

Aus dem Marienhospital Stuttgart  
Zentrum für Innere Medizin III - Onkologie, Hämatologie,  
Palliativmedizin

**Histopathologische und klinische Prognosekriterien  
des Pankreaskarzinoms  
„Single Center“ Erfahrungen an 317 Patienten**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Rohm-Heßling, geb. Hossain, Mona Fatema**

**2018**

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Denzlinger

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-G. Kopp

Tag der Disputation: 26.03.2018

Für

Sophie Anjali

## Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen .....	VII
Abbildungs- und Diagrammverzeichnis .....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	X
1 Einleitung .....	1
1.1 Pankreaskarzinom .....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Risikofaktoren .....	2
1.1.3 Histologie .....	3
1.1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung.....	5
1.1.5 Klinik.....	8
1.1.6 Diagnostik .....	8
1.1.7 Therapie .....	9
1.1.7.1 Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms.....	9
1.1.7.2 Adjuvante Chemotherapie des Pankreaskarzinoms.....	10
1.1.7.3 Neo-adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms.....	12
1.1.7.4 Palliative Chemotherapie .....	13
1.1.8 Prognose.....	15
1.1.9 Fragestellung .....	16
2 Patienten und Methoden .....	18
2.1 Zeitraum der Beobachtung Patientenkollektiv.....	18
2.2 Vorgehen bei der Datenerhebung.....	18
2.3 Vorgehen bei der Datenerfassung .....	19
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
2.4.1 Einschlusskriterien .....	21
2.4.2 Ausschlusskriterien .....	21
2.5 Ausschlusskriterien für die statistische Analyse.....	22
2.6 Statistische Analyse.....	23
3 Ergebnisse .....	25
3.1 Kurative Resektion.....	25
3.1.1 Kurative Resektion und Histologie .....	27
3.1.1.1 Überlebenszeit nach kurativer Resektion und Histologie	28

3.1.2 Kurative Resektion und Grading .....	28
3.1.2.1 Überlebenszeit nach Grading bei kurativer Resektion ...	30
3.1.3 Kurative Resektion und T-Stadium.....	31
3.1.3.1 Überlebenszeit nach T-Stadium nach kurativer Resektion .....	32
3.1.4 Kurative Resektion und N-Stadium .....	33
3.1.4.1 Überlebenszeit nach N-Stadium nach kurativer Resektion .....	34
3.1.5 Kurative Resektion und Resektions-Stadium .....	35
3.1.6 Kurative Resektion und Geschlecht .....	36
3.1.6.1 Untergruppenanalyse nach Geschlecht und in Abhängigkeit von einer adjuvanten Therapie .....	37
3.1.6.1.1 Untergruppenanalysen nach Geschlecht, ohne adjuvante Therapie .....	37
3.1.6.1.2 Untergruppenanalysen nach Geschlecht, mit adjuvanter Chemotherapie .....	40
3.2 Metastasiertes Stadium .....	44
3.2.1 Metastasiertes Stadium und Metastasenlokalisierung.....	45
3.2.2 Metastasiertes Stadium und Überleben .....	45
3.2.3 Metastasiertes Stadium und Histologie .....	46
3.2.4 Metastasiertes Stadium und Grading .....	46
3.2.5 Metastasiertes Stadium und T-Stadium .....	48
3.2.6 Metastasiertes Stadium und N-Stadium .....	49
3.2.7 Metastasiertes Stadium und Überleben nach Geschlecht.....	50
3.2.8 Metastasiertes Stadium und Überleben mit palliativer Chemotherapie .....	51
3.2.8.1 Metastasiertes Stadium mit palliativer Chemotherapie nach Geschlecht .....	53
3.2.8.1.1 Untergruppenanalysen nach Geschlecht mit palliativer Chemotherapie, nach Histologie ....	54
3.2.8.1.2 Untergruppenanalysen nach Geschlecht mit palliativer Chemotherapie, nach Grading .....	54
3.2.8.1.3 Untergruppenanalysen nach Geschlecht mit palliativer Chemotherapie, nach T-Stadium....	55
3.2.8.1.4 Untergruppenanalysen nach Geschlecht mit palliativer Chemotherapie, nach N-Stadium ...	56
3.2.9 Metastasiertes Stadium und Überlebenszeit nach	

