Tumorgröße T, Nodalstatus N und Metastasenstatus M wurden zugunsten des UICC-Stadiums wegen Multikollinearität nicht in den multivariablen Analysen verwendet. Alle Analysen erfolgten nach der Einschlussmethode (Inclusion-Methode). Bei Verwendung anderer Methoden, z.B. der Backwise-stepwise-selection-Methode, wurde dies angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien können dem unten gezeigten Flowchart entnommen werden. Eine detailliertere Beschreibung findet sich im Kapitel 2.4.1 und 2.4.2 des Material- und Methodenteils.

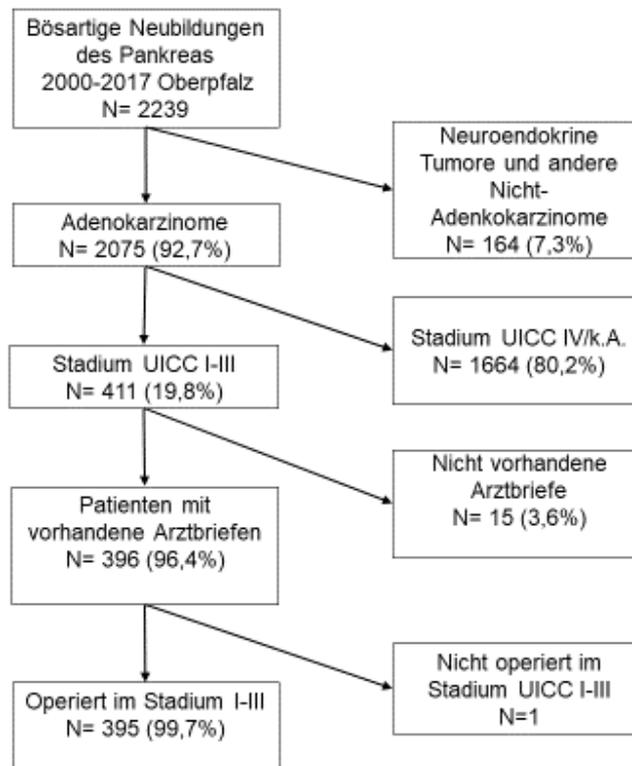


Abbildung 3: Flowchart mit Ein- und Ausschlusskriterien

3.2 Studienkollektiv und Diagnosejahr der Neuerkrankungen

Zunächst wird das untersuchte Studienkollektiv genauer betrachtet. Die Zahlen in Tabelle 5 zeigen, dass die generelle Erfassung und Dokumentation der Patientendaten von Patienten, die mit einem exokrinen Pankreaskarzinom diagnostiziert wurden, im Laufe der Zeit zugenommen hat. So wurden im Jahre 2000 nur fünf Fälle erfasst, hingegen nahmen die Zahlen der Neuerkrankungen im Verlauf der Jahre zu, und erreichten ab dem Jahre 2011 Zahlen zwischen ca. 30 und 40 Patienten pro Jahr.

Tabelle 5: Anzahl der Neuerkrankungen im UICC Stadium I-III pro Jahr im Gesamtkollektiv des Zeitraumes 2000-2017 in der Oberpfalz

		Diagnosejahr			Kumulierte
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Prozente
Gültig	2000	5	1,3	1,3	1,3
	2001	4	1,0	1,0	2,3
	2002	7	1,8	1,8	4,1
	2003	7	1,8	1,8	5,8
	2004	24	6,1	6,1	11,9
	2005	11	2,8	2,8	14,7
	2006	15	3,8	3,8	18,5
	2007	15	3,8	3,8	22,3
	2008	20	5,1	5,1	27,3
	2009	29	7,3	7,3	34,7
	2010	22	5,6	5,6	40,3
	2011	33	8,4	8,4	48,6
	2012	30	7,6	7,6	56,2
	2013	33	8,4	8,4	64,6
	2014	40	10,1	10,1	74,7
	2015	35	8,9	8,9	83,5
	2016	25	6,3	6,3	89,9
	2017	40	10,1	10,1	100,0
Gesamt		395	100,0	100,0	

3.3 Diagnosealter, Geschlecht und Begleiterkrankungen

Die Studienpopulation umfasst insgesamt 395 Patienten, davon sind 196 (49,6%) männlich und 199 (50,4%) weiblich, dies spricht für eine ausgeglichene Verteilung des Geschlechts. Das Diagnosealter ist in sechs Gruppen aufgeteilt, verdeutlicht im Balkendiagramm in Abbildung 4. Diesen Gruppen ist zu entnehmen, dass die häufigsten Neuerkrankungen im Alter von 60-79 Jahren vorkommen (Gruppe 60-69 Jahre 33,7%; Gruppe 70-79 Jahre 76,7%). Es kommen hingegen nur 41,3% Patienten mit Begleiterkrankungen nach Charlson-Komorbiditätsindex vor. Es überwiegen also die Patienten ohne Begleiterkrankungen (N=227; 57,5%), davon sind jedoch 5 Patienten ohne Angabe zu dieser Frage.

Tabelle 6: Einteilung der Studienpopulation in die Patienteneigenschaften Geschlecht, Diagnosealter und Begleiterkrankungen nach Charlson- Index

		Anzahl	Anzahl als Spalten %
Geschlecht	m	196	49,6%
	w	199	50,4%
Diagnosealter(Klassiert)	30,0 - 39,9	6	1,5%
	40,0 - 49,9	19	4,8%
	50,0 - 59,9	71	18,0%
	60,0 - 69,9	133	33,7%
	70,0 - 79,9	145	36,7%
	80,0 - 89,9	21	5,3%
Begleiterkrankung nach Charlson (mind. 1)	ja	163	41,3%
	nein	227	57,5%
	kA	5	1,3%
	Gesamt	395	100,0%

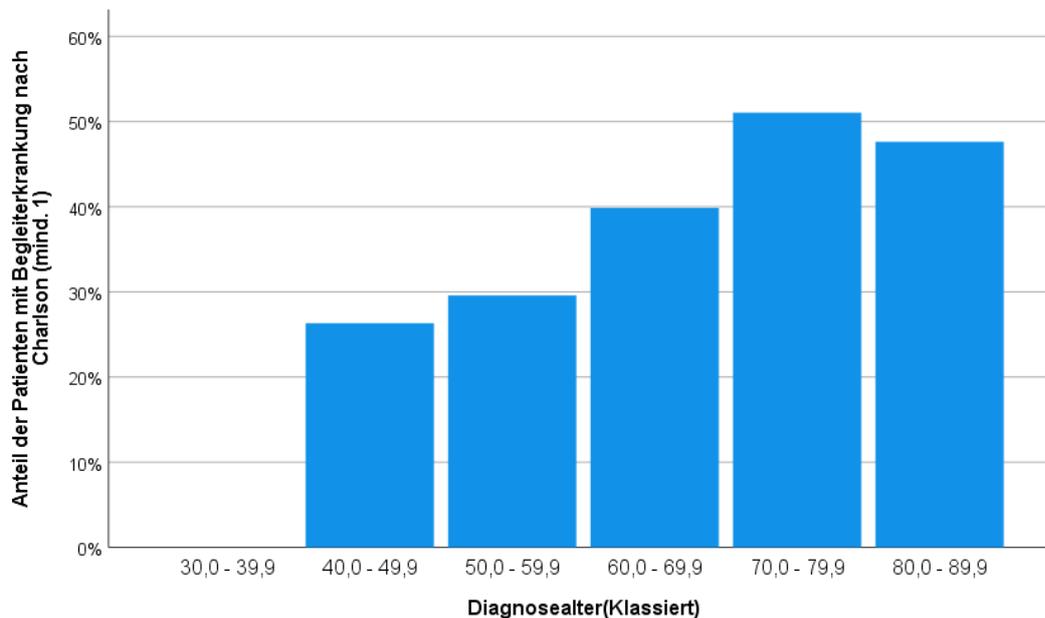


Abbildung 4: Einteilung der Studienpopulation nach Diagnosealter

Tabelle 7 sowie dem Balkendiagramm in Abbildung 5 ist die Verteilung des Alters nach Geschlecht zu entnehmen. Wie schon in Tabelle 6 zu erkennen, sind beide Geschlechter in etwa gleich verteilt, 49,6% männlich und 50,4% weiblich. Das mittlere Alter lag bei 68,2, die Standardabweichung bei 10,0.

Tabelle 7: Altersverteilung nach Geschlecht

		Geschlecht		
		m	w	Gesamt
Diagnosealter	Anzahl	196	199	395
	Anzahl als Zeilen %	49,6%	50,4%	100,0%
	Mittelwert	65,9	67,3	66,6
	Median	67,7	69,0	68,2
	Minimum	34,3	31,2	31,2
	Maximum	88,3	82,0	88,3
	Standardabweichung	10,2	9,8	10,0

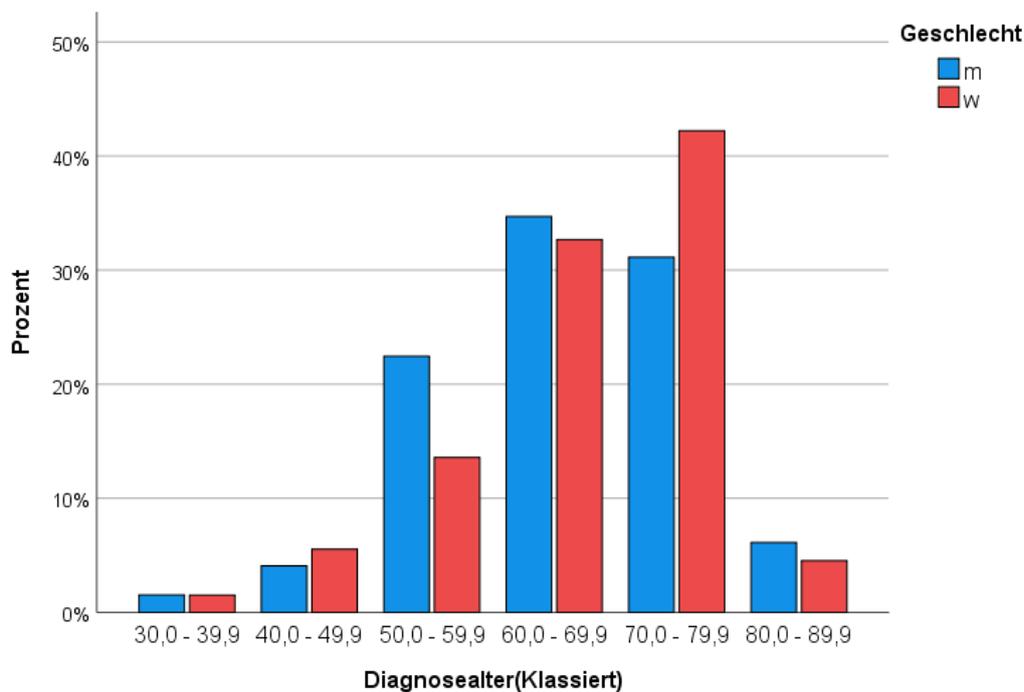


Abbildung 5: Balkendiagramm Altersverteilung nach Geschlecht

3.4 Diagnosesicherung

Die Möglichkeiten der Diagnostik sind im Folgenden abgebildet. Es zeigt sich in Tabelle 8 sowie Abbildung 6, dass die am häufigsten durchgeführte diagnostische Bildgebung die Computertomographie (CT) ist. So wurde bei den 395 Patienten zu 71,1% (N=281) diese diagnostische Maßnahme durchgeführt. Der Einsatz einer sonographischen Bildgebung folgt mit 46,8% (N=185) und knapp darauf die Endosonographie mit 39,7% (N=157). Unter „Bildgebung nicht spezifiziert“ ist die Bildgebung gemeint, die aufgrund mangelnder Dokumentation nicht spezifisch

erfasst werden konnte. Dieser Fall trat jedoch nur bei 7,1% der Patienten auf (N=28).

Tabelle 8: Diagnostische Bildgebung nach Häufigkeit

	ja		nein	
	Anzahl als Zeilen		Anzahl als Zeilen	
	Anzahl	%	Anzahl	%
CT	281	71,1%	114	28,9%
Konventionelle Sonographie	185	46,8%	210	53,2%
Endosonographie	157	39,7%	238	60,3%
ERCP	138	34,9%	257	65,1%
MRT	67	17,0%	328	83,0%
Röntgen Thorax	56	14,2%	339	85,8%
Koloskopie	23	5,8%	372	94,2%
Gastroskopie	50	12,7%	345	87,3%
Bildgebung nicht spezifiziert	74	18,7%	321	81,3%
Andere Bildgebung	28	7,1%	367	92,9%

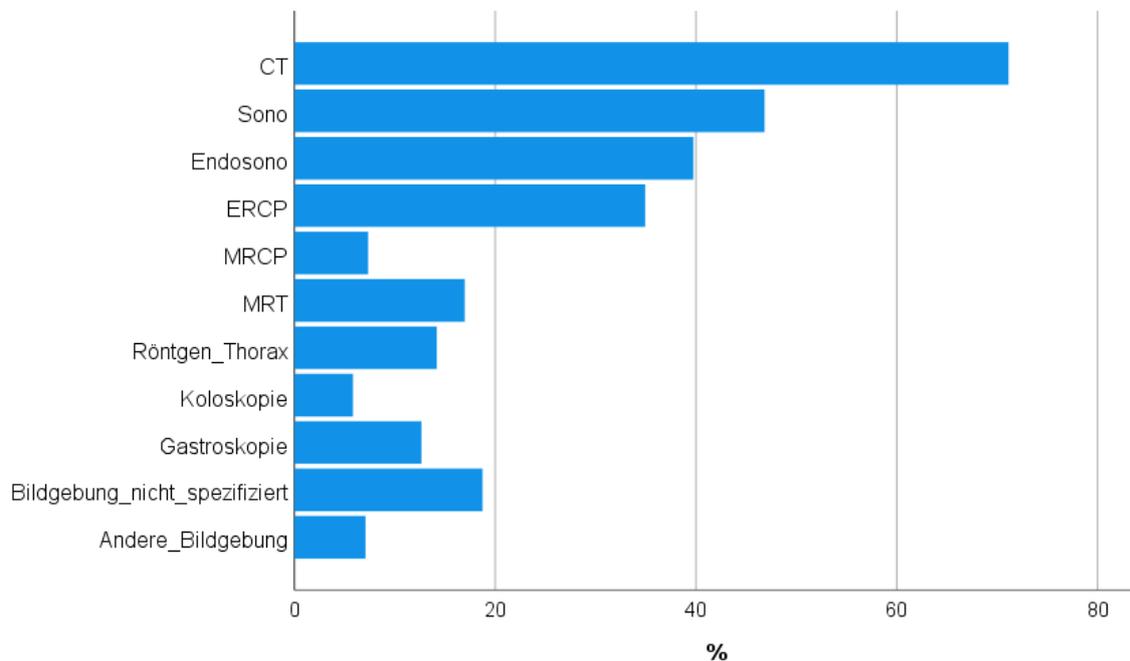


Abbildung 6: Diagnostische Bildgebung nach Häufigkeit

3.5 Tumoreigenschaften

In Tabelle 9 sind detailliertere Tumoreigenschaften der in der Studienpopulation diagnostizierten exokrinen Pankreaskarzinome dargestellt. Entnehmen lässt sich die

Lokalisation, die T- und N- Klassifizierung, das Grading sowie die Lymphgefäß-, Venen-, und Perineuralinvasion. Von den 395 Patienten wurde bei 78,5% (N=310) ein Tumor im Pankreaskopf diagnostiziert. Zu 75,7% war der Tumor bereits im Stadium T3 (N=299) und zu 63,8% war schon ein N1 Nodalstatus (N=252) beschrieben. 236 der 395 Patienten befanden sich im UICC Stadium IIB (59,7%). Die Differenzierung des Tumors zeigte in der Häufigkeit den Großteil im differenzierten Status G2 (57,5%; N= 227).

Tabelle 9: Tumoreigenschaften nach Lokalisation, T-Klassifikation, N-Klassifikation, UICC Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und Perineuralinvasion

		Anzahl	Spalten %
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf	310	78,5%
	C25.1 Pankreaskörper	26	6,6%
	C25.2 Pankreasschwanz	33	8,4%
	C25.8 überlappend	17	4,3%
	C25.9 Pankreas o.n.A	9	2,3%
T postoperativ	T1	31	7,8%
	T2	58	14,7%
	T3	299	75,7%
	T4	7	1,8%
N postoperativ	N0	139	35,2%
	N1	252	63,8%
	N2	4	1,0%
Stadium UICC postoperativ	IA	22	5,6%
	IB	26	6,6%
	IIA	91	23,0%
	IIB	236	59,7%
	III	20	5,1%
Grading	G1	16	4,1%
	G2	227	57,5%
	G3/4	145	36,7%
	GX/ka	7	1,8%
Lymphgefäßinvasion	L0	193	48,9%
	L1	159	40,3%
	LkA	43	10,9%
Veneninvasion	V0	272	68,9%
	V1	67	17,0%
	V2	1	0,3%
	VX	1	0,3%
	VkA	54	13,7%
Perineuralinvasion	Pn0	34	8,6%
	Pn1	176	44,6%
	PnkA	185	46,8%
	Gesamt	395	100,0%

Die Tumorphistologie wurde in Tabelle 10 weiter analysiert. So ist zu erkennen, dass bei 366 (92,7%) Patienten des Gesamtkollektivs ein duktales Adenokarzinom histologisch gesichert wurde. Es folgt mit einem wesentlich geringeren Anteil von

nur 3,3% (N=13) das muzinös/muzinös-zystische Adenokarzinom. Weitere Histologien sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Einteilung nach Histologie

		Anzahl	Anzahl als Spalten %
Histologie Gruppe	Duktales Adeno- Karzinom	366	92,7%
	Muzinös/muzinös- zystisches Adeno- Karzinom	13	3,3%
	Invasives intraduktal papillär-muzinöses Adeno-Karzinom	5	1,3%
	Papilläres Adeno- Karzinom	2	0,5%
	Andere Karzinome	9	2,3%
	Gesamt	395	100,0%

3.6 Operative Therapie und Stadieneinteilung

Es folgt die nähere Betrachtung der operativen Therapie. Tabelle 11 veranschaulicht, bei welchen Patienten eine totale und bei welchen eine partielle Resektion des Pankreas durchgeführt wurde. Beim Großteil des gesamten Patientenkollektivs 88,9% (N=351) wurde eine Teilresektion vorgenommen, in den anderen 11,1% der Fälle erfolgte die totale Pankreatektomie (N=44).