---

Chemotherapie-Linien.....	56
3.2.10 Metastasiertes Stadium und Überleben nach Jahr des Versterbens .....	58
3.2.11 Metastasiertes Stadium und BSC .....	59
3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	60
3.3.1 Kurative Therapie .....	60
3.3.2 Metastasiertes Stadium.....	62
4 Diskussion.....	65
4.1 Datenerhebung .....	65
4.2 Statistik .....	66
4.3 Kurative Resektion.....	66
4.4 Metastasiertes Stadium .....	68
4.5 Diskussion im Hinblick auf die Fragestellung .....	69
5 Zusammenfassung.....	75
6 Literaturverzeichnis: .....	78
7 Danksagung .....	85
8 Lebenslauf.....	86
9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	89

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A. mesenterica sup.	Arteria mesenterica superior
BSC	Best supportive care
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Karzinom
CRM	Zirkumferenzieller Resektionsrand
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DK	Deutsche Krebsgesellschaft
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatografie
FOLFOX	Oxaliplatin, Folinsäure und 5-FU
FPC	Familiäres Pankreaskarzinom
5-J-ÜL	5-Jahre-Überlebensrate
mÜL	Medianes Überleben
MRCP	Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatografie
MRT	Magnetresonanztomographie
OFF	Oxaliplatin, Folinsäure und 5-FU
OS	Overall Survival
OSP	Onkologischer Schwerpunkt
Pat.	Patient
RCTX	Radio-Chemotherapie
ÜL	Überleben
ÜLZ	Überlebenszeit
unbek.	Unbekannt
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungs- und Diagrammverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität beim Pankreaskarzinom (Krebsregisterdaten 2012) .....	1
Diagramm 1: Drop-out aus dem Patientenkollektiv.....	23
Diagramm 2: Mediane Überlebenszeit aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1) .....	25
Diagramm 3: Mediane Überlebenszeit nach Resektionsstaus (R0/R1) .....	26
Diagramm 4: Altersverteilung aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1) nach Geschlecht .....	27
Diagramm 5: Mediane Überlebenszeit nach kurativer Resektion (R0/R1), nach Histologie.....	28
Diagramm 6: Absolute Verteilung des Gradings der kurativ resezierten Patienten (R0/R1) .....	29
Diagramm 7: Prozentuale Verteilung des Gradings aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1) .....	30
Diagramm 8: Mediane Überlebenszeit nach kurativer Resektion (R0/R1), nach Grading.....	31
Diagramm 9: Absolute Verteilung des T Stadiums aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1) .....	32
Diagramm 10: Mediane Überlebenszeit nach T-Stadium nach kurativer Resektion (R0/R1).....	33
Diagramm 11: Absolute Verteilung des N-Stadiums der kurativ resezierten Patienten (R0/R1) .....	34
Diagramm 12: Mediane Überlebenszeit nach N-Stadium nach kurativer Resektion (R0/R1).....	35
Diagramm 13: Mediane Überlebenszeit nach kurativer Resektion nach R0/R1	36
Diagramm 14: Mediane Überlebenszeit nach Geschlecht nach kurativer Resektion (R0/R1) (mit und ohne adjuvante Therapie) .....	37
Diagramm 15: Mediane Überlebenszeit ohne adjuvante Therapie nach Geschlecht nach kurativer Resektion (R0/R1) .....	38
Diagramm 16: Mediane Überlebenszeit nach kurativer Resektion (R0/R1), nach Geschlecht, mit adjuvanter Chemotherapie.....	42
Diagramm 17: Verteilung der Metastasen der primär metastasierten Patienten.....	45



---

Diagramm 18: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten..	45
Diagramm 19: Verteilung Histologie der primär metastasierten Patienten .....	46
Diagramm 20: ÜLZ der primär metastasierten Patienten nach Grading .....	47
Diagramm 21: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten, nach T-Stadium .....	48
Diagramm 22: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten, nach N-Stadium .....	49
Diagramm 23: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten, nach Geschlecht mit und ohne palliativer Chemotherapie .....	50
Diagramm 24: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten mit palliativer Chemotherapie .....	51
Diagramm 25: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten mit palliativer Chemotherapie nach Geschlecht .....	53
Diagramm 26: Mediane Überlebenszeit primär metastasierter Patienten, nach Chemotherapie-Linien .....	57
Diagramm 27: Korrelation der medianen Überlebenszeit und Chemotherapie- Linien der metastasierten Patienten .....	58
Diagramm 28: Medianes Überleben nach Jahr .....	59
Diagramm 29: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten mit best supportive care .....	59
Diagramm 30: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten mit best supportive care, nach Geschlecht. ....	60
Diagramm 31: Benchmarkingprojekt des OSP Stuttgart.....	74

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO Klassifikation - Histologie des Pankreaskarzinoms.....	4
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms .....	5
Tabelle 3: Einteilung Grading .....	6
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach dem AJCC (AJCC 2009) .....	6
Tabelle 5: Klinische Stadien (Varadhachary, Tamm et al. 2006) .....	6
Tabelle 6: Prognose (Berger 2006) .....	16
Tabelle 7: Gründe für Studienausschluss .....	22
Tabelle 8: Überlebenszeit, adjuvante Therapie aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1).....	25
Tabelle 9: Überlebenszeit, Alter und Resektionsgrad aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1).....	26
Tabelle 10: Histologie der kurativ resezierten Patienten .....	28
Tabelle 11: Verteilung nach Grading und Geschlecht der kurativ resezierten Patienten (R0/R1).....	29
Tabelle 12: Überlebenszeit, Alter und Grading nach kurativer Resektion (R0/R1).....	30
Tabelle 13: Verteilung nach T-Stadium und Geschlecht der kurativ resezierten Patienten (R0/R1).....	31
Tabelle 14: Überlebenszeit, Alter und T-Stadium nach kurativer Resektion (R0/R1).....	32
Tabelle 15: Verteilung der N-Stadien aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1).....	33
Tabelle 16: Überlebenszeit, Alter und N-Stadium nach kurativer Resektion (R0/R1).....	34
Tabelle 17: Verteilung der R-Stadien der kurativ resezierten Patienten .....	35
Tabelle 18: Geschlechtsspezifische Verteilung der kurativ resezierten Patienten (R0/R1).....	36
Tabelle 19: Überlebenszeit, Alter und Geschlecht ohne adjuvante Therapie nach kurativer Resektion (R0/R1) .....	37
Tabelle 20: Verteilung des Grading aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1), ohne adjuvante Therapie, nach Geschlecht.....	39
Tabelle 21: Verteilung des T-Stadiums aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1), ohne adjuvante Therapie, nach Geschlecht.....	39
Tabelle 22: Verteilung des N-Stadiums aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1), ohne adjuvante Therapie, nach Geschlecht.....	40

---

Tabelle 23: Überlebenszeit, Alter und Geschlecht nach kurativer Resektion (R0/R1) mit adjuvanter Chemotherapie .....	41
Tabelle 24: Verteilung des Grading aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1), mit adjuvanter Chemotherapie, nach Geschlecht .....	43
Tabelle 25: Verteilung des T-Stadiums aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1), mit adjuvanter Chemotherapie, nach Geschlecht .....	43
Tabelle 26: Verteilung des N-Stadiums der kurativ resezierten Patienten (R0/R1), mit adjuvanter Chemotherapie, nach Geschlecht .....	44
Tabelle 27: Überlebenszeit und Grading der primär metastasierten Patienten	46
Tabelle 28: Überlebenszeit und T-Stadium der primär metastasierten Patienten .....	48
Tabelle 29: Überlebenszeit und N-Stadium der primär metastasierten Patienten .....	49
Tabelle 30: ÜLZ der primär metastasierter Patienten nach Geschlecht, mit und ohne palliative Chemotherapie .....	50
Tabelle 31: Mediane Überlebenszeit und Alter der primär metastasierten Patienten, nach Geschlecht, mit palliativer Chemotherapie .....	53
Tabelle 32: Verteilung des Grading der primär metastasierten Patienten mit palliativer Chemotherapie nach Geschlecht .....	54
Tabelle 33: Verteilung des T-Stadiums der primär metastasierten Patienten mit palliativer Chemotherapie nach Geschlecht .....	55
Tabelle 34: Verteilung des N-Stadiums der primär metastasierten Patienten mit palliativer Chemotherapie nach Geschlecht .....	56
Tabelle 35: ÜLZ primär metastasierter Patienten nach Chemotherapie-Linien	57
Tabelle 36: Medianes Überleben nach Jahr des Versterbens.....	58