Tabelle 11: Operative Therapie eingeteilt nach partielle oder totale Resektion

		Anzahl	Spalten %
Operation	Partielle Resektion	351	88,9%
	Totale Pankreatektomie	44	11,1%
	Gesamt	395	100,0%

Die unterschiedlichen Operationsverfahren wurden genauer analysiert. Bei der Mehrzahl der Patienten, bei denen eine Teilresektion vorgenommen wurde, überwiegt die klassische Duodenopankreatektomie mit 45,6% (N=180). Darauf folgt

mit 27% (N=110) die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie. Die Pankreaslinksresektion steht mit 11,9% der Patienten (N=47) an dritter Stelle (mit/ohne Splenektomie) (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Aufteilung der unterschiedlichen gängigen Operationsverfahren zur Resektion eines Pankreaskarzinoms

		Anzahl	Spalten %
Operation	Pankreaslinksresektion (mit/ohne Splenektomie)	47	11,9%
	Partielle Duodenopankreatektomie, klassisch	180	45,6%
	Partielle Duodenopankreatektomie, pyloruserhaltend	110	27,8%
	Pankreassegmentresektion	1	0,3%
	Partielle Resektion des Pankreas: Sonstige / N.n.bez	13	3,3%
	Totale Pankreatektomie, klassisch	20	5,1%
	Totale Pankreatektomie, pyloruserhaltend	15	3,8%
	Totale Pankreatektomie	9	2,3%
	Gesamt	395	100,0%

3.7 Residualstatus

Tabelle 13 und Abbildung 7 zeigen den R-Status in Zusammenhang mit dem postoperativen UICC Stadium. Von den 395 operierten Patienten wurden 313 (79,2%) R0 reseziert, 75 R1 (19,0%) und bei 7 Patienten konnte keine Angabe zum R-Status getroffen werden, weil diese in den Befunden nicht nachvollziehbar waren. Außerdem zeigt die Tabelle, dass von den 327 Patienten im Stadium II 254 (77,7%) R0 reseziert wurden. Patienten, die sich postoperativ im Stadium I befinden, sind zu 97,9% ebenfalls R0 reseziert (N=47).

Tabelle 13: Residualtumor-Status in Abhängigkeit vom postoperativen UICC Stadium

		Stadium UICC postop							
		I		II		III		Gesamt	
		Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %
Residualtumor	R0	47	97,9%	254	77,7%	12	60,0%	313	79,2%
lokal	R1/R2	0	0,0%	67	20,5%	8	40,0%	75	19,0%
	RX/Rka	1	2,1%	6	1,8%	0	0,0%	7	1,8%
	Gesamt	48	100,0%	327	100,0%	20	100,0%	395	100,0%

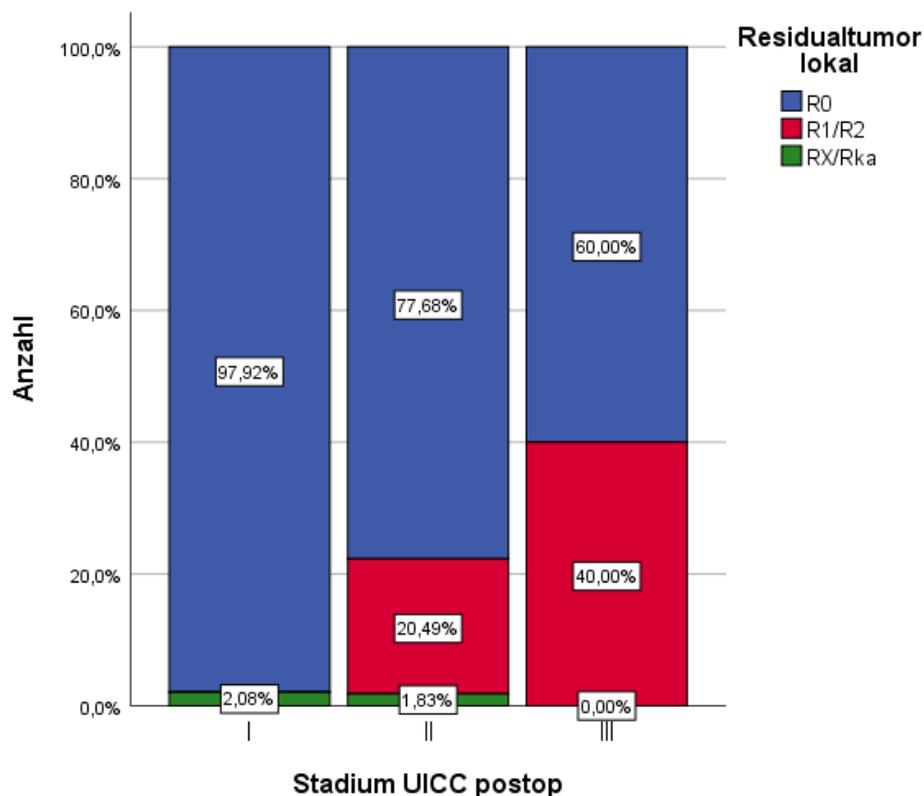


Abbildung 7: Residualtumor-Status in Abhängigkeit vom postoperativen UICC Stadium

3.8 Chemotherapie

Die Analyse der angewendeten Chemotherapie ist der Kernpunkt dieser Arbeit. Es wird im Detail betrachtet, inwieweit die Chemotherapie bei wie vielen Patienten und mit welchen Substanzen angewendet wurde.

Folgende Untersuchungen werden helfen, die grundlegenden Fragestellungen zu beantworten, vor allem hinsichtlich Anzahl der Patienten und der

Therapieprotokolle, im Verlauf aber auch über die Veränderungen im Zeitvergleich und im Langzeitüberleben.

Tabelle 14 zeigt die Zahlen und Anteile der Patienten, bei denen zum einen eine adjuvante Chemotherapie erfolgte und zum anderen diese, die keine erhielten. Es wird deutlich, dass in dieser Studienpopulation bei 240 Patienten (60,8%) eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.

Tabelle 14: Anwendung der adjuvanten Chemotherapie (ja/nein)

		Anzahl	Anzahl als Spalten %
Adjuvante Chemotherapie	ja	240	60,8%
	nein	155	39,2%
	Gesamt	395	100,0%

3.8.1 Chemotherapieprotokolle und Substanzen

In Tabelle 15 werden die unterschiedlichen Chemotherapieprotokolle aufgelistet. Am häufigsten kam Gemcitabin mono zum Einsatz. So erhielten von den 395 Patienten 209 eine Monotherapie mit Gemcitabin (52,9%). An zweiter Stelle findet sich in deutlich geringerer Anzahl von 12 Patienten (3,0%) die Anwendung von Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin. Weitere Kombinationen mit Gemcitabin und anderen Substanzen fanden sogar noch seltener statt (2,3%). Wie schon in Tabelle 12 zu sehen, erhielten von der gesamten Studienpopulation 155 Patienten keine adjuvante Chemotherapie (39,2%) im gesamten Untersuchungszeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2017.

Tabelle 15: Chemotherapieprotokolle der adjuvanten Chemotherapie

	Anzahl	Anzahl als Spalten %
Adjuvante Chemotherapie Gruppe		
Gemcitabin mono	209	52,9%
Gemcitabin + Capecitabin	12	3,0%
Gemcitabin + Andere	9	2,3%
Andere Chemo	10	2,5%
keine adjuvante Chemo	155	39,2%
Gesamt	395	100,0%

3.8.2 Zeitlicher Abstand zwischen der Operation und Beginn der Chemotherapie

Die Lage und Streumaße für den zeitlichen Abstand zwischen Operationszeitpunkt und Chemotherapiebeginn werden in Tabelle 16 betrachtet. Im Median war der Abstand zwischen der Operation und dem Beginn der adjuvanten Chemotherapie bei 238 Patienten bei 5,57 Wochen, der Mittelwert betrug 6,17 Wochen. Zwei von den 240 Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurden bei fehlenden Angaben ausgeschlossen. Abbildung 8 verdeutlicht dies zusätzlich.

Tabelle 16: Abstand zwischen dem Operationszeitpunkt und Chemotherapiebeginn

	Abstand Operationszeitpunkt und Chemotherapiebeginn
Anzahl	240
Gültige Anzahl	238
Fehlend	2
Mittelwert	6,17
95,0% Untere KG für Mittelwert	5,68
95,0% Obere KG für Mittelwert	6,66
Standardfehler des Mittelwerts	,25
Median	5,57
95,0% Untere KG für Median	5,00
95,0% Obere KG für Median	6,29
Minimum	1,00
Maximum	24,00

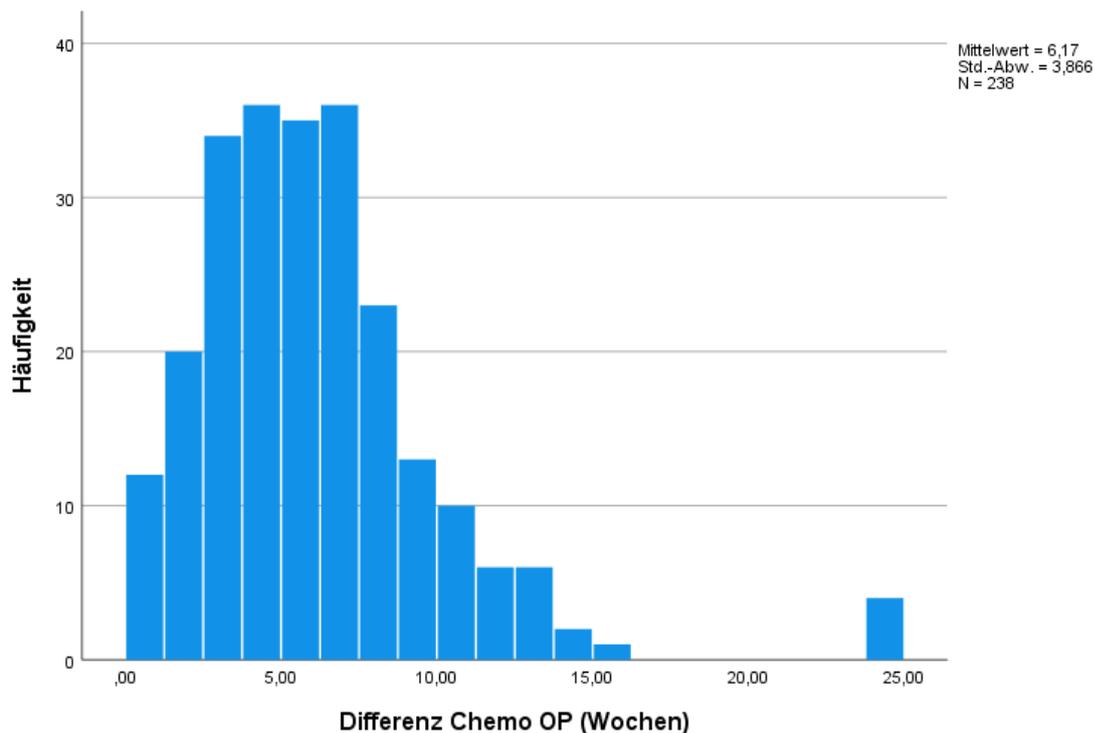


Abbildung 8: Abstand zwischen Operationszeitpunkt und Chemotherapiebeginn

3.8.3 Dauer der primären Chemotherapie

Anhand von Tabelle 17 und des Balkendiagramms in Abbildung 9 erschließt sich, dass die durchschnittliche Dauer einer primären adjuvanten Therapie bei 208 Patienten mit Angabe des Abschlussdatums im Median 21,71 Wochen betrug, was in etwa fünf Monaten entspricht.

Tabelle 17: Dauer der primären Chemotherapie in Wochen

	Dauer primäre Chemotherapie in Wochen
Anzahl	240
Gültige Anzahl	208
Fehlend	32
Mittelwert	19,87
95,0% Untere KG für Mittelwert	18,62
95,0% Obere KG für Mittelwert	21,13
Standardfehler des Mittelwerts	,64
Median	21,71
95,0% Untere KG für Median	21,57
95,0% Obere KG für Median	22,00
Minimum	1,00
Maximum	55,43

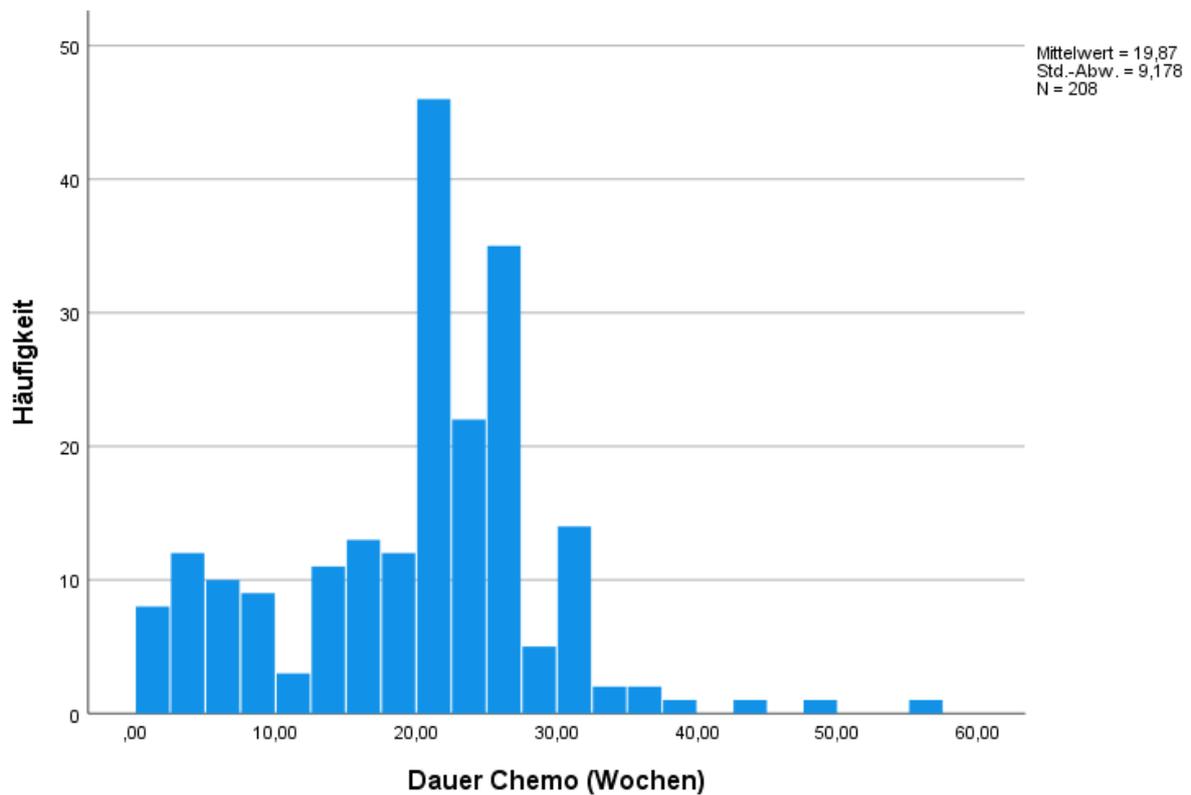


Abbildung 9: Dauer der primären Chemotherapie in Wochen

3.8.4 Anteil der Abbrüche der Chemotherapie

Zu guter Letzt werden die Abbrüche der Chemotherapie (Tabelle 18) und deren Gründe (Tabelle 19) betrachtet. Von den insgesamt 240 chemotherapierten Patienten brachen 26,7% (N=64) die Therapie aus diversen Gründen ab. Aus Tabelle 19 ist zu schließen, dass der Hauptgrund des Abbruchs die Nebenwirkungen der Therapie sind (11,3%, N= 27), kurz darauf folgt die Tumorprogression (9,2%, N= 22).

Tabelle 18: Abbruch der Chemotherapie (ja/nein)

		Anzahl	Anzahl als Spalten %
Abbruch der primären Chemotherapie	ja	64	26,7%
	nein	138	57,5%
	kA	38	15,8%
	Gesamt	240	100,0%

Tabelle 19: Gründe des Abbruchs der Chemotherapie

		Anzahl	Anzahl als Spalten %
Grund des Abbruch der primären Chemotherapie	Tumorprogression	22	9,2%
	Nebenwirkungen	27	11,3%
	sonstige Gründe	6	2,5%
	Abgebrochen	8	3,3%
	Dosisreduktion	1	0,4%
	unbekannt	38	15,8%
	kein Abbruch	138	57,5%
	Gesamt	240	100,0%

3.9 Patienten- und Tumormerkmale in Abhängigkeit von der primären Chemotherapie

In den folgenden Auswertungen findet sich ein reduziertes Patientenkollektiv von 388, da die unmittelbar postoperativ verstorbenen Patienten (N=7) für die Überlebensanalysen ausgeschlossen werden mussten. In Tabelle 20 wird die Häufigkeitsverteilung der Patientenmerkmale Geschlecht, Diagnosealter, Begleiterkrankungen nach Charlson-Komorbiditätsindex, Tumoreigenschaften (Lokalisation, postoperative Histologie, T und N- Status) Lymphknoten- und Veneninvasion, Grading, sowie UICC Stadium und der R-Status in Abhängigkeit von einer primären adjuvanten Chemotherapie (ja/nein) gezeigt. Es findet sich wieder die bereits erläuterte Zahl von 240 Patienten aus Kapitel 3.8. Nach Anwendung des Chi-Quadrat-Tests fand sich ein signifikant höherer Anteil von Patienten im Alter über 60 Jahren ($p= 0,044$), die eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Bei den weiteren erhobenen Merkmalen ergab der Vergleich keine weiteren signifikanten Unterschiede, weder bei den Patienten-, noch bei den Tumoreigenschaften.