# 1 Einleitung

## 1.1 Pankreaskarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste tumorbedingte Todesursache in Deutschland und verursacht geschätzte 227.000 Todesfälle jährlich weltweit (Raimondi, Maisonneuve et al. 2009; Krebsregisterdaten 2010).

Der Anteil liegt an allen Krebserkrankungen bei Frauen bei 3,6 % und bei Männern bei 3,2 % und ist somit mit etwa drei Prozent aller Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland relativ selten. Bei Frauen ist das Pankreaskarzinom für 7,3 %, bei Männern für 6,3 % aller krebsbedingter Todesfälle verantwortlich, damit ist der Bauchspeicheldrüsenkrebs die vierthäufigste tumorbedingte Todesursache bei beiden Geschlechtern. Die meisten Betroffenen erkranken im höheren Lebensalter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt unter Männern bei 71 Jahren und unter Frauen bei 75 Jahren (Krebsregisterdaten 2010).

Trotz verbesserter diagnostischer Optionen und vermehrtem Einsatz einer (meist bei Diagnose schon palliativen) Chemotherapie oder multimodaler Therapieansätze konnte keine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit in den vergangenen 2 Dekaden erreicht werden.

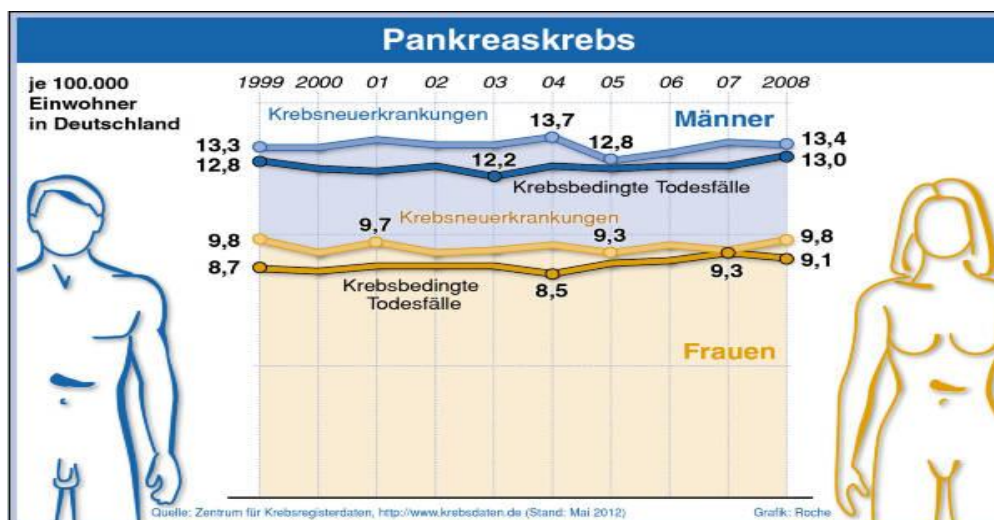


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität beim Pankreaskarzinom (Krebsregisterdaten 2012)

Die unverändert schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms unterstreicht die Notwendigkeit einer verbesserten Frühdiagnose, die Identifizierung von Risikofaktoren, sowie die Implementierung neuer, evtl. multimodaler Therapie-Ansätze und deren kritische Evaluation.