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung der Patienteneigenschaften in Abhängigkeit von Chemotherapie (ja/nein)

		Adjuvante Chemotherapie						Chi ² p
		ja		nein		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Geschlecht	m	117	48,8	74	50,0	191	49,2	,811
	w	123	51,2	74	50,0	197	50,8	
Diagnosealter	<60	67	27,9	29	19,6	96	24,7	,044
	60-69,9	84	35,0	46	31,1	130	33,5	
	70,0+	89	37,1	73	49,3	162	41,8	
Begleiterkrankung nach Charlson (mind. 1)	ja	92	38,3	69	46,6	161	41,5	,138
	nein	146	60,8	76	51,4	222	57,2	
	kA	2	0,8	3	2,0	5	1,3	
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf	188	78,3	115	77,7	303	78,1	,817
	C25.1 Pankreaskörper	16	6,7	10	6,8	26	6,7	
	C25.2 Pankreasschwanz	22	9,2	11	7,4	33	8,5	
	C25.8 überlappend	10	4,2	7	4,7	17	4,4	
	C25.9 Pankreas o.n.A	4	1,7	5	3,4	9	2,3	
Histologie Gruppe	Duktales Adeno-Karzinom	227	94,6	132	89,2	359	92,5	,101
	Muzinös/ zyst. Adeno-Karzinom	7	2,9	6	4,1	13	3,4	
	Papillär-muz. Adeno-Karzinom	1	0,4	4	2,7	5	1,3	
	Papilläres Adeno-Karzinom	0	0	2	1,4	2	0,5	
	Andere Karzinome	5	2,1	4	2,7	9	2,3	
T postoperativ	T1	18	7,5	13	8,8	31	8,0	,396
	T2	30	12,5	27	18,2	57	14,7	
	T3	188	78,3	105	70,9	293	75,5	
	T4	4	1,7	3	2,0	7	1,8	
N postoperativ	N0	82	34,2	57	38,5	139	35,8	,383
	N1	157	65,4	89	60,1	246	63,4	
	N2	1	0,4	2	1,4	3	0,8	
Stadium UICC postop	IA	12	5,0	10	6,8	22	5,7	,209
	IB	12	5,0	14	9,5	26	6,7	
	IIA	58	24,2	33	22,3	91	23,5	
	IIB	149	62,1	81	54,7	230	59,3	
	III	9	3,8	10	6,8	19	4,9	
Grading	G1	7	2,9	9	6,1	16	4,1	,436
	G2	138	57,5	86	58,1	224	57,7	
	G3/4	91	37,9	50	33,8	141	36,3	
	GX/ka	4	1,7	3	2,0	7	1,8	
Lymphgefäßinvasion	L0	122	50,8	68	45,9	190	49,0	,359
	L1	96	40,0	60	40,5	156	40,2	
	LX/ka	22	9,2	20	13,5	42	10,8	
Veneninvasion	V0	174	72,5	93	62,8	267	68,8	,033
	V1/V2	41	17,1	26	17,6	67	17,3	
	VX/ka	25	10,4	29	19,6	54	13,9	
Perineuralinvasion	Pn0	23	9,6	11	7,4	34	8,8	<,001
	Pn1	122	50,8	48	32,4	170	43,8	
	PnX/ka	95	39,6	89	60,1	184	47,4	
Residualtumor lokal	R0	196	81,7	113	76,4	309	79,6	,298
	R1	39	16,3	27	18,2	66	17,0	
	R2	2	0,8	4	2,7	6	1,5	
	RX/Rka	3	1,3	4	2,7	7	1,8	
	Gesamt		240	100,0	148	100,0	388	

Wird Tabelle 21 betrachtet, so ist zu erkennen, dass im Durchschnitt das Diagnosealter von Patienten mit adjuvanter Chemotherapie bei 65,5 Jahren liegt (Median 66,9), bei Patienten ohne Chemotherapie bei 68,2 Jahren (Median 69,8).

Tabelle 21: Anwendung der adjuvanten Chemotherapie nach Diagnosealter

		Adjuvante Chemotherapie		
		ja	nein	Gesamt
Diagnosealter	Mittelwert	65,5	68,2	66,5
	Median	66,9	69,8	68,1
	Standardabweichung	9,7	10,4	10,1

3.10 Überleben im Gesamtkollektiv

Folgend wird von einer Patientenzahl von 388 ausgegangen (Ausschluss perioperativ Verstorbener vom Gesamtkollektiv). Die Follow-Up Zeit betrug 81,9 Monate im Median, im Mittel 88,8 Monate, was in etwa 7,5 Jahren entspricht.

Tabelle 22: Mittelwert und Median für Follow-up.

Mittelwerte und Mediane für Follow-up							
Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
88,848	5,273	78,513	99,183	81,938	5,521	71,117	92,760

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

Das Gesamtüberleben der 388 Patienten ist der folgenden Kaplan-Meier-Analyse zu entnehmen. Deutlich zu erkennen ist, dass die Überlebensrate über die Jahre fällt. So ist die 2-Jahres-Überlebensrate noch bei 53,2%, die 3-Jahres-Überlebensrate bei 36,1%, und die 5-Jahres-Überlebensrate 23,0% (siehe Abbildung 10, Kaplan-Meier-Kurve). Im Median liegt die Überlebenszeit bei 25,9, im Mittel bei 41,5 Monaten, also in etwa bei 3,5 Jahren (Tabelle 23).

Tabelle 23: Mittlere und mediane Überlebenszeit

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit							
Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
41,531	2,452	36,725	46,336	25,988	1,424	23,196	28,779

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

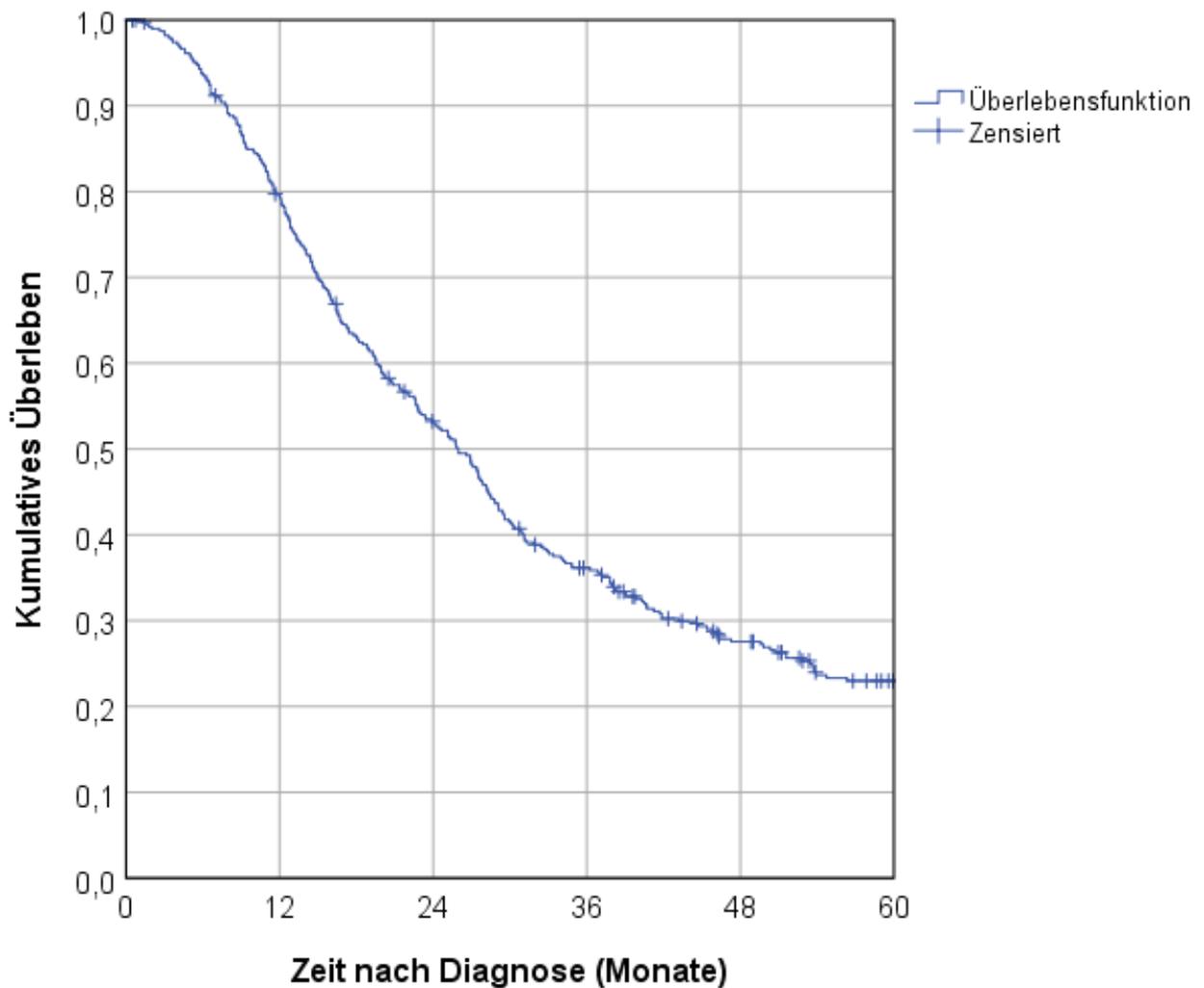


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs

3.10.1 Gesamtüberleben nach Chemotherapie

Verglichen werden nun die 5-Jahres-Überlebensraten nach durchgeführter und nicht durchgeführter Chemotherapie (N=388).

Bei erfolgter adjuvanter Chemotherapie (N=240) zeigt sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 58,9%, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 42,4% und eine 5-

Jahres-Überlebensrate von 29,2%. Im Vergleich dazu findet sich bei den Patienten ohne erfolgte Chemotherapie (N=148) eine 2-Jahres-Überlebensrate von 43,8%, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 26,1% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 12,8% (siehe Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 11). Die mediane Überlebenszeit nach einer Chemotherapie liegt bei 28,5 Monaten, die ohne Chemotherapie bei 19,5, also in etwa nur ein Drittel so lang.

Tabelle 24: Mittlere und mediane Überlebenszeit

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Adjuvante Chemotherapie	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
ja	47,723	3,526	40,812	54,635	28,485	1,598	25,353	31,616
nein	31,048	2,831	25,499	36,597	19,548	2,694	14,268	24,828
Gesamt	41,531	2,452	36,725	46,336	25,988	1,424	23,196	28,779

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

In Tabelle 25 wird im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox eine hochsignifikant längere Überlebenszeit in der Patientengruppe mit adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur Gruppe ohne eine erfolgte Chemotherapie ($p < 0,001$) ausgewiesen.

Tabelle 25: Ergebnisse des Log-Rank-Test zum Vergleich des Überlebens nach adjuvanter Chemotherapie ja/nein

Paarweise Vergleiche					
	Adjuvante Chemotherapie	ja		nein	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			15,736	<,001
	nein	15,736	<,001		

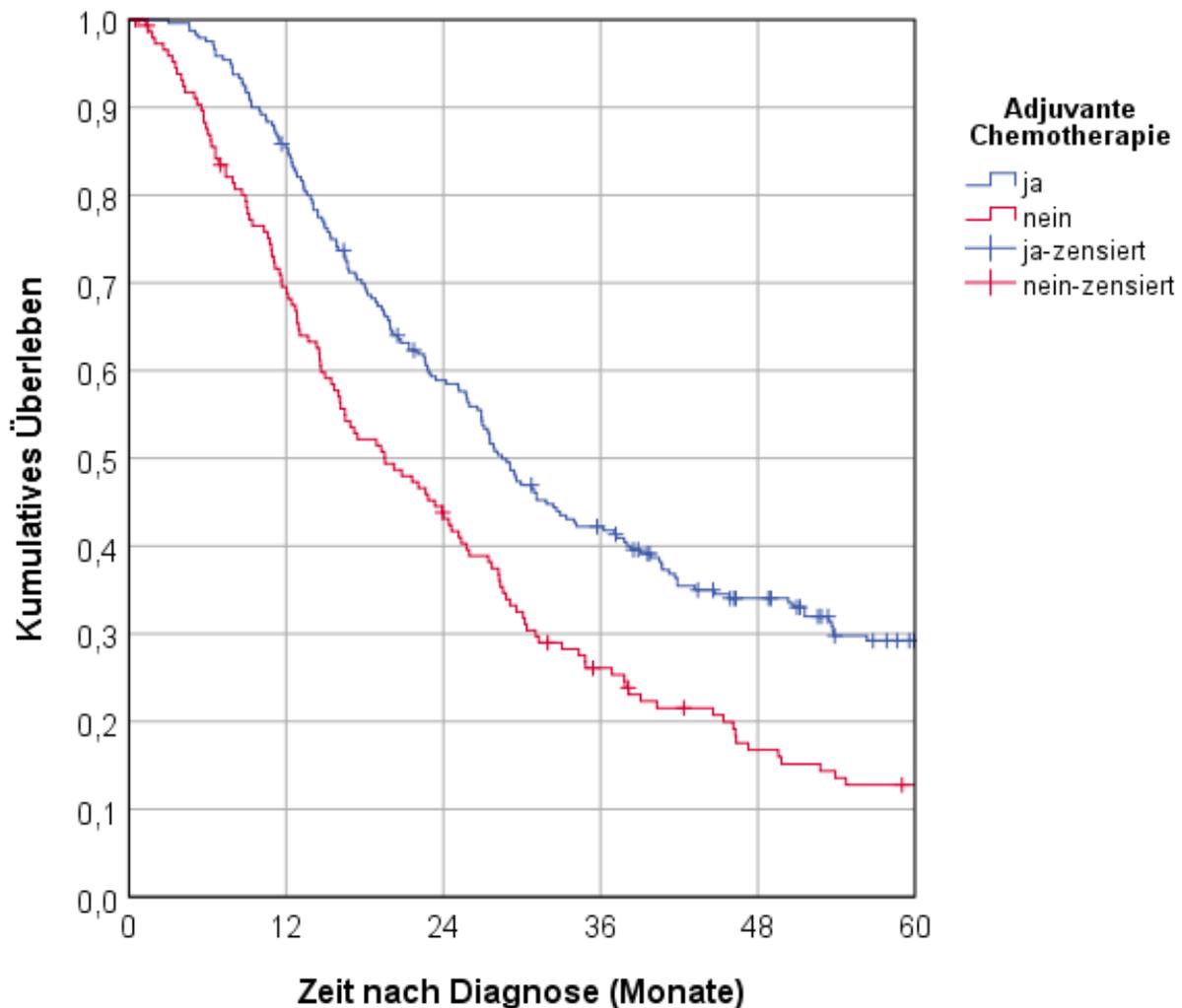


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs nach adjuvanter Chemotherapie (ja/nein)

3.10.2 Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben nach Chemotherapie und weiteren Prognosefaktoren

Tabelle 26 zeigt die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalyse mit Chemotherapie und klinischen und histopathologischen Einflussfaktoren. Die Regression ohne Adjustierung zeigt eine hochsignifikante Hazard Ratio (HR) von 0,639 (95%-KI: 0,511- 0,798; $p < 0,001$) zugunsten der Patienten, bei denen eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Auch die multivariable Cox-Regression bildet dieses hochsignifikante Ergebnis ab mit einer HR von 0,657 (95%- KI: 0,516-0,836 ; $p < 0,001$).

Ein weiterer positiver Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat das Diagnosealter mit $p = 0,026$ in der univariablen Analyse, und $p = 0,019$ in der multivariablen Analyse. Patienten im Alter von über 70 Jahren hatten ein signifikant

höheres Risiko zu versterben als die in der Altersgruppe von unter 60. Das zeigt sich sowohl in der univariablen Analyse mit einer HR von 1,419 (95%- KI: 1,075- 1,873; $p= 0,014$), als auch in der multivariablen Cox- Regression mit einer HR 1,498 (über 70 Jahre) (95%-KI: 1,107- 2,027; $p= 0,009$).

Außerdem zeigt die univariable Cox-Regression ein signifikant höheres Sterberisiko für Patienten mit postoperativen N1/2 Status mit einer HR von 1,696 (95%-KI: 1,337-2,150; $p < 0,001$) im Vergleich zur Gruppe mit N0-Status.

Als weiterer wichtiger Indikator für ein signifikant höheres Risiko zu versterben stellt der R-Status dar (univariable Cox- Regression: $p < 0,001$, multivariable Cox-Regression: $p= 0,003$). So ist der R1/2-Status gegenüber R0 mit einer hochsignifikant höheren Sterberate assoziiert, was die univariable Analyse mit einer HR von 1,664 (95%-KI: 1,267- 2,186; $p < 0,001$) zeigte. In der multivariablen Cox Regression verblieb die Signifikanz mit einer HR von 1,671 für R1/2 versus R0 (95%-KI: 1,232- 2,265; $p < 0,001$).

Tabelle 26: Uni- und Multivariable Cox- Regressionsanalyse für Gesamtüberleben nach Chemotherapie ja/nein unter Einbezug klinischer und histopathologischer Einflussfaktoren

Variable	Kategorie	Univariable Cox-regression				Multivariable ^{&} Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-CI	Oberes 95%-CI	p	HR*	Unteres 95%-CI	Oberes 95%-CI
Chemotherapie	nein		1,000			1,000			
	ja	<,001	,639	,511	,798	,001	,657	,516	,836
Geschlecht	m		1,000						
	w	,730	1,039	,834	1,295	,632	1,057	,841	1,330
Diagnosealter	<60	,026	1,000			,019	1,000		
	60-69,9	,554	1,093	,815	1,465	,435	1,130	,831	1,536
	70,0+	,014	1,419	1,075	1,873	,009	1,498	1,107	2,027
Begleiterkrankung (mind. 1)	ja	,074	1,000			,399	1,000		
	nein	,277	,883	,705	1,105	,820	,973	,766	1,235
	kA	,067	2,313	,943	5,675	,196	1,927	,713	5,212
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf	,737	1,000			,612	1,000		
	C25.1 Pankreaskörper	,366	,810	,513	1,278	,323	,777	,471	1,282
	C25.2 Pankreasschwanz	,508	,874	,587	1,302	,669	1,095	,723	1,659
	C25.8 Teilber. überlapp.	,452	1,215	,732	2,018	,248	1,356	,809	2,273
	C25.9 Pankreas o.n.A	,792	1,100	,543	2,227	,722	1,142	,550	2,369
Histologie Gruppe	Duktales Adeno- Karzinom	,864	1,000						
	Muzinös/ zyst. Adeno- Karzinom	,932	,973	,518	1,828				
	papillär-muz. Aden- Karzinom	,452	,685	,255	1,840				
	Papilläres Adeno- Karzinom	,771	1,229	,306	4,946				
	Andere Karzinome	,423	,695	,286	1,691				
T postoperativ	T1/2		1,000						
	T3/4	,747	1,044	,802	1,360				
N postoperativ	N0		1,000						
	N1/2	<,001	1,696	1,337	2,150				
Stadium UICC postoperativ	I	,085	1,000			,442	1,000		
	II	,053	1,417	,996	2,016	,225	1,266	,865	1,854
	III	,050	1,777	1,000	3,156	,316	1,380	,735	2,593
Grading	G1/2	,547	1,000			,562	1,000		
	G3/4	,324	1,122	,892	1,412	,360	1,118	,880	1,421
	GX/kA	,559	1,274	,565	2,872	,525	1,314	,566	3,047
Lymphgefäß- invasion	L0	,006	1,000			,010	1,000		
	L1	,001	1,467	1,160	1,855	,004	1,468	1,127	1,911
	LX/ka	,192	1,267	,888	1,808	,985	1,007	,479	2,120
Veneninvasion	V0	,144	1,000			,892	1,000		
	V1/2	,104	1,275	,951	1,710	,949	1,010	,733	1,392
	VX/ka	,154	1,249	,920	1,697	,632	1,169	,618	2,212
Perineural- invasion	Pn0	,336	1,000						
	Pn1	,157	1,384	,883	2,170				
	PnX/ka	,150	1,389	,887	2,174				
Residualtumor lokal	0=R0	,001	1,000			,003	1,000		
	1=R1/2	<,001	1,664	1,267	2,186	,001	1,671	1,232	2,265
	9=RX/Rka	,742	1,135	,535	2,409	,674	,839	,370	1,903

*HR Hazard ratio

- Koeffizienten konvergieren nicht (kleine Fallzahl)

& Histologie-Gruppe und Perineuralinvasion wegen zu kleiner Fallzahlen ausgeschlossen, T und N postoperativ zugunsten des Stadiums UICC wegen Kollinearität ausgeschlossen von der multivariablen Analyse

3.10.3 Schätzer der Hazard Ratio für Gesamtüberleben nach Chemotherapie ja/nein in verschiedenen Subgruppen

Nachfolgend ist das Gesamtüberleben nach adjuvanter Chemotherapie in verschiedenen Subgruppen, geschätzt mit uni- und multivariabler Cox-Regression, dargestellt. Die Subgruppen umfassen wie bereits in Tabelle 26 das Geschlecht, das Diagnosealter, Begleiterkrankungen nach Charlson-Komorbiditätsindex, Angaben zur Tumorlokalisation, der Histologie, dem TNM und UICC Stadium, sowie Grading und R-Status. Die Ergebnisse sind Tabelle 27 zu entnehmen. In nahezu allen Subgruppen ist der positive Effekt einer durchgeführten adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben signifikant. Im Durchschnitt lag die HR zwischen 0,566 und 0,870 in der univariablen Cox-Regression und zwischen 0,437 und 0,791 in der multivariablen Analyse.

Tabelle 27: Schätzer der Hazard Ratio für Gesamtüberleben nach Chemotherapie ja/nein in verschiedenen Subgruppen

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-CI	Oberes 95%-CI	p	HR*	Unteres 95%-CI	Oberes 95%-CI
Geschlecht	m	,036	,710	,515	,978	,015	,650	,459	,921
	w	<,001	,566	,414	,775	,008	,622	,438	,882
Diagnosealter	<60	,574	,870	,534	1,416	,444	,791	,434	1,442
	60-69,9	,008	,582	,391	,867	,008	,515	,316	,839
	70,0+	,004	,614	,438	,859	,001	,526	,362	,764
Begleit- erkrankung (mind. 1)	ja	,043	,699	,494	,989	,005	,563	,378	,837
	nein (ka)	,001 - ^s	,603 -	,445 -	,815 -	,004 -	,616 -	,442 -	,858 -
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf	,001	,656	,509	,845	,009	,691	,525	,910
	C25.1 Pankreaskörper	,373	,657	,261	1,656	,208	,437	,120	1,587
	C25.2 Pankreasschwanz	,219	,601	,267	1,353	-	-	-	-
	C25.8 Teilber. überlapp.	,415	,650	,231	1,831	-	-	-	-
	C25.9 Pankreas o.n.A	,552	,632	,139	2,868	-	-	-	-
Histologie Gruppe	Duktales AdenoCa	<,001	,594	,471	,749	<,001	,596	,464	,765
	Muzinös/ zyst. AdenoCa	,579	1,432	,403	5,086	-	-	-	-
	Papillär-muz. AdenoCa	-	-	-	-	-	-	-	-
	Papilläres AdenoCa	-	-	-	-	-	-	-	-
	Andere Karzinome	,921	,913	,149	5,575	-	-	-	-
T postoperativ	T1/2	,040	,610	,381	,978	,074	,587	,327	1,054
	T3/4	,001	,638	,493	,824	,006	,674	,509	,892
N postoperativ	N0	,007	,577	,388	,859	,013	,551	,343	,884
	N1/2	,001	,634	,482	,833	,002	,629	,467	,847
Stadium UICC postoperativ	I	,036	,477	,239	,952	,004	,221	,080	,612
	II	<,001	,623	,486	,799	,001	,646	,496	,843
	III	,904	1,059	,418	2,680	-	-	-	-
Grading	G1/2	,003	,649	,489	,862	,008	,652	,476	,893
	G3/4	,005	,585	,401	,852	,003	,515	,331	,802
	GX/ka	-	-	-	-	-	-	-	-
Lymphgefäß- invasion	L0	,007	,622	,442	,876	,010	,620	,430	,894
	L1	,012	,647	,462	,908	,040	,668	,454	,983
	LX/ka	,148	,618	,322	1,186	,213	,476	,148	1,531
Veneninvasion	V0	,001	,620	,469	,820	,001	,601	,446	,809
	V1/2	,101	,642	,378	1,090	,019	,450	,231	,876
	VX/ka	,128	,639	,359	1,137	,469	,724	,302	1,734
Perineural- invasion	Pn0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pn1	<,001	,447	,311	,642	<,001	,465	,315	,685
	PnX/ka	,056	,737	,539	1,008	,027	,658	,455	,954
Residualtumor lokal	0=R0	<,001	,622	,482	,803	,001	,620	,468	,821
	1=R1/2	,061	,624	,381	1,022	,202	,690	,390	1,220
	9=RX/Rka	-	-	-	-	-	-	-	-

*HR Hazard ratio

-^s Koeffizienten konvergieren nicht (kleine Fallzahl)

3.11 Patienten- und Tumorcharakteristika, Bildgebung und Tumorboard im Zeitvergleich 2008-2017 gegenüber 2000-2007

Im Folgenden werden die 395 Patienten nach Diagnosejahr im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017 untersucht. Der Entschluss dazu erfolgte zur besseren Beurteilung der durchgeführten Therapie vor und nach Implementierung der S3-Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom im Jahre 2007. Das Patientenkollektiv Gruppe 1 im Zeitraum von 2000-2007 umfasst eine Anzahl von 88 Personen (22,3%), die Gruppe 2 in der Spanne von 2008-2017 umfasst 307 Patienten (77,7%).

Zunächst werden die Patienten- und Tumorcharakteristika in den beiden Zeiträumen mittels Chi-Quadrat-Test verglichen (Tabelle 28). In Gruppe 2 zeigt sich eine signifikant höhere Anzahl älterer Patienten im Vergleich zur Gruppe 1 (Diagnosealter $p= 0,010$) und mehr Patienten mit Begleiterkrankungen ($p= 0,002$). Ebenfalls zu erkennen ist, dass sich der Anteil von Patienten mit UICC Stadium I gegenüber Stadium III erhöht hat ($p= 0,022$). Weitere Ergebnisse lassen sich aus Tabelle 26 entnehmen.

Neben den Eigenschaften der Patienten und des Tumors wird die diagnostische Bildgebung und die Vorstellung der Erkrankten im Tumorboard prä- und postoperativ vergleichend dargestellt. In Tabelle 29 sowie im Balkendiagramm in Abbildung 12 ist deutlich zu erkennen, dass die Durchführung der Computertomographie (CT) als primäre Bildgebung im Zeitvergleich in Gruppe 2 deutlich zugenommen hat (Gruppe 1 47,7%, Gruppe 2 77,9%; $p < 0,001$). Auch die Sonographie ($p= 0,026$) und die Endosonographie ($p < 0,001$) zeigt einen signifikanten Anstieg in Gruppe 2. Weitere Ergebnisse sind in Tabelle 28 abgebildet.

Tabelle 28: Patienten- und Tumorcharakteristika im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

		Diagnosejahr						Chi ² <i>p</i>
		2000-2007		2008-2017		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Geschlecht	m	49	55,7	147	47,9	196	49,6	,197
	w	39	44,3	160	52,1	199	50,4	
Diagnosealter (klassiert)	<60	29	33,0	67	21,8	96	24,3	,010
	60-69,9	34	38,6	99	32,2	133	33,7	
	70,0+	25	28,4	141	45,9	166	42,0	
Begleiterkrankung nach Charlson (mind. 1)	ja	28	31,8	135	44,0	163	41,3	,002
	nein	56	63,6	171	55,7	227	57,5	
	kA	4	4,5	1	0,3	5	1,3	
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf	72	81,8	238	77,5	310	78,5	,128
	C25.1 Pankreaskörper	3	3,4	23	7,5	26	6,6	
	C25.2 Pankreasschwanz	8	9,1	25	8,1	33	8,4	
	C25.8 überlappend	1	1,1	16	5,2	17	4,3	
	C25.9 Pankreas o.n.A	4	4,5	5	1,6	9	2,3	
Histologie Gruppe	Duktales Aden- Karzinom	79	89,8	287	93,5	366	92,7	,656
	Muzinös (-zyst.) Adeno- Karzinom	4	4,5	9	2,9	13	3,3	
	Papillär-muzin. Adeno- Karzinom	2	2,3	3	1,0	5	1,3	
	Papilläres Adeno- Karzinom	1	1,1	1	0,3	2	0,5	
	Andere Karzinome	2	2,3	7	2,3	9	2,3	
T postoperativ	T1	8	9,1	23	7,5	31	7,8	,386
	T2	9	10,2	49	16,0	58	14,7	
	T3/T4	71	80,7	235	76,5	306	77,5	
N postoperativ	N0	31	35,2	108	35,2	139	35,2	,559
	N1	57	64,8	195	63,5	252	63,8	
	N2			4	1,3	4	1,0	
Stadium UICC postop	I	7	8,0	41	13,4	48	12,2	,022
	II	72	81,8	255	83,1	327	82,8	
	III	9	10,2	11	3,6	20	5,1	
Grading	G1	4	4,5	12	3,9	16	4,1	,489
	G2	49	55,7	178	58,0	227	57,5	
	G3/4	35	39,8	110	35,8	145	36,7	
	GX/ka			7	2,3	7	1,8	
Lymphgefäßinvasion	L0	13	14,8	180	58,6	193	48,9	<,001
	L1	43	48,9	116	37,8	159	40,3	
	LX/ka	32	36,4	11	3,6	43	10,9	
Veneninvasion	V0	31	35,2	241	78,5	272	68,9	<,001
	V1/V2	17	19,3	51	16,6	68	17,2	
	VX/ka	40	45,5	15	4,9	55	13,9	
Residualtumor lokal	R0	65	73,9	248	80,8	313	79,2	,086
	R1	18	20,5	49	16,0	67	17,0	
	R2	1	1,1	7	2,3	8	2,0	
	RX/Rka	4	4,5	3	1,0	7	1,8	
	Gesamt	88	100,0	307	100,0	395	100,0	

Tabelle 29: Tabelle 29: Bildgebung im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

		Diagnosejahr						Chi ² <i>p</i>
		2000-2007		2008-2017		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
CT	ja	42	47,7%	239	77,9%	281	71,1%	<,001
	nein	46	52,3%	68	22,1%	114	28,9%	
Sonographie	ja	32	36,4%	153	49,8%	185	46,8%	,026
	nein	56	63,6%	154	50,2%	210	53,2%	
Endosonographie	ja	11	12,5%	146	47,6%	157	39,7%	<,001
	nein	77	87,5%	161	52,4%	238	60,3%	
ERCP	ja	39	44,3%	99	32,2%	138	34,9%	,036
	nein	49	55,7%	208	67,8%	257	65,1%	
MRCP	ja	6	6,8%	23	7,5%	29	7,3%	,831
	nein	82	93,2%	284	92,5%	366	92,7%	
MRT	ja	7	8,0%	60	19,5%	67	17,0%	,011
	nein	81	92,0%	247	80,5%	328	83,0%	
Röntgen-Thorax	ja	7	8,0%	49	16,0%	56	14,2%	,058
	nein	81	92,0%	258	84,0%	339	85,8%	
Gastrooskopie	ja	4	4,5%	46	15,0%	50	12,7%	,009
	nein	84	95,5%	261	85,0%	345	87,3%	
Gesamt		88	100,0%	307	100,0%	395	100,0%	

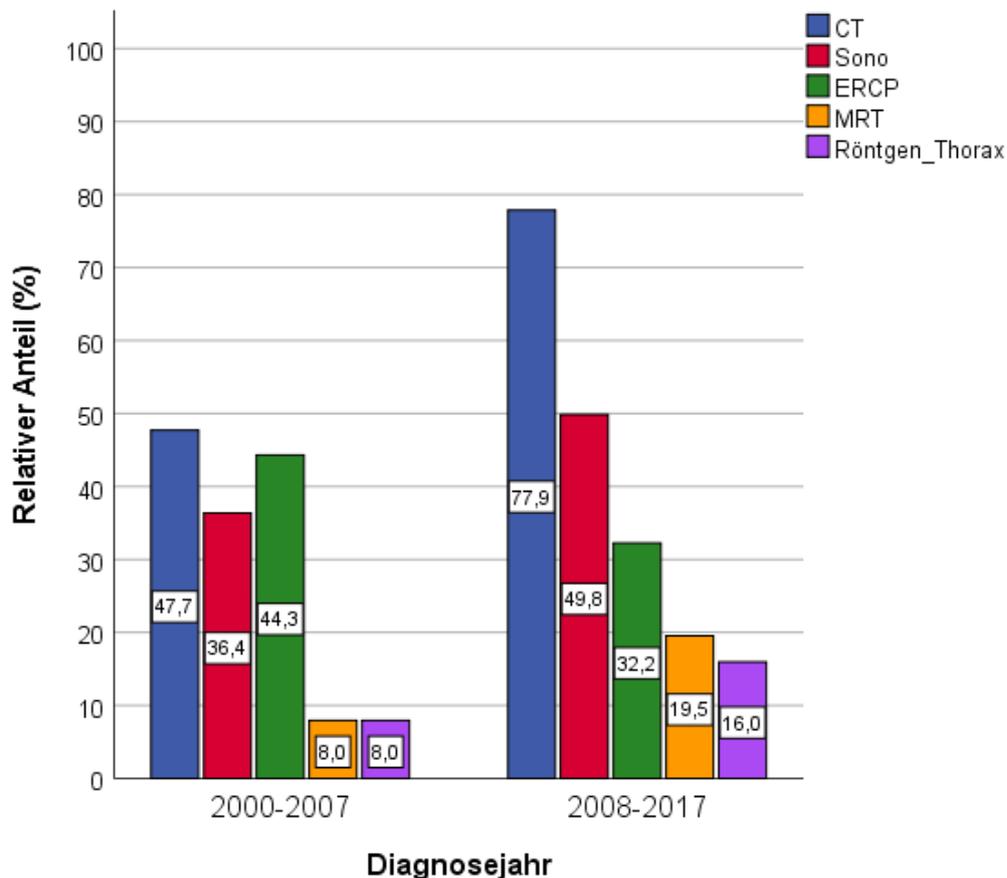


Abbildung 12: Bildgebung im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

Die Vorstellung im Tumorboard hat über die Jahre in allen Belangen signifikant zugenommen. Die präoperative Vorstellung ist von 9,3% auf 43,4% ($p < 0,001$) und die postoperative von 23,3% auf 67,3% ($p < 0,001$) gestiegen. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 13 gezeigt.

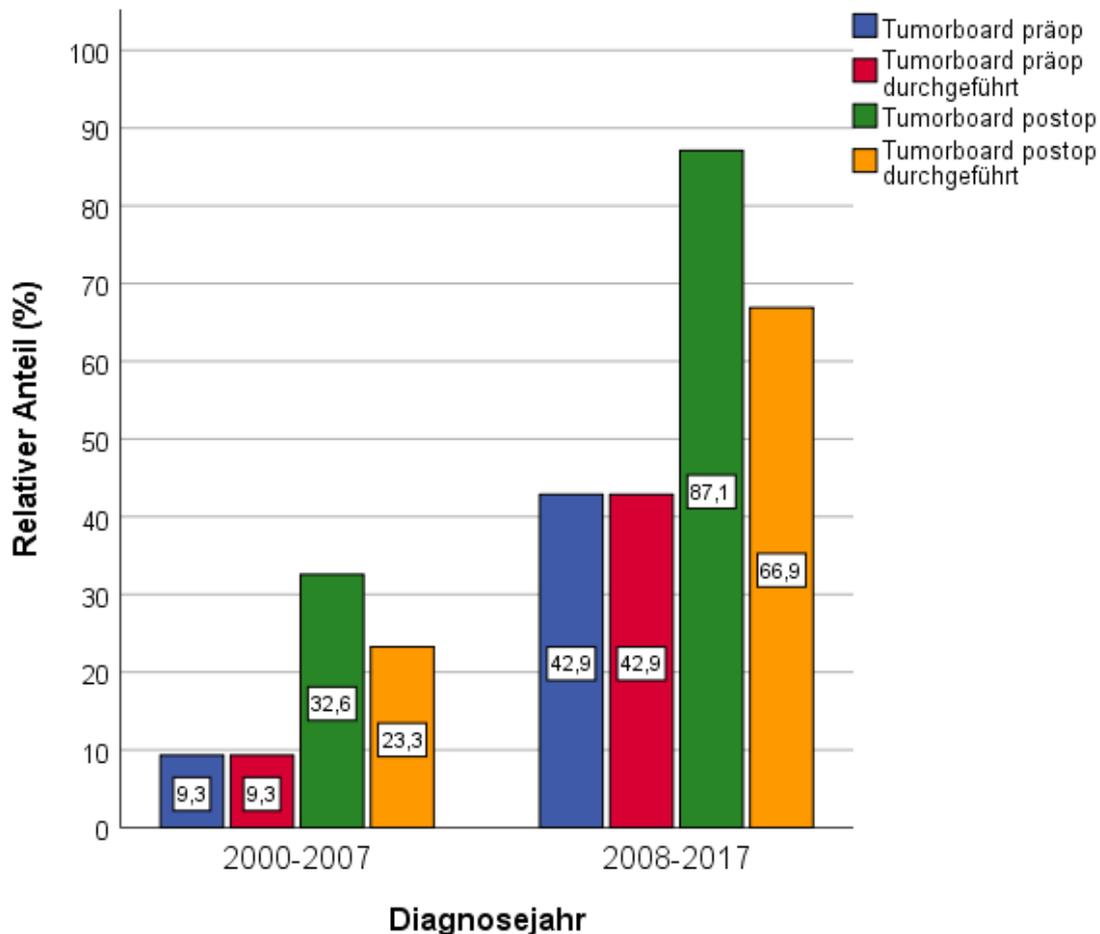


Abbildung 13: Vorstellung im Tumorboard (prä-/postoperativ) und Durchführung der Tumorboardbeschlüsse im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

3.12 Operationen und Lymphknotenentnahme im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

Der Anteil der partiellen Resektion hat von 98,9% der Patienten in Gruppe 1 auf 86,0% der Patienten in Gruppe 2 abgenommen, der Anteil von Totalen Pankreatektomien ist von 1,1% auf 11,1% gestiegen ($p = 0,001$).