### **1.1.2 Risikofaktoren**

Als Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom gelten Rauchen (Coughlin, Calle et al. 2000; Larsson, Permert et al. 2005; Blackford, Parmigiani et al. 2009), Adipositas (Berrington de Gonzalez, Sweetland et al. 2003; Larsson, Permert et al. 2005; Rapp, Schroeder et al. 2005), chronische (Lowenfels, Maisonneuve et al. 1993; Bansal and Sonnenberg 1995) oder hereditäre (Lowenfels, Maisonneuve et al. 1997; Howes, Lerch et al. 2004) Pankreatitis und Diabetes mellitus Typ 2 (Coughlin, Calle et al. 2004; Chari, Leibson et al. 2005; Huxley, Ansary-Moghaddam et al. 2005; Larsson, Permert et al. 2005; Chari, Leibson et al. 2008). Es gibt Hinweise, dass beruflich bedingte Exposition das Pankreaskarzinomrisiko erhöht, wie z.B. der Kontakt mit chlorierten Kohlenwasserstoffe oder Nickel (Ojajarvi, Partanen et al. 2000).

Die Ursachen für die Entstehung des Pankreaskarzinoms sind komplex und multifaktoriell, wobei das Rauchen und eine positive Familienanamnese als maßgebende Risiko-Kriterien gelten. Etwa 20 % aller Pankreastumoren sind durch Tabakkonsum bedingt, zudem besitzen diese Tumore mehr genetische Mutationen als diejenigen von Nicht-Rauchern (Blackford, Parmigiani et al. (2009).

Ein deutlich erhöhtes, genetisch bedingtes Erkrankungsrisiko haben Angehörige von Risiko-Familien oder Personen mit einer bekannten, genetischen Prädisposition (Brune, Lau et al. 2010).

Zu diesen gehören:

1. Familien mit mindestens zwei Verwandten ersten Grades mit Pankreaskarzinom (familiäres Pankreaskarzinom) (Tersmette, Petersen et al. 2001)
2. FAMMMPC-Syndrom (familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom) mit Keimbahnmutationen im CDKN2A

- Gen (Lynch, Brand et al. 2002; Rulyak, Brentnall et al. 2003)
3. Peutz-Jeghers-Syndrom (Giardiello, Brensinger et al. 2000)
  4. Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom mit Keimbahnmutationen im BRCA-1 oder BRCA-2 Gen (Friedenson 2005; van Asperen, Brohet et al. 2005)
  5. Familiäre adenomatöse Polyposis (Giardiello, Offerhaus et al. 1993)
  6. Hereditäre Pankreatitis (Lowenfels, Maisonneuve et al. 1997; Howes, Lerch et al. 2004)
  7. Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom (Lilley and Gilchrist 2004) mit Keimbahnmutationen im APC Gen oder in Mismatchrepair Genen (hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2) (Aarnio, Sankila et al. 1999)

Familiäre Häufung ist ein wichtiger Risikofaktor, etwa 7–10 % aller erkrankten Pankreaskarzinom-Patienten besitzen dieses Merkmal. Von familiärer Häufung wird gesprochen wenn in einer Familie mindestens zwei Verwandte ersten Grades betroffen sind. Prospektive Analysen zeigen, dass Patienten aus diesen Familien ein neunfach erhöhtes Risiko besitzen an einem Bauchspeicheldrüsensarkom zu erkranken (Klein, Brune et al. 2004). Das Risiko erhöht sich auf das 32-fache, wenn drei oder mehr Verwandten ersten Grades vorhanden sind (Brune, Lau et al. 2010).

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass das Risiko an Pankreaskarzinom zu erkranken bei sporadischen Karzinomen in der Familie mäßig erhöht ist (Wang, Brune et al. 2009; Brune, Lau et al. 2010).

### 1.1.3 Histologie

Das Pankreaskarzinom entsteht durch maligne Entartung duktaler Pankreasepithelzellen.

Vom Pankreaskarzinom abzugrenzen sind zum einen Tumoren im Bereich der Papilla Vateri (=Papillenkarzinom). Diese sind meist ebenso wie die dukталen Pankreaskarzinome Adenokarzinome, aber aufgrund ihrer Lokalisation werden sie früh symptomatisch (Ikterus) und dadurch früh diagnostiziert. Zum anderen ist das endokrine Pankreaskarzinom abzugrenzen. Beide weisen eine bessere Prognose auf.