Die Anzahl der Operationen nach Zeitraum im Detail ist Tabelle 30 zu entnehmen und zusätzlich im Balkendiagramm in Abbildung 14 abgebildet.

Tabelle 30: Operationen im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

		Diagnosejahr						Chi ² p	
		2000-2007		2008-2017		Gesamt			
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%		
Operation	Partielle Resektion	87	98,9%	264	86,0%	351	88,9%	,001	
	Totale Pankreatektomie	1	1,1%	43	14,0%	44	11,1%		
Operation	Pankreaslinksresektion (mit/ohne Splenektomie)	10	11,4%	37	12,1%	47	11,9%	<,001	
	Partielle Duodenopankreatektomie, klassisch	65	73,9%	115	37,5%	180	45,6%		
	Partielle Duodenopankreatektomie, pyloruserhaltend	9	10,2%	101	32,9%	110	27,8%		
	Pankreassegmentresektion	0	0,0%	1	0,3%	1	0,3%		
	Partielle Resektion des Pankreas: Sonstige / N.n.bez	3	3,4%	10	3,3%	13	3,3%		
	Totale Pankreatektomie, klassisch	1	1,1%	19	6,2%	20	5,1%		
	Totale Pankreatektomie, pyloruserhaltend	0	0,0%	15	4,9%	15	3,8%		
	Totale Pankreatektomie	0	0,0%	9	2,9%	9	2,3%		
	Gesamt		88	100,0%	307	100,0%	395		100,0%

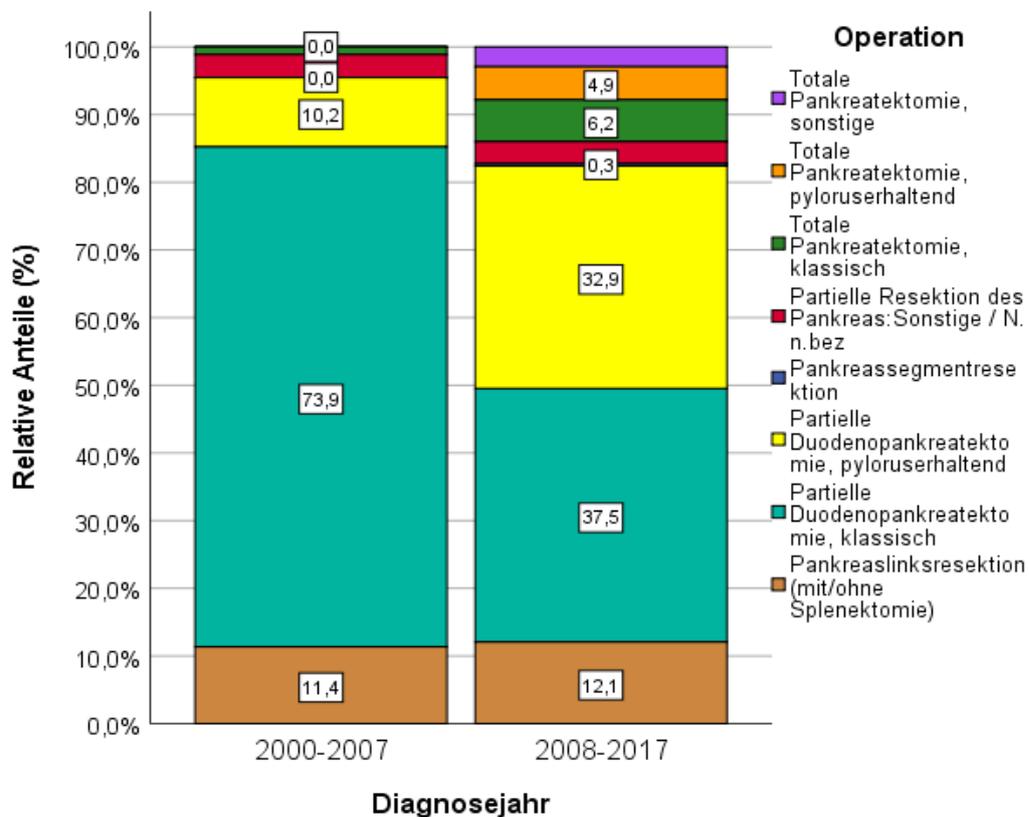


Abbildung 14: Operationen im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

Auch die Anzahl der entnommenen Lymphknoten stieg im Zeitvergleich signifikant an, im Mittel von 14 auf 19 ($p < 0.001$), wie in Tabelle 31 und in der Box-Plot Graphik in Abbildung 15 zu erkennen ist.

Tabelle 31: Anzahl entnommener Lymphknoten im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

		Diagnosejahr		Gesamt
		2000-2007	2008-2017	
Untersuchte	Anzahl	88	307	395
Lymphknoten	Gültige Anzahl	74	302	376
	Mittelwert	14	19	18
	Median	14	17	16
	Standardabweichung	7	10	9

T-Test $p < 0,001$

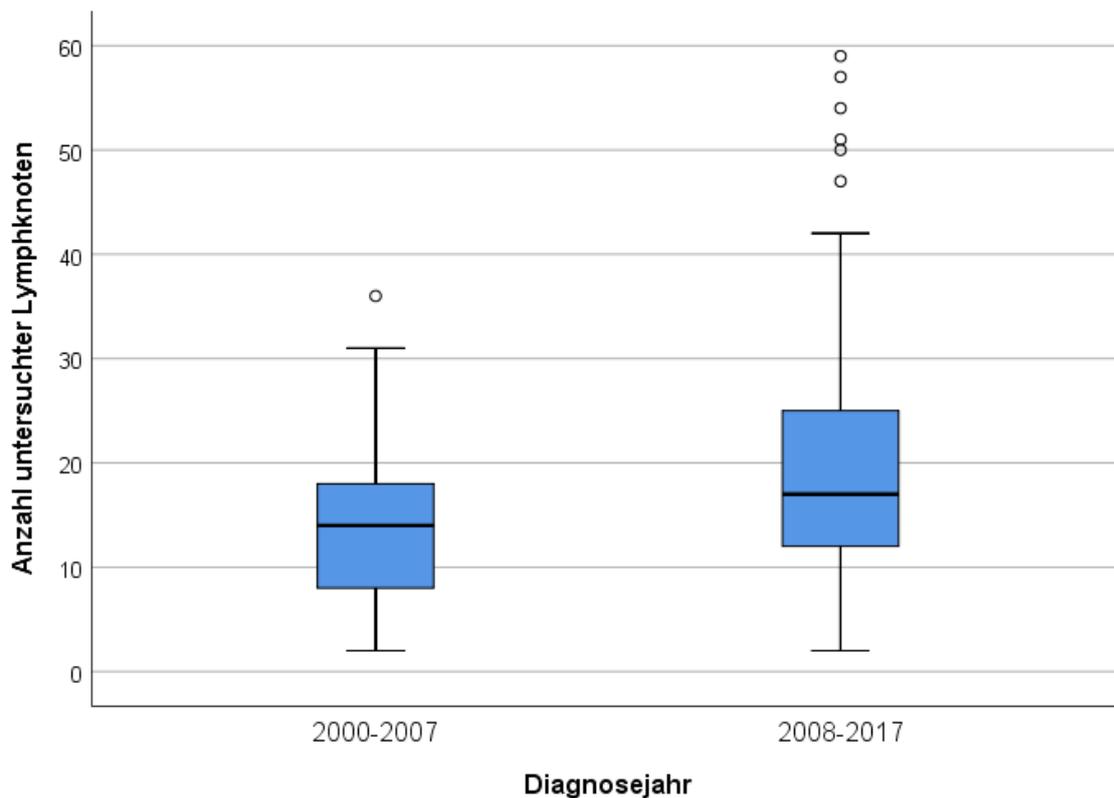


Abbildung 15: Anzahl entnommener Lymphknoten Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

3.13 Chemotherapie (ja/nein) und Chemotherapie-Protokolle im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

Betrachtet werden in den folgenden Tabellen und Graphiken die Anteile der Patienten mit durchgeführter Chemotherapie sowie die angewandten Substanzen im Zeitvergleich.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt in Tabelle 32 ganz deutlich einen hochsignifikanten Anstieg des Anteils an Patienten mit adjuvanter Chemotherapie in Gruppe 2 (67,1%) im Vergleich zu Gruppe 1 (38,6%) ($p < 0,001$) (siehe auch Abbildung 16).

Tabelle 32: Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie 2000-2007 gegenüber 2008-2017

		Diagnosejahr						Chi ² <i>p</i>
		2000-2007		2008-2017		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Adjuvante Chemotherapie	ja	34	38,6%	206	67,1%	240	60,8%	<,001
	nein	54	61,4%	101	32,9%	155	39,2%	
	Gesamt	88	100,0%	307	100,0%	395	100,0%	

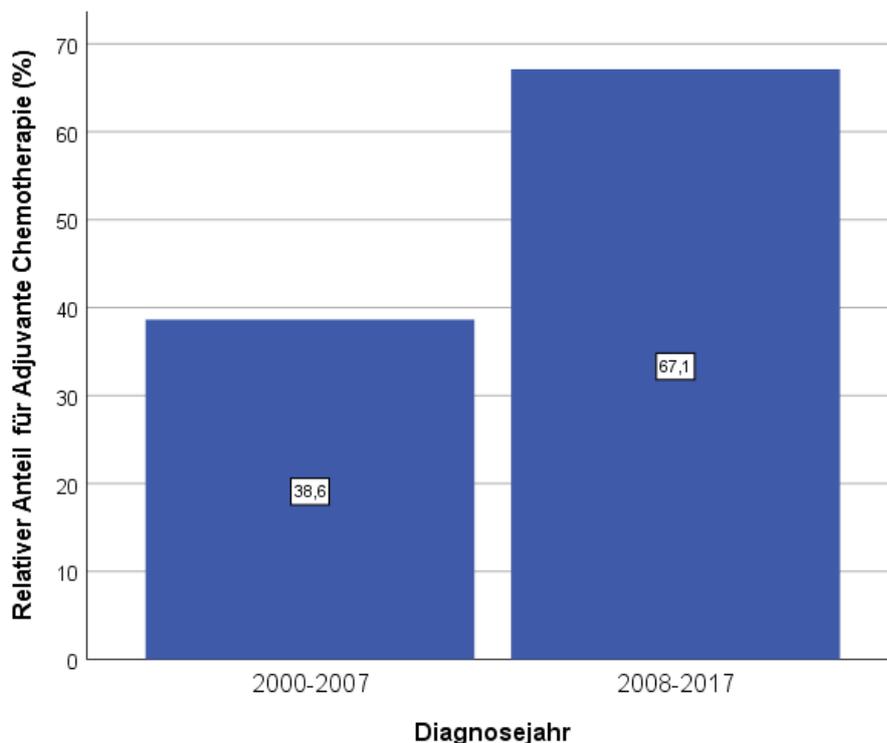


Abbildung 16: Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie 2000-2007 gegenüber 2008-2017

Tabelle 32 zeigt das Ergebnis des Chi-Quadrats-Tests in Bezug auf die angewandten Chemotherapiesubstanzen. Das Balkendiagramm in Abbildung 17 verdeutlicht diese graphisch.

Die Anwendung des Chemotherapeutikums Gemcitabin (mono) wurde bereits in der Mehrzahl auch vor Implementierung der Leitlinie 2007 eingesetzt, jedoch nur bei 26,1% der Patienten in Gruppe 1. Wie bereits erwähnt, erhielten 61,4% der Patienten

der Gruppe 1 keine Chemotherapie. Es besteht ein hochsignifikanter Anstieg der Anwendung von Gemcitabin mono in Gruppe 2 ab 2008 auf über 60% ($p < 0,001$). Weitere Kombinationen sind Tabelle 33 zu entnehmen.

Tabelle 33: Chemotherapie-Protokolle im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

		Diagnosejahr						Chi ² <i>p</i>
		2000-2007		2008-2017		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Adjuvante Chemotherapie Gruppe	Gemcitabin mono	23	26,1%	186	60,6%	209	52,9%	<,001
	Gemcitabin+Capecitabin	0	0,0%	12	3,9%	12	3,0%	
	Gemcitabin+Andere	3	3,4%	6	2,0%	9	2,3%	
	Andere Chemo	8	9,1%	2	0,7%	10	2,5%	
	keine adjuvante Chemo	54	61,4%	101	32,9%	155	39,2%	
Gesamt		88	100,0%	307	100,0%	395	100,0%	

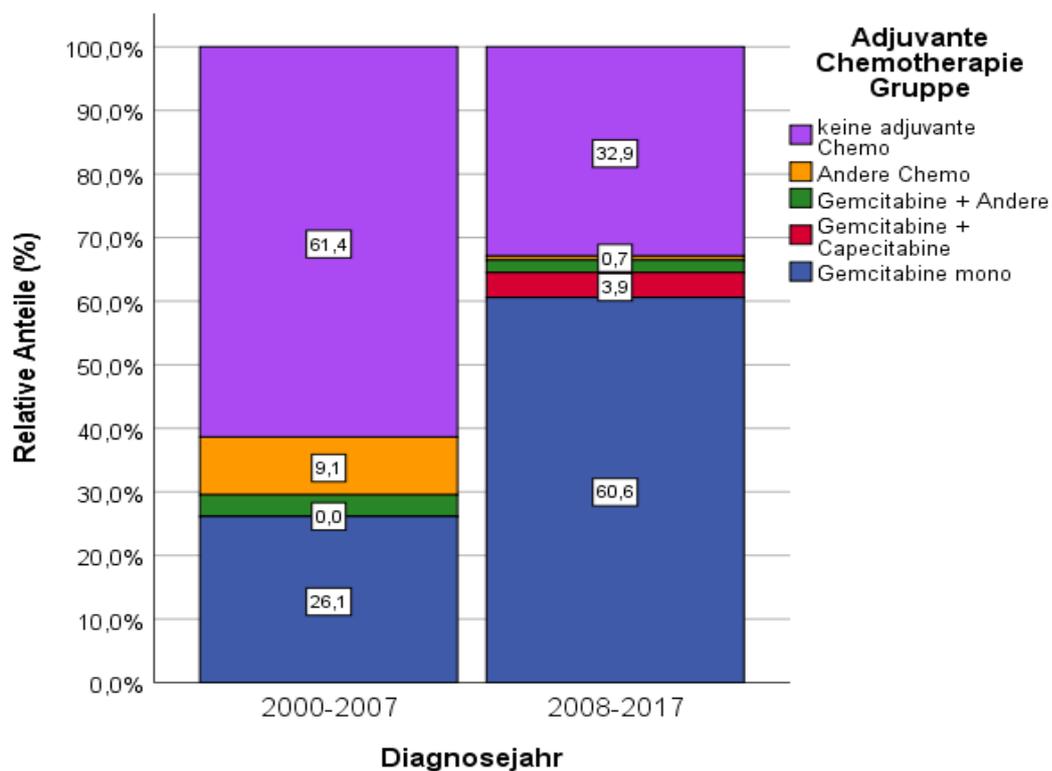


Abbildung 17: Chemotherapie-Protokolle 2000-2007 gegenüber 2008-2017

3.14 Gesamtüberleben im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse in Tabelle 34 und Abbildung 18 ist erkennbar, dass das mediane Gesamtüberleben mit 26,9 in Gruppe 2 gegenüber 19,5 Monaten

in Gruppe 1 (HR 0,805; 95%-KI 0,622-1,041; $p= 0,098$) deutlich, aber nicht signifikant höher war.

Die univariable Cox-Regression ergab für die Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1 eine HR von 0,827 (95%-KI 0,641-1,067; $p= 0,144$).

In der multivariablen Cox-Regression zeigte sich für das Kollektiv in Gruppe 2 ein signifikant verbessertes Überleben mit einer HR von 0,757 (95%-KI 0,584-0,982; $p= 0,030$) nach der Backward stepwise selection-Methode und eine HR von 0,751 (95%-KI 0,571-0,987; $p= 0,40$) nach Inclusion-Methode. Siehe dazu ebenfalls Abbildung 18 und in Tabelle 35 aufgeführten Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression.

Tabelle 34: Mediane Überlebenszeit

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Diagnosejahr	Schätzer	Mittelwert ^a			Median			
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
2000-2007	35,795	4,387	27,196	44,394	19,548	3,236	13,206	25,891
2008-2017	40,466	2,391	35,779	45,153	26,908	1,598	23,776	30,039
Gesamt	40,804	2,424	36,054	45,554	25,725	1,449	22,884	28,566

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

Paarweise Vergleiche					
	Diagnosejahr	2000-2007		2008-2017	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2000-2007			2,145	,143
	2008-2017	2,145	,143		

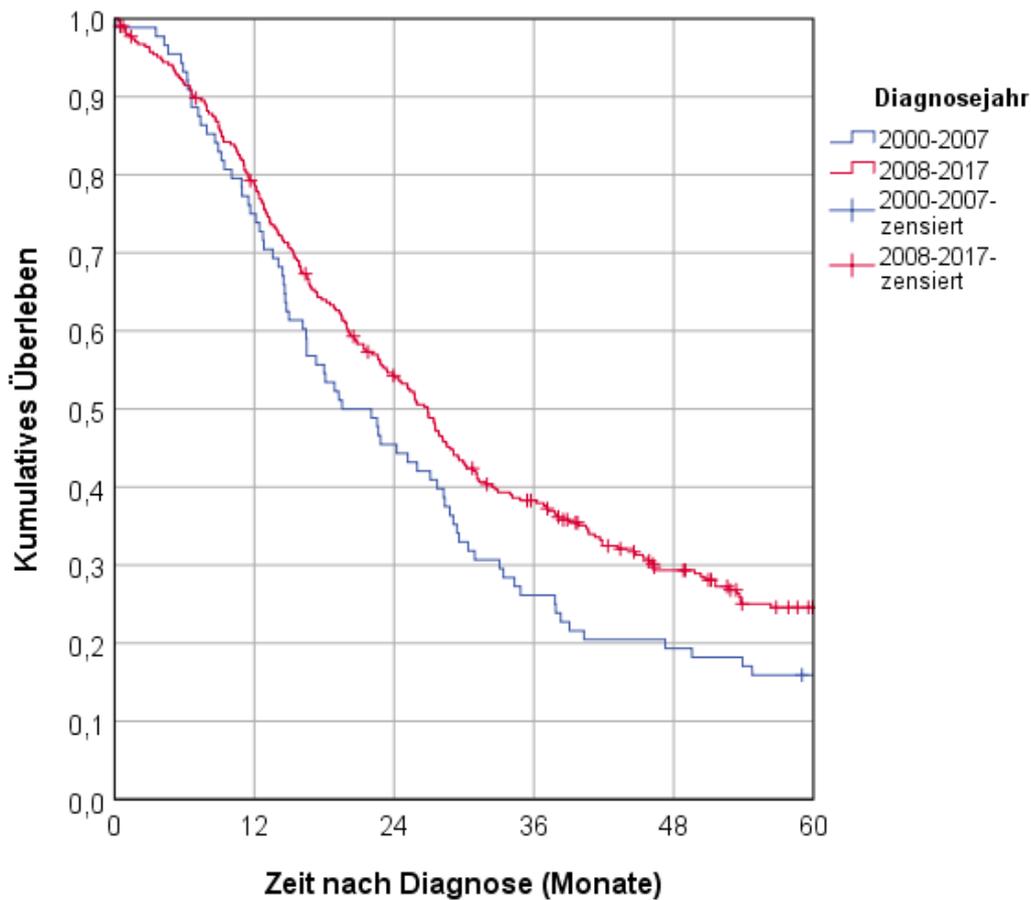


Abbildung 18: Mediane Überlebenszeiten in Monaten im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017

Tabelle 35: Ergebnisse der unvariablen und multivariablen Cox-Regression für Vergleich des Gesamtüberlebens nach Diagnosejahr 2008-2017 (Gruppe 2) gegenüber 2000-2007 (Gruppe 1)

		<i>p</i>	HR	95% Konfidenzintervall für HR	
				Untere	Obere
Univariable Cox-Regression	Diagnosejahr 2008-2017 vs 2000-2007	,144	,827	,641	1,067
Multivariable Cox-Regressionen					
Inclusion method	Diagnosejahr 2008-2017 vs 2000-2007	,040	,751	,571	,987
Backward stepwise selection method	Diagnosejahr 2008-2017 vs 2000-2007	,036	,757	,584	,982

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Implementierung der deutschen S3-Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom von 2007 und inwiefern diese einen Einfluss auf die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie bei einem chirurgisch resezierten Pankreaskarzinom und resultierend auf das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten hat.

Die drei Thesen der vorliegenden Untersuchung gilt es in dieser Diskussion näher zu beleuchten und entweder zu bekräftigen oder zu widerlegen.

1. Die im Jahr 2007 implementierte AWMF S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom hat zu einer häufigeren Durchführung der adjuvanten Chemotherapie beim resezierten Pankreaskarzinom in der Routineversorgung geführt.
2. Die Rate an durchgeführten adjuvanten Chemotherapien hat sich erhöht.
3. Die adjuvante Chemotherapie führt in der Routineversorgung zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Viele Publikationen befassen sich eingehend mit der adjuvanten Chemotherapie des Pankreaskarzinoms. Wesentliche Themen sind hierbei, welche Therapieprotokolle geeignet sind, wann und wie lange man diese durchführen sollte und wie es sich auf das Langzeitüberleben auswirkt (57, 59, 81, 82). Dies alles ist über die Jahre zu einen wichtigen Fundus in der Behandlung des Pankreaskarzinoms geworden. Vor allem in Bezug auf das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten sind diese Daten von unschätzbarem Wert. Jedoch gibt es nur wenige Studien, die sich mit der eigentlichen Anwendung all dieser Empfehlungen beschäftigen. In diesem Zusammenhang ist die Untersuchung von Weinreich et al aus dem Jahre 2018 zu erwähnen, die sich mit der Anwendung der Empfehlungen nach der deutschen Leitlinienimplementierung mit einer Studienpopulation von 151 Patienten beschäftigt (15). Daher macht es sich diese Arbeit zur Hauptaufgabe, dieses Thema aufzugreifen und anhand einer größeren Patientenkohorte eingehender zu untersuchen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie diskutiert und mit anderen relevanten Studien und Arbeiten verglichen. Ein besonderes Augenmerk

wird vor allem auf die Chemotherapie und die chemotherapierelevanten Daten gelegt.

4.1. Studienkollektiv, Patienten- und Tumoreigenschaften

Tabelle 5 aus Kapitel 3.2 des Ergebnisteils ist zu entnehmen, dass die Anzahl der mit Pankreaskarzinom diagnostizierten Patienten im Laufe der Zeit zugenommen hat. Das lässt möglicherweise auf die während der Jahre zunehmenden Meldungen und engmaschigere Dokumentation schließen. Außerdem kann es bedeuten, dass die Anzahl der Neuerkrankungen im Laufe der Jahre angestiegen ist. Diese Vermutung bestätigen die Daten des Robert- Koch- Institutes (RKI), welche zeigen, dass die Anzahl der Neuerkrankungen und der Sterbefälle seit den 1990er Jahren kontinuierlich zugenommen hat. Begründet ist das mitunter durch die Demographie, da der Altersdurchschnitt stetig steigt (9, 83).

Wird die Geschlechterverteilung betrachtet, so zeigen nicht nur die Ergebnisse dieser Arbeit, sondern auch die Daten des RKI (83) und viele weitere Publikationen, dass die Geschlechterverteilung in etwa ausgeglichen ist, so zu finden unter anderem in der CONKO-005 oder der ESPAC- 4 (69, 81, 84, 85).

Die Häufigkeitsvermehrung ab dem 60. Lebensjahr wird ebenfalls durch eben genannte Studien bestätigt. Die Auswertungen in Kapitel 3.3 zeigen, dass das Alter bei Erstdiagnose im Durchschnitt bei 68,2 Jahren lag. Die Daten des RKI nennen ein durchschnittliches Erstdiagnosealter von 65,5 Jahren (3) und die S3-Leitlinien unterstützen diese Aussage (4). Allerdings liegt das mittlere Erkrankungsalter für Frauen bei 76 Jahren und für Männer bei 72 Jahren (3), in vorliegender Studie waren die Patienten im Median mit 68,2 Jahren etwas jünger. Die Einteilung in Altersgruppen zeigte aber ebenfalls einen Häufigkeitsgipfel in der Gruppe der 70-79- jährigen Patienten (36,7%) an. Darauf folgt die Gruppe der 60-69- jährigen mit ca. 33%. Also decken sich die Analysen dieser Arbeit mit den Aussagen des RKIs und der deutschen S3-Leitlinien, wenn man gezielt die Altersgruppen betrachtet.

Die Diagnosesicherung erfolgte hauptsächlich mittels CT-Diagnostik, gefolgt von der Sonographie und der Endosonographie, was auch in den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom angeraten wird (4). Auch die Studie „Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer“ von Gaddham et al aus dem Jahre

2017 bestätigte die CT-Diagnostik als die präferierte Bildgebung um ein Pankreaskarzinom zu detektieren (86). Bezüglich der Durchführung der diagnostischen Bildgebung im Zeitvergleich 2000-2007 (Gruppe 1) vor Implementierung der Leitlinien zum Pankreaskarzinom und 2008-2017 (Gruppe 2) nach Einführung der Leitlinien, ist ebenfalls deutlich in den Ergebnissen zu erkennen, dass die Durchführung der CT-Untersuchungen, aber auch die sonographische und endosonographische Diagnostik signifikant zugenommen haben. Es lässt also schließen, dass die Leitlinienempfehlung diesbezüglich gut angenommen und umgesetzt wurde. Tabelle 29, auf die sich bezogen wird, schließt jedoch nicht aus, dass Patienten, bei denen ein CT durchgeführt wurde, nicht auch beispielsweise eine Sonographie erhielten und gibt zudem nicht an in welcher Reihenfolge die Bildgebung stattfand (siehe Tabelle 8, 29 und Abbildung 12).

Ein weiterer Aspekt ist gemäß der Leitlinienempfehlung die Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard. Dort solle das therapeutische Ziel definiert und in der Folge mit dem Patienten abgestimmt werden (4). In den Auswertungen dieser Arbeit hat die prä- und postoperative Vorstellung und auch die Durchführung der im Tumorboard beschlossenen Empfehlungen signifikant im Zeitvergleich zugenommen (siehe Abbildung 13). So lässt sich interpretieren, dass auch in dieser Hinsicht die Empfehlung der Leitlinie angenommen und durchgeführt wurde.

Die Tumoreigenschaften wurden ebenfalls eingehend untersucht. Tabelle 10 zeigt, dass sich die häufigste Lokalisation eines Adenokarzinoms des Pankreas zu 78,5% im Pankreaskopf befindet. Diese Feststellung wird unter anderem in dem Artikel von Sharma et al und einer ausführlichen Review von McGuigan et al aus dem Jahre 2018 (10, 87, 88) unterstützt.

Die Mehrheit machen in der vorliegenden Studie T3 Tumore mit bereits bestehendem N1 Status sowie eine Häufung im G2 Stadium aus. Andere Untersuchungen, wie beispielsweise die retrospektive Studie von Ferrone et al aus dem Jahre 2012 decken sich mit dieser Aussage (84).

4.2 Operationsverfahren und Residualstatus

In der vorliegenden Untersuchung ist mit 45,6% das häufigste Operationsverfahren die klassische Duodenopankreatektomie (Operation nach Kausch-Whipple), gefolgt

von der pyloruserhaltenden Duodenopankreatektomie. Je nach Lokalisation des Primärtumors wird die entsprechende Methode gewählt.

Die bereits erwähnte häufigste Lokalisation des Adenokarzinoms des Pankreas ist im Pankreaskopf. Die Leitlinie äußert, dass bei bestehendem Pankreaskopfkarzinom die Resektion in der Regel die partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt beinhaltet (4). In seltenen Fällen kann bei Ausdehnung des Karzinoms nach links eine totale Pankreatektomie notwendig sein und unter Umständen sollte im Falle der Infiltration von Nachbarorganen und anderer Strukturen die Resektion entsprechend ausgedehnt werden (4). Dies deckt sich mit der Auswertung dieser hier vorliegenden Studie und auch andere Publikationen bekräftigen diese Aussage (89, 90, 49, 91). Zur Veranschaulichung ist hier die Studie von Wittel et al aus dem Jahre 2015 zu nennen, eine retrospektive Analyse der Trends in der Pankreaschirurgie, bei denen 49% der untersuchten Operationen die Resektion eines Pankreaskarzinoms betrafen. Sie fanden heraus, dass in etwa 2/3 der Fälle die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie angewandt wurde (91). Auch die ESPAC-01 Studie von Bassi et al listet oben genannte Operationen als die häufigsten auf. So wurde die Operation nach Kausch-Whipple bei 54% der Patienten durchgeführt, bei 35% die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie, und 4% erhielten eine totale Pankreatektomie (49). Auch das unterstützt die Ergebnisse dieser Arbeit.

Betrachtet man die Risiken der postoperativen Komplikationen und Letalität beider Operationsverfahren, sind diese in etwa gleichwertig (4, 92). Im Zeitvergleich der Gruppe 1 (2000- 2007) und der Gruppe 2 (2008- 2017) ist ein deutlicher Rückgang der klassischen Duodenopankreatektomie und ein Anstieg der Anwendung der pyloruserhaltenden Doudenopankreatektomie zu erkennen. Zu diesem Ergebnis kommen ebenfalls Cameron et al 2015 und Wittel et al (88, 91). Gruppe 2 zeigt in der vorliegenden Studie nun ein ausgewogeneres Ergebnis zwischen beiden Operationsverfahren, es überwiegt aber weiterhin knapp die klassische Doudenopankreatektomie mit 37,5% (siehe Abbildung 14). Der Vorteil der pyloruserhaltenden Doudenopankreatektomie liegt darin, dass auf die Magenteilresektion verzichtet wird und es weniger zu Magenentleerungsstörungen kommt als bei der klassischen Variante (93). Trotz allem kann der Erhalt aufgrund von Infiltration des Tumors und auch zur Wahrung des Sicherheitsabstandes in vielen Fällen nicht gewährleistet werden, weswegen die Operation nach Kausch-Whipple weiterhin oft angewandt wird.

Wie schon in Kapitel 1 beschrieben, ist die Angabe des postoperativen Residualstatus essentiell für die weitere Therapie und das Patientenüberleben. Auch in den Ergebnissen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass beim Großteil der Patienten eine R0 Resektion vorliegt. Das bedeutet eine ideale Grundvoraussetzung für ein längeres rezidivfreies Überleben. Viele Publikationen stimmen mit der Aussage überein, dass so das Langzeitüberleben signifikant verbessert werden kann (37, 94).

4.3 Chemotherapie

Die chirurgische Therapie ist die einzig kurative Therapie des Pankreaskarzinoms (4, 38). Um jedoch ein verlängertes Langzeitüberleben gewährleisten zu können, sollte die operative kurative Resektion mit einer adjuvanten Chemotherapie kombiniert werden, die das Überleben signifikant verlängern soll (4, 58, 59, 95). Diese Feststellung kann neben den deutschen S3-Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom auch internationalen Leitlinien entnommen werden (96, 65, 33) sowie vielen publizierten Untersuchungsergebnissen zu diesem Thema, beispielsweise der CONKO-001 Studie (58, 57, 59).

Es wird empfohlen, dass die adjuvante Therapie nach Möglichkeit innerhalb von 12 Wochen nach der Operation eingeleitet wird (4). Die ESPAC-3 Studie, eine große randomisierte Studie der „European Study Group for Pancreatic Cancer“ (ESPAC), die sich mit dem Benefit der adjuvanten Chemotherapie nach Resektion beschäftigt, kommt zu dem Ergebnis, dass es keinen Überlebensnachteil gibt, wenn man bis zu 12 Wochen nach der Operation mit der chemotherapeutischen Behandlung beginnt (97). Diese Aussage wird ebenso von der CONKO-005 Studie von Sinn et al aus dem Jahre 2017 unterstützt, die belegt, dass ein Beginn mindestens sechs Wochen nach der Operation zu einem besseren Outcome führte als ein früherer Start (81). Die Daten dieser Arbeit zeigen einen durchschnittlichen Chemotherapie-Start nach 6,17 Wochen, was also ebenfalls leitlinienkonform ist und von einer weiteren Studie von White et al bekräftigt wird (98).

Angaben bezüglich der Dauer der adjuvanten Chemotherapie finden sich in den aktuellen S3-Leitlinien zum Pankreaskarzinom ebenfalls. So wird empfohlen, dass diese eine Dauer von sechs Monaten umfassen sollte (4). Zu dieser Aussage kommen ebenfalls diverse andere aktuelle Untersuchungen und Empfehlungen, wie

beispielsweise die der britischen NICE und der amerikanischen ASCO-Leitlinie (64, 65). Die Begründung liegt darin, dass durchschnittlich sechs Zyklen im Abstand von ca. drei bis vier Wochen der gewählten Chemotherapie angewendet werden, was also ungefähr in einer Therapiedauer von sechs Monaten resultiert (59). Natürlich muss jederzeit der Allgemeinzustand und die Verträglichkeit des Zytostatikums in die Entscheidung miteinbezogen werden, um zu determinieren, wie lange die Therapie fortgeführt werden kann oder ob auf ein anderes Regime umgestellt werden muss. Auf die verschiedenen Therapieregimes wird in Kapitel 4.3.3 näher eingegangen.

Die Ergebnisse dieser Studie diesbezüglich weichen etwas von der Empfehlung ab, da im Durchschnitt eine Dauer von ca. fünf Monaten erreicht wurde. Das kann an den frühzeitigen Abbrüchen liegen oder aber daran, dass aufgrund von Toxizität oder Nebenwirkungen auf ein anderes Regime umgestellt wurde. In der Patientenkohorte dieser Arbeit mit einer Anzahl von 240 chemotherapierten Patienten wurde bei 64 (26,7%) die Therapie abgebrochen, hauptsächlich ebenfalls aufgrund von Toxizität und anderer Nebenwirkungen. Dies findet sich nicht nur in den hiesigen Analysen, sondern auch in diversen anderen aktuellen Studien (58, 15). Außerdem nennen diese Quellen auch noch die Tumorprogression als einen weiteren häufigen Abbruchgrund.

Die Leitlinien, national und international, äußern jedoch, dass mindestens sechs Monate Chemotherapie angeboten werden sollte (4). Eine Mindestdauer wurde nicht angegeben, da zu diesen Daten noch keine kontrollierten Studien vorliegen (4).

4.3.1 Gesamtüberleben nach adjuvanter Chemotherapie

Eine These, die es zu beleuchten gilt, ist die Frage, ob die adjuvante Chemotherapie zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt. Betrachtet man die Ausführungen in der vorliegenden Arbeit in Zusammenschau mit den Ergebnissen weiterer repräsentativer Studien, dann kann diese Frage ganz eindeutig bejaht werden. Die vorliegenden Ergebnisse belegen signifikant den Anstieg des OAS (Overall Survival) der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie nach einer kurativ intendierten Operation im Vergleich zu den Patienten ohne diese. Kapitel 3.9.1 ist zu entnehmen, dass das 5-Jahres OAS in der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten bei 29,2% liegt, was im Vergleich zu den Patienten ohne Chemotherapie,

bei denen die 5-Jahres Überlebensrate nur bei 12,8% lag, mehr als doppelt so lang war (HR von 0,639; 95%-KI: 0,511- 0,798; $p < 0,001$).

Diese Aussage deckt sich mit den Aussagen zahlreicher Studien, die sich mit der adjuvanten Chemotherapie nach kurativer Resektion beschäftigen (58, 60, 59, 61, 95). So finden sich vergleichbare Ergebnisse in großen Untersuchungen wie der CONKO-001 und deren Folgestudie CONKO-005 oder der ESPAC-3 und ESPAC-4 Studie, die sich mit dem Langzeitüberleben unter Gemcitabintherapie beschäftigen, sowie neuere Veröffentlichungen wie die Kohortenstudie von Weinreich et al, die bereits in vorherigen Kapiteln näher beschrieben wurde. Weinreich et al fanden nach Komplettierung von sechs Zyklen einen signifikanten Benefit bezüglich eines verlängerten OAS. Die ESPAC-1 Studie von 2004 untermauert diese Aussage und auch in der CONKO-1 Untersuchung wird ebenfalls das Langzeitüberleben unter einer Gemcitabin als verlängert bestätigt (97, 59).

Auch die japanischen Veröffentlichungen von Uesaka et al 2009 und Maeda et al 2008 (JASPAC-01) sind zu einem vergleichbaren Ergebnis gekommen (99, 82). So ergab sich beispielsweise in der JASPAC-01 Studie, dass in der Gruppe der mit Gemcitabin therapierten Patienten das 5-Jahres OAS bei 24,4% lag, vergleichbar mit den Zahlen der vorliegenden Arbeit (29,2%) (82).

Erwähnte zahlreiche weitere repräsentative Arbeiten unterstützen die Aussage und bilden eine starke Grundlage, auf welcher die Empfehlungen der S3-Leitlinien basieren (61, 95).

4.3.2 Anwendung der adjuvanten Chemotherapie und Gruppenvergleich Gruppe 1 2000-2007 und Gruppe 2 2008- 2017

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stehen die Ergebnisse zum Thema Anwendung der adjuvanten Chemotherapie insgesamt, aber auch die Veränderungen vor und nach der Einführung der S3-Leitlinien zum Pankreaskarzinom im Jahr 2007. Zudem wird beleuchtet, ob sich die Rate an den durchgeführten Chemotherapien erhöht hat.

In den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die generelle Anwendung einer postoperativen Chemotherapie nach Einführung der S3-Leitlinien auf nahezu das Doppelte gestiegen ist, was auf eine gute

Leitlinienkonformität schließen lässt. Im gesamten Patientenkollektiv von 395 Patienten erhielten 240 (60,8%) eine adjuvante Chemotherapie. Betrachtet man den Gruppenvergleich von Gruppe 1 (vor Einführung der Leitlinien) findet man nur 38,6% der Patienten, die adjuvant therapiert wurden, in Gruppe 2 (nach Einführung der Leitlinien 2007) sind es hingegen 67,1%.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt die Recherche von Weinreich et al, die ebenfalls einen Gruppenvergleich vor und nach der Einführung der deutschen S3-Leitlinien durchführten, und zu dem Ergebnis kamen, dass ebenfalls eine hohe Akzeptanz und Durchführung der Empfehlungen stattfand (15). Auch eine niederländische Studie von van Rijssen aus dem Jahre 2012 kommt zu einem ähnlichen Ergebnis nach der Einführung der niederländischen Leitlinien zum Pankreaskarzinom, die eine gute Leitlinienkonformität bestätigen (66).

Jedoch ist auch zu erwähnen, dass ca. 1/3 der Patienten der vorliegenden Studie keine adjuvante Chemotherapie erhielten. Vergleicht man die Analysen der ähnlich aufgebauten Arbeit von Weinreich et al, so findet sich eine deutlich signifikanter Anstieg der Anwendung des Chemotherapieregimes auf 100% in der Gruppe nach Leitlinienerführung (15). Nun ist zu sagen, dass es sich auch um eine kleinere Studienpopulation von 143 Patienten handelt. Die Kohorte dieser Arbeit umfasst im Vergleich dreimal so viele Patienten.

Es könnte davon auszugehen sein, dass der Allgemeinzustand nicht ausreichend gut war oder die Patienten im vorneherein die Chemotherapie ablehnten. Zu diesem Schluss sind zumindest Weinreich et al gekommen, die die Hauptgründe überwiegend in der Ablehnung der Chemotherapie durch den Patienten, gefolgt von chirurgischen Komplikationen, sahen (15). Die Ablehnung als Grund der nicht durchgeführten adjuvanten Chemotherapie findet sich auch in der ESPAC-3 Studie wieder (57). Leider wurden die genauen Gründe in der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit nicht erfasst, weswegen eine konkrete Aussage dazu nicht möglich ist.

4.3.3 Chemotherapiesubstanzen

Die Ergebnisse dieser Studie lassen schließen, dass vorrangig die Monotherapie mit dem Zytostatikum Gemcitabin als gewähltes Therapieregime Anwendung findet.

Dieses geht sowohl mit der 2007 veröffentlichten Erstauflage der S3-Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom als auch in der darauffolgenden Auflage von 2013 einher (67, 100).

Im gesamten Studienkollektiv findet sich bei mehr als der Hälfte (52,9%, siehe Tabelle 15) dieser Therapieansatz. Es ist also auch in diesem Bezug eine hohe Leitlinienkonformität erkennbar. Dass eine Behandlung mit eben genannter Substanz zu einem längeren Überleben führt, weisen auch die Autoren der CONKO-001 Studie nach. Die CONKO-001 ist eine große randomisierte Studie zum Thema adjuvante Chemotherapie mit dem Zytostatikum Gemcitabin welche 354 Patienten umfasst, die mit diesem Schema behandelt wurden und einen deutlichen Überlebensvorteil nachweisen konnte. Sie war eine der ersten Studien, die die Effekte auf das Langzeitüberleben bei Patienten, die keine weitere chemotherapeutische Behandlung erhielten, mit Patienten, die adjuvant mit Gemcitabin therapiert wurden, verglichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich das Langzeitüberleben bei Anwendung des Gemcitabin-Schemas im Vergleich zum abwartenden und beobachtendem Verhalten signifikant erhöhte (HR 0.76 [95% CI, 0.61-0.95]; $p= .01$) (101). Ueno et al hatten 2009 einen ähnlichen Ansatz, in welchem die Kombination aus Operation und Chemotherapie mit Gemcitabin mit einer Patientengruppe, die nur eine operative Therapie erhielt, verglichen wurde, und kamen zu einem Ergebnis, welches mit dieser Arbeit übereinstimmt (95% KI: 0.40-0.89, $p= 0.01$) (58).

Eine weitere Publikation von Liao et al 2013, die die Anwendung von Fluoruracil und Gemcitabin als adjuvantes Therapieregime untersuchte, kam ebenfalls zu dem Schluss, dass die Mortalitätsrate um ein Drittel reduziert wurde bei Anwendung eines dieser beiden Zytostatika (102).

Des Weiteren ist bei einem ECOG-Status >1-2 auch eine Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin und Capecitabin in den Leitlinienempfehlungen zu finden (4). In den Auswertungen der vorliegenden Studie findet sich diese Kombination in der Anwendung an zweiter Stelle der angewandten Zytostatika, wurde jedoch nur bei 3% des Patientenkollektivs angewandt (siehe Tabelle 15). Das beruht auf den Ergebnissen der ESPAC-4 Studie, die die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Capecitabin mit der Monotherapie mittels Gemcitabin verglichen und zu dem Schluss kamen, dass die Kombination zu

einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 25,5 auf 28 Monate (4, 69) führt.

Neben der Empfehlung für die Anwendung von Gemcitabin, findet sich auch die weitere Möglichkeit des Einsatzes von FU/Folinsäure (das sogenannte Mayo-Protokoll) (4, 57). Allerdings ist diese Kombination bezüglich der Toxizität erheblicher und die Nebenwirkungen gravierender und häufiger, als beim Gemcitabin-Schema, die beiden Therapieschemata sind von der Wirkung her jedoch vergleichbar (100). Zu den Nebenwirkungen zählen unter anderem schwere Stomatitis und Diarrhoen (57). Im Zuge dessen wird deutlich, dass die Lebensqualität des Patienten vorrangig ist und daher oft eher ein Therapeutikum mit weniger Toxizität gewählt wird als vermehrte Nebenwirkungen und resultierend eine schlechtere Lebensqualität zu riskieren.

Wird jedoch die Neuauflage der S3-Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom betrachtet, welche im Dezember 2021 veröffentlicht wurde, so findet sich eine andere Erstlinientherapieempfehlung bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und einem ECOG-Status von 0-1. In diesem Fall wird eine Kombinationschemotherapie mit mFOLFIRINOX (mit Irinotecan 150 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², Folinsäure 500 mg/m² und 5-FU 2400 mg/m²/46h) empfohlen (4). Diese soll zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Gesamtüberlebens führen im Vergleich zur Therapie mit Gemcitabin allein (4). Allerdings sollte sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand befinden, insbesondere aufgrund des höheren Nebenwirkungsprofils, welches vor allem mit Neutropenien, Erbrechen, Fatigue und Diarrhoen einhergeht (68). Eine Studie von Conroy et al 2018 beschäftigte sich eingehend mit der Effektivität und Sicherheit des mFOLFIRINOX Regimes im Vergleich zur Gemcitabin mono Therapie und verdeutlichte, dass das Langzeitüberleben mit dem mFOLFIRINOX Schema deutlich anstieg (95% KI, 0.46- 0.73; $p < 0.001$), es aber auch mit erheblich höherer Toxizität und Nebenwirkungsrate einhergehe (62).

Dass sich die Ergebnisse dieser Arbeit von der neuen Empfehlung unterscheiden, ist darin begründet, dass die Datenerhebung vollendet war bevor die neue Auflage der S3-Leitlinien 2021 erschienen ist. Daher kann auch nicht behauptet werden, dass in diesem Bereich keine Leitlinienkonformität herrschte, sondern bezogen auf die Voraufgaben diese sogar ganz eindeutig besteht.

4.4 Limitationen und Vorteile der vorliegenden Untersuchung

Der Vorteil dieser retrospektiven Studie ist, dass keine Beschränkung bezüglich Alter oder Nebenerkrankungen, wie in randomisierten Studien, besteht. Das Kollektiv repräsentiert eine „real-world“-Situation und spiegelt die tatsächliche Versorgung wider.

So findet sich aber auch eine große Gruppenvariabilität und teilweise Schwierigkeiten beim Vergleich der Therapiegruppen, da die Entscheidung zur Chemotherapie natürlich von Alter und Nebenerkrankungen der Patienten mitbestimmt wird und dies zu ungleicher Verteilung dieser wichtigen Confounder in den Therapiegruppen führt. Diesem indication bias wurde versucht durch Risikoadjustierung mittels multivariabler Regressionsmethoden bei den Überlebensanalysen zu begegnen.

Die Patientenkohorte ist so umfangreich, dass es trotz aller Hindernisse möglich war, gute und aussagekräftige Ergebnisse zu erreichen, die sich mit anderen repräsentativen Studien decken und mit den Leitlinienempfehlungen konform gehen.

4.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann geschlossen werden, dass alle der genannten Hypothesen mit den Ergebnissen dieser Arbeit belegt werden konnten.

Es kam seit der Einführung der S3-Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom 2007 zu einem deutlichen Anstieg der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie bei R0-resezierten Patienten im Stadium UICC I-III. Das Therapieregime der Wahl war in diesen Ergebnissen Gemcitabin, was bis zu der Erneuerung der Leitlinien im Dezember 2021 als Erstlinientherapie empfohlen, dann aber vom mFOLFIRINOX- Schema abgelöst wurde.

Auch die Rate der durchgeführten Chemotherapien hat sich im Gruppenvergleich erhöht. Die Resultate zeigen eine deutliche Zunahme der Patientenanzahl mit adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu den vor 2007 operierten Patienten.

Es konnte ebenfalls die These bestätigt werden, dass die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie zu einem verlängertem Langzeitüberleben führt, was bereits in zahlreichen Studien belegt wurde, und sich nun in den Resultaten dieser Untersuchung erneut bestätigte.

Daraus lässt sich schließen, dass die Leitlinienempfehlungen in all den Fragestellungen seit der Implementierung auf hohe Akzeptanz stießen und umgesetzt wurden, nicht nur in Bezug auf die Chemotherapie, sondern auch in der Ausführung der diagnostischen Maßnahmen, der Operationsverfahren und der Vorstellung im Tumorboard.

5. Zusammenfassung

Ziel:

Im Jahre 2007 wurde die erste deutsche S3-Leitlinie für das exokrine Pankreaskarzinom veröffentlicht. In einer retrospektiven populationsbezogenen Kohortenstudie wurde untersucht, inwieweit sich die Empfehlungen für Patienten mit resektablem duktalem Pankreaskarzinom im Klinikalltag niedergeschlagen haben und ob hieraus ein Benefit für die Patienten unter Beachtung weiterer Risikofaktoren resultierte.

Methoden:

Basierend auf den Daten des klinischen Krebsregisters am Tumorzentrum Regensburg wurden zwei Patientenkohorten (gesamt N= 395) nach onkologischer Resektion eines duktalem Pankreaskarzinoms in den Stadien UICC I-III in den Diagnosezeiträumen 2000-2007 (N=88) und 2008-2017 (N=307) gegenübergestellt. Verglichen wurden Patienten- und Tumorcharakteristika, präoperative Bildgebung, Häufigkeit der Tumorboardvorstellung, Operationsverfahren, adjuvante Chemotherapie sowie Gesamtüberleben, letzteres mit Kaplan-Meier und multivariable Cox-Regression.

Ergebnisse:

Der Vergleich der beiden Kohorten *Gruppe 1* und *Gruppe 2* zeigte für den Zeitraum nach 2007 ein deutlich höheres Alter der Patienten ($p < 0,001$), eine Zunahme der Begleiterkrankungen ($p = 0,002$), sowie eine leichte Verschiebung hin zu günstigeren Stadien ($p = 0,022$). Im Rahmen der diagnostischen Maßnahmen wurden deutlich häufiger die Computertomographie, die Sonographie und die Endosonographie eingesetzt, seltener eine ERCP. Der Anteil der Patienten mit präoperativer Tumorboardbesprechung stieg von 9,3 auf 43,4%. Postoperative Tumorboards wurden nach 2007 bei 87,7% durchgeführt (davor 32,6%), allerdings mit einer Durchführung bei nur 67,3% aller Patienten (davor 23,3%). Die vorher mit 73,9% dominierende Operationsmethode der klassischen Doudenopankreatektomie wurde zur Hälfte abgelöst durch die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie (32,9% nach 2007). Die mittlere Anzahl dissezierter und untersuchter Lymphknoten stieg von 14,5 auf 19,2 ($p < 0,001$). Im Zeitraum 2008-2017 erhielten 67,1% der Patienten

eine adjuvante Chemotherapie, gegenüber nur 38,6% vor 2008. Die Ergebnisse belegen signifikant den Anstieg des Gesamtüberlebens der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie nach einer kurativ intendierten Operation. Das 5-Jahres OAS in der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten lag bei 29,2%, was im Vergleich zu den Patienten ohne Chemotherapie, bei denen die 5-Jahres Überlebensrate nur bei 12,8% lag, mehr als doppelt so lang war (HR von 0,639; 95%-KI: 0,511- 0,798; $p < 0,001$). Das Chemotherapeutikum der Wahl war Gemcitabin mono (52,9%), darauf folgend die Kombinationstherapie Gemcitabin und Capecitabin (3,3%). Der Abstand zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie lag im Median bei 5,57 Wochen, die Dauer der Chemotherapie betrug im Median 21,7 Wochen. Das mediane Gesamtüberleben war mit 26,9 gegenüber 19,5 Monaten (HR 0,805; 95%-KI 0,622-1,041; $p=0,098$) verbessert. Nach Risikoadjustierung ergab sich für das Kollektiv nach 2008 gegenüber dem Kollektiv bis 2007 ein signifikant besseres Überleben mit einer HR von 0,751 (95%-KI 0,571-0,087; $p = 0,40$).

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine gute Akzeptanz der Leitlinienempfehlungen zum exokrinen Pankreaskarzinom in der klinischen Praxis, insbesondere zu einer deutlich häufigeren Tumorboardvorstellung und adjuvanten Chemotherapie nach Resektion. Letztere scheint wesentlich zu einem signifikanten Anstieg des Gesamtüberlebens beizutragen.

5.1 Summary

Purpose:

In 2007, the first German S3-guideline for exocrine pancreatic cancer was published. In a retrospective cohort study we investigated the degree of implementation and possible effects of the guideline recommendations in patients with resectable pancreatic cancer in clinical routine practice.

Methods:

Based on the data of the clinical cancer registry at the Regensburg Tumor Center, two patient groups with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma in stages UICC I-III were analyzed. The treatment period in Group 1 was 2000-2007 ($n = 88$) and 2008-2017 in group 2 ($n = 307$). These were compared with regard to patient and

tumor characteristics, surgical technique, adjuvant chemotherapy and overall survival.

Results:

In group 2, patients' age, ($p < 0.001$), comorbidities ($p = 0.002$), and lower tumor stages ($p = 0.022$) were significantly higher and more frequent than in group 1. The percentage of patients undergoing preoperative tumor board discussion rose from 9.3% to 43.4% ($p < 0.001$). Postoperative tumorboard discussions rose from 32.6% to 87.7% ($p < 0.001$). The mean number of dissected and examined lymph nodes increased from 14.5 to 19.2 ($p < 0.001$), whereas the percentage of R1-resections remained unchanged. A rise of overall survival is significantly shown in the group of patients with adjuvant chemotherapy: 5-year-OAS in that group lies at 29,2% compared to the group of patients without chemotherapy where 5-year OAS survival is just 12,8% (HR von 0,639; 95%-KI: 0,511- 0,798; $p < 0,001$). The chosen cytostatic was Gemcitabine (52,9%) followed by a combination therapy of Gemcitabine and Capecitabine (3,3%). Time between operation and start of chemotherapy was median 5,57 weeks. Chemotherapy endured 21,7 weeks. In group 2, 67.1% of the patients received adjuvant chemotherapy compared to only 38.6% in group 1 ($p < 0.001$). The median overall survival was 26.9 in group 2 and 19.5 months in group 1 (HR 0.805; 95 % CI 0.622-1.041; $p = 0.098$). After adjusting for risk factors, group 2 showed a significantly better survival compared to group 1 with a HR of 0,751 (95%-KI 0,571-0,087; $p = 0,40$).

Discussion: The limitations of a retrospective cohort-study were adequately addressed by risk-adjustment with multivariable regression analyses.

Conclusion: The results of this study show a good implementation and acceptance of the S3-guideline recommendations in resected exocrine pancreatic cancer in clinical practice. A significant rise of interdisciplinary tumor board discussion and adjuvant chemotherapy after resection seems to contribute to an increase of overall survival.

Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2015.
2. RKI - Sterblichkeit und Todesursachen; 2023 [cited 2023 Jun 6].
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018
4. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom - LL_Pankreaskarzinom_Langversion_2.0.pdf.
5. Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W. Ductal pancreatic adenocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(22):396–402.
6. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(44):9694–705.
7. Hermann S, Kraywinkel K. Epidemiologie des Pankreaskarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 2019; 25(8):647–52.
8. Herold (Hg.) 2020 – Innere Medizin 2020. In: Herold G, editor. *Innere Medizin 2020*. De Gruyter; 2020. p. 23–6.
9. Krebs - Krebsarten; 2023
10. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J Gastroenterol* 2011; 17(7):867–97.
11. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003; 89(3):519–23.
12. Srinivasan S, Dosch AR, Nagathihalli NS. New mechanistic insights into modifiable risk factors that promote pancreatic cancer. *Oncotarget* 2019; 10(25):2417–8.
13. Herold G, editor. *Innere Medizin 2020*. De Gruyter; 2020.
14. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28(2):160–5
15. Weinrich M, Bochow J, Kutsch A-L, Alsfasser G, Weiss C, Klar E et al. High compliance with guideline recommendations but low completion rates of adjuvant chemotherapy in resected pancreatic cancer: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2018; 32:32–7.
16. Früherkennung von Bauchspeicheldrüsenkrebs | DKG; 2023
17. Onkologie L. Bauchspeicheldrüsenkrebs. Eine Leitlinie für Patientinnen und Patienten. Konsultationsfassung.
18. Voigtländer T, Lankisch T, Grenacher L, Mayerle J. Diagnostik bei Pankreas- und Cholangiokarzinomen. *Onkologie* 2015; 21(11):1019–31.
19. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378(9791):607–20.

20. 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. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2005; 7(5):189–97.
21. Kullavanijaya P, Treeprasertsuk S, Thong-Ngam D, Kladcharoen N, Mahachai V, Suwanagool P. Adenocarcinoma of the pancreas: the clinical experience of 45 histopathologically proven patients, a 6 year study. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(5):640–7.
22. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119(1):60–8.
23. Kim J-E, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(2):182–6.
24. Homma T, Tsuchiya R. The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 and elastase-1 or ultrasonography. *Int J Pancreatol* 1991; 9:119–24.
25. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB et al. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 322(5):438–44.
26. Pitt JC, Peitgen K. Hat die Bestimmung von CA 19–9 beim kolorektalen Karzinom Sinn? *Z Gastroenterol* 2010; 48(08).
27. Staab HJ, Hornung A, Anderer FA, Kieninger G. Klinische Bedeutung des zirkulierenden tumorassozierten Antigens CA 19-9 bei Karzinomen des Verdauungstraktes. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109(30):1141–7.
28. Reisman Y, Gips CH, Lavelle SM, Wilson JH. Clinical presentation of (subclinical) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(11):1190–5.
29. Hänninen EL, Ricke J, Amthauer H, Röttgen R, Böhmig M, Langrehr J et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer. *Acta Radiol* 2005; 46(2):117–25.
30. Nichols MT, Russ PD, Chen YK. Pancreatic imaging: current and emerging technologies. *Pancreas* 2006; 33(3):211–20.
31. Bipat S, Phoa SSKS, van Delden OM, Bossuyt PMM, Gouma DJ, Laméris JS et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29(4):438–45.

32. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 1999; 189(1):1–7.
33. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebécque A, Burtin P, Goéré D et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v56-68.
34. Wittekind C, editor. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017.
35. Cong L, Liu Q, Zhang R, Cui M, Zhang X, Gao X et al. 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. *Sci Rep* 2018; 8(1):10383.
36. Klassifikation von Tumoren | DKG; 2023
37. Pollheimer MJ, Langner C. Pathologie der R1-Klassifikation in der viszeralkologischen Chirurgie. *Chirurg* 2017; 88(9):731–9.
38. 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.
39. Rau BM, Moritz K, Schuschab S, Alsfasser G, Prall F, Klar E. R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery* 2012; 152(3 Suppl 1):S103-11.
40. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(23):2784–96.
41. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(18):2607–15.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Bradley A, van der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9(1):4354.
46. Andriulli A, Festa V, Botteri E, Valvano MR, Koch M, Bassi C et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(5):1644–62.

47. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 2018; 18(1):2–11.
48. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status Scale - ECOG-ACRIN Cancer Research Group; 2022.
49. Bassi C, Stocken DD, Olah A, Friess H, Buckels J, Hickey H et al. Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Dig Surg* 2005; 22(5):353–63.
50. Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995; 130(3):295-9; discussion 299-300.
51. 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.
52. Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, Nagorney DM, Farnell MB. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(7):922–7.
53. Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S et al. Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388(2):101–6.
54. Massucco P, Ribero D, Sgotto E, Mellano A, Muratore A, Capussotti L. Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(12):3323–32.
55. Pai RK, Beck AH, Mitchem J, Linehan DC, Chang DT, Norton JA et al. Pattern of lymph node involvement and prognosis in pancreatic adenocarcinoma: direct lymph node invasion has similar survival to node-negative disease. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(2):228–34.
56. 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.
57. 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: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(10):1073–81.
58. 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. *Br J Cancer* 2009; 101(6):908–15.
59. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients

with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310(14):1473–81.

60. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JHG et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(8):1372–81.

61. 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.

62. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(25):2395–406.

63. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial

64. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management.

65. 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.

66. van Rijssen LB, van der Geest LGM, Bollen TL, Bruno MJ, van der Gaast A, Veerbeek L et al. National compliance to an evidence-based multidisciplinary guideline on pancreatic and periampullary carcinoma. *Pancreatology* 2016; 16(1):133–7.

67. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs H-J, Feuerbach S, Grabenbauer G et al. S3-Leitlinie "Exokrines Pankreaskarzinom" 2007 - Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.-14.10.2006). *Z Gastroenterol* 2007; 45(6):487–523.

68. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Metastasiertes Pankreaskarzinom: Folfirinox als neue Erstlinienoption; 2011.

69. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10073):1011–24.

70. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018; 105(8):946–58.

71. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17(6):801–10.

72. 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.
73. 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6(2):128–38.
74. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. WITHDRAWN: Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4):CD002093.
75. Wong YT, Brams DM, Munson L, Sanders L, Heiss F, Chase M et al. Gastric outlet obstruction secondary to pancreatic cancer: surgical vs endoscopic palliation. *Surgical endoscopy* 2002; 16(2):310–2.
76. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2006(2):CD004200.
77. Stumpf M, Kasperk R, Bertram P, Truong S, Schumpelick V. Stellenwert der biliodigestiven Anastomose in der palliativen Therapie des Pankreaskopfkarzinoms - Eine retrospektive Analyse an 107 Patienten. *Zentralbl Chir* 2001; 126(11):913–6.
78. Védie A-L, Neuzillet C. Pancreatic cancer: Best supportive care. *Presse Med* 2019; 48(3 Pt 2):e175-e185.
79. Tumorzentrum Regensburg - Tumorzentrum Regensburg
80. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom* 2022; 91(1):8–35.
81. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(29):3330–7.
82. Maeda A, Boku N, Fukutomi A, Kondo S, Kinoshita T, Nagino M et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 in patients with resected pancreatic cancer: Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01). *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(3):227–9.
83. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 - Krebsgeschehen_RKI.pdf
84. Ferrone CR, Pieretti-Vanmarcke R, Bloom JP, Zheng H, Szymonifka J, Wargo JA et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: long-term survival does not equal cure. *Surgery* 2012; 152(3 Suppl 1):S43-9.
85. Gaddam S, Abboud Y, Oh J, Samaan JS, Nissen NN, Lu SC et al. Incidence of Pancreatic Cancer by Age and Sex in the US, 2000-2018. *JAMA* 2021; 326(20):2075–7.
86. Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer J* 2017; 23(6):333–42.

87. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018; 24(43):4846–61.
88. Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg* 2015; 220(4):530–6.
89. Kawarada Y, Yokoi H, Isaji S, Naganuma T, Tabata M, Machishi H et al. Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer. *Digestion* 1999; 60 Suppl 1:120–5.
90. Klinkenbijl 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.
91. Wittel UA, Makowiec F, Sick O, Seifert GJ, Keck T, Adam U et al. Retrospective analyses of trends in pancreatic surgery: indications, operative techniques, and postoperative outcome of 1,120 pancreatic resections. *World J Surg Oncol* 2015; 13:102.
92. 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.
93. Horstmann O, Markus PM, Ghadimi BM, Strohmeyer A, Becker H. Erhöht die Pyloruserhaltung bei der Duodenopankreatektomie das Risiko der Magenentleerungsstörung? In: Hartel W, Siewert JR, Siewert JR, editors. *Digitale Revolution in der Chirurgie*: 119. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 7. - 10. Mai 2002, Berlin : mit 130 Tabellen. Berlin: Springer; 2002. p. 98–9 (Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; vol. 0).
94. 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.
95. Neoptolemos John P., Stocken Deborah D., Friess Helmut, Bassi Claudio, Dunn Janet A., Hickey Helen et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer [ESPAC-1 Studie]. *N Engl J Med* 2004 [cited 2019 Feb 5]; 351(7):726.
96. Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, Furuse J, Ito Y, Hanada K et al. EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer (2013) issued by the Japan Pancreas Society: a synopsis. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44(10):883–8.
97. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014; 32(6):504–12.
98. White RJ, Hasan S, Monga D, Finley G, Islam M, Schiffman S et al. Time to Adjuvant Systemic Therapy Following Pancreatic Cancer Resection and Effect on Outcome. *Pancreas* 2019; 48(8):1086–91.

99. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *The Lancet* 2016; 388(10041):248–57.
100. Onkologie H.: Kurzversion S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom
101. Adjuvant Gemcitabine and Resected Pancreatic Cancer; 2023
102. Liao W-C, Chien K-L, Lin Y-L, Wu M-S, Lin J-T, Wang H-P et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14(11):1095–103.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alters- und Verdachtslevel-adaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen	9
Abbildung 2: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology	16
Abbildung 3: Flowchart mit Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
Abbildung 4: Einteilung der Studienpopulation nach Diagnosealter.....	30
Abbildung 5: Balkendiagramm Altersverteilung nach Geschlecht.....	31
Abbildung 6: Diagnostische Bildgebung nach Häufigkeit.....	32
Abbildung 7: Residualtumor-Status in Abhängigkeit vom postoperativen UICC Stadium.....	36
Abbildung 8: Abstand zwischen Operationszeitpunkt und Chemotherapiebeginn.....	39
Abbildung 9: Dauer der primären Chemotherapie in Wochen	40
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs	44
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs nach adjuvanter Chemotherapie (ja/nein).....	46
Abbildung 12: Bildgebung im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017	53
Abbildung 13: Vorstellung im Tumorboard (prä-/postoperativ) und Durchführung der Tumorboardbeschlüsse im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017 ...	54
Abbildung 14: Operationen im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017	55
Abbildung 15: Anzahl entnommener Lymphknoten Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017.....	56
Abbildung 16: Anwendung adjuvante Chemotherapie 2000-2007 gegenüber 2008-2017.....	57
Abbildung 17: Chemotherapie-Protokolle 2000-2007 gegenüber 2008-2017	58
Abbildung 18: Mediane Überlebenszeiten in Monaten im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017.....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeitstabelle unspezifischer und spezifischerer Symptome	7
Tabelle 2: TNM und UICC Klassifikation nach AJCC.....	12
Tabelle 3: Konsensus-Klassifikation der International Association of Pancreatology der CT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom.....	15
Tabelle 4: ECOG Performance Status.....	17
Tabelle 5: Anzahl der Neuerkrankungen im UICC Stadium I-III pro Jahr im Gesamtkollektiv des Zeitraumes 2000-2017 in der Oberpfalz.....	29
Tabelle 6: Einteilung der Studienpopulation in die Patienteneigenschaften Geschlecht, Diagnosealter und Begleiterkrankungen nach Charlson- Index.....	30
Tabelle 7: Altersverteilung nach Geschlecht.....	31
Tabelle 8: Diagnostische Bildgebung nach Häufigkeit.....	32
Tabelle 9: Tumoreigenschaften nach Lokalisation, T-Klassifikation, N-Klassifikation, UICC Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und Perineuralinvasion	33
Tabelle 10: Einteilung nach Histologie.....	34
Tabelle 11: Operative Therapie eingeteilt nach partielle oder totale Resektion	34
Tabelle 12: Aufteilung der unterschiedlichen gängigen Operationsverfahren zur Resektion eines Pankreaskarzinoms.....	35
Tabelle 13: Residualtumor-Status in Abhängigkeit vom postoperativen UICC Stadium.....	36
Tabelle 14: Anwendung der adjuvanten Chemotherapie (ja/nein).....	37
Tabelle 15: Chemotherapieprotokolle der adjuvanten Chemotherapie.....	38
Tabelle 16: Abstand zwischen dem Operationszeitpunkt und Chemotherapiebeginn	38
Tabelle 17: Dauer der primären Chemotherapie in Wochen.....	39
Tabelle 18: Abbruch der Chemotherapie (ja/nein).....	40
Tabelle 19: Gründe des Abbruchs der Chemotherapie	41
Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung der Patienteneigenschaften in Abhängigkeit von Chemotherapie (ja/nein).....	42
Tabelle 21: Anwendung der adjuvanten Chemotherapie nach Diagnosealter	43
Tabelle 22: Mittelwert und Median für Follow-up.	43
Tabelle 23: Mittlere und mediane Überlebenszeit	44
Tabelle 24: Mittlere und mediane Überlebenszeit	45
Tabelle 25: Ergebnisse des Log-Rank-Test zum Vergleich des Überlebens nach adjuvanter Chemotherapie ja/nein.....	45

Tabelle 26: Uni- und Multivariable Cox- Regressionsanalyse für Gesamtüberleben nach Chemotherapie ein unter Einbezug klinischer und histopathologischer Einflussfaktoren	48
Tabelle 27: Schätzer der Hazard Ratio für Gesamtüberleben nach Chemotherapie ja/nein in verschiedenen Subgruppen.....	50
Tabelle 28: Patienten- und Tumorcharakteristika im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017.....	52
Tabelle 29: Tabelle 29: Bildgebung im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017	53
Tabelle 30: Operationen im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017	55
Tabelle 31: Anzahl entnommener Lymphknoten im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017.....	56
Tabelle 32: Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie 2000-2007 gegenüber 2008-2017	57
Tabelle 33: Chemotherapie-Protokolle im Zeitvergleich 2000-2007 gegenüber 2008-2017...	58
Tabelle 34: Mediane Überlebenzeit	59
Tabelle 35: Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regression für Vergleich des Gesamtüberlebens nach Diagnosejahr 2008-2017 (Gruppe 2) gegenüber 2000-2007 (Gruppe 1).....	60

Selbstständigkeitserklärung

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

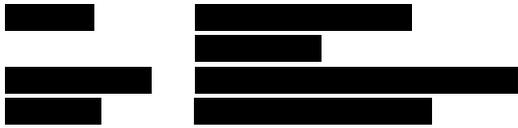
Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe 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.

Berlin, den 22.09.2023

Alina Kupper

Lebenslauf

Alina Kupper



Klinische Erfahrung

Seit 01/09/2021

Weiterbildungsassistentin für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Caritas-Klinik Dominikus Berlin

20/04/2020 bis
28/02/2021

Praktisches Jahr

PJ Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg
PJ Radiologie (Wahlfach), Universitätsklinikum Regensburg
PJ Innere Medizin, Universitätsklinikum Regensburg

08/2017 bis
09/2017

Famulaturen

Allgemeinarztpraxis Ulrike Szerdahelyi
in Berlin- Reinickendorf

02/2018 bis
03/2018

Unfallchirurgie im Dominikus-Krankenhaus
in Berlin- Reinickendorf

02/2019 und
07/2019

Abteilung für Nephrologie am Universitätsklinikum
Regensburg

02/2019 bis
03/2019

Notaufnahme im Dominikus-Krankenhaus
in Berlin- Reinickendorf

Studium

Seit 07/10/2013

Studium der Humanmedizin

Universität Regensburg

03/2017

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Note 3,5

05/2021

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Note 3

07/2021

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Note 1

Nebenerwerbstätigkeiten

01/06/2017 bis
30/04/2021

SHK im Team der Evaluation der Fakultät für Medizin am
Universitätsklinikum Regensburg

05/2020 bis
12/2020

SHK im Team Lehre als E-Tutorin

Berufsausbildung

01/09/2007 bis
31/07/2010

Ausbildung zur Tiermedizinischen Fachangestellten
in der Tierarztpraxis Gansen-Voigt in Berlin-Frohnau

Berufspraxis

09/2007- 07/2010
05/2011- 03/2012
01/2012- 05/2012
04/2013- 10/2013

Ausbildung zur Tiermedizinischen Fachangestellten
Tiermedizinische Fachangestellte in der Tierarztpraxis Dr. Claudia Handke
Tiermedizinische Fachangestellte in der Tierarztpraxis Dr. Heike Molkentin
Aupair in England, London

Sprachkenntnisse

Deutsch
Englisch

Muttersprache
Sicher in Wort und Schrift

Interessen und EDV

Interessen
EDV

Sport, Zeichnen, Malen, Kochen, Backen
Word, Excel, Power Point, SPSS

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Vor allem möchte ich Frau Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke für die großartige Betreuung und tatkräftige Unterstützung während des gesamten Prozesses danken und auch Herrn Prof. Dr. Alois Fürst für seine geschätzte Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Michael Gerken für die hervorragende Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit, für seine Zeit und Geduld und für ein immer offenes Ohr.

Auch möchte ich Frau Prof. Dr. Bettina Rau und Frau Dr. Julia Gumpf für die Unterstützung und die Betreuung meinen Dank aussprechen.

Ebenfalls möchte ich meinen Dank Frau Dr. Sabine Opitz aussprechen, die mich im Rahmen meines Studiums und auf meinem Weg zur Viszeralchirurgin bis zum heutigen Tag mit Rat, Anregungen und produktiven Gesprächen sowie mit lieben Worten begleitet.

Bei dieser Gelegenheit danke ich zudem Frau Dr. Rebekka Schacht, die den Prozess durch ihre Motivation, Hilfe und Beistand begleitet hat und immer durch ihre wunderbare Freundschaft an meiner Seite stand.

Nicht zuletzt gilt ein großer Dank gilt auch meiner Cousine Jeanette Haack, die mich mit ihren Gedanken und Anregungen unterstützt und begleitet hat und deren Vorschläge und Ideen einen großen Teil des Werdegangs gestützt haben.

Zum Schluss danke ich insbesondere meiner Mutter Monika Kupper, aber auch meinem Stiefvater, meinem Ehemann und meinen Freunden für ihre lieben Worte und Zusprüche während des Studiums und des Prozesses der Arbeit an dieser Dissertation, aber vor allem auch für stets bestehende Geduld und Ermutigungen während der vielen Jahre.