Das duktales Adenokarzinom des Pankreaskarzinom stellt histologisch 75-92 % der Pankreastumore dar (Fuchs 2013).

WHO-Klassifikation (Fuchs 2013)	Häufigkeit (%)
<b>Duktales Adenokarzinom</b>	
• Adenokarzinom	75
• Riesenzellkarzinom	4
• Adenosquamöses Karzinom	4
• Mikroadenokarzinom	3
• Muzinöses Karzinom	3
• Zystadenokarzinom	1
<b>Karzinom der azinären Zellen</b>	
• Adenokarzinom der azinären Zellen	1
• Zystadenokarzinom der azinären Zellen	<1
<b>Gemischter Zelltyp</b>	
• Azinäres duktales und Inselzellkarzinom	<1
<b>Unbestimmter Zelltyp</b>	
• Papillär-zystischer Tumor	<1
• Pankreatikoblastom	<1
<b>Unklassifizierter Zelltyp</b>	
• Riesenzelltyp	8
• Kleinzelliger Typ	1
• Klarzelliger Typ	<1

**Tabelle 1: WHO Klassifikation - Histologie des Pankreaskarzinoms**

#### 1.1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis der TNM Kriterien (AJCC 2009; Wittekind 2010).

---

##### TNM Klassifikation

---

##### T=Primärtumor

---

- T0 Kein Primärtumor nachweisbar
  - TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
  - Tis Carcinoma in situ
  - T1 Tumor begrenzt auf Pankreas, <2 cm in größter Ausdehnung
  - T2 Tumor begrenzt auf Pankreas, >2 cm in größter Ausdehnung
  - T3 Tumor nicht begrenzt auf Pankreas, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica sup.
  - T4 Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder der A. mesenterica sup.
- 

##### N=Regionäre Lymphknoten

---

- NX Regionären Lymphknoten können nicht beurteilt werden
  - N0 Keine nachweisbaren regionären Lymphknotenmetastasen
  - N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen
- 

##### M=Fernmetastasen

---

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
  - M0 Keine nachweisbaren Fernmetastasen
  - M1 Nachweisbare Fernmetastasen
- 

**Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms**



## Grading (Wittekind 2010)

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	wenig differenziert
G4	Undifferenziert

**Tabelle 3: Einteilung Grading**

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1-3	N1	M0
<b>III</b>	T4	alle N	M0
<b>IV</b>	Alle T	alle N	M1

**Tabelle 4: Stadieneinteilung nach dem AJCC (AJCC 2009)**

Beschreibung	Stadium
Lokal begrenzt/resezierbar (ca. 10 %, mÜL 17–23 Monate)	Stadien 0– II B
Borderline resezierbar (ca. 10 %, mÜL bis zu 20 Monate)	Stadium III (der Primärtumor grenzt an oder umgibt <180° der angrenzenden Gefäße)
Lokal fortgeschritten/nicht resezierbar (ca. 10 %, mÜL 8–14 Monate)	Stadium III (der Primärtumor umgibt >180° der angrenzenden Gefäße bzw. nicht rekonstruierbar Gefäßinfiltration)
Metastasiert (ca. 60 %, mÜL 4–6 Monate)	Stadium IV

**Tabelle 5: Klinische Stadien (Varadhachary, Tamm et al. 2006)**

"R" bezeichnet das Resektionsergebnis. Eine R0-Resektion liegt dann vor, wenn die Tumorzellen den Resektionsrand nicht erreichen, eine R1-Situation,

wenn die Tumorzellen am Resektionsrand mikroskopisch nachweisbar sind (Tannapfel 2012).

In der Literatur findet sich kein eindeutiger Überlebensvorteil nach einer R0-Resektion gegenüber einer R1-Resektion (Fietkau, Heinemann et al. 2010). Einige Arbeiten schließen hieraus, dass eine R1-Resektion prognostisch mit einer R0-Resektion gleichzusetzen ist (Campbell, Smith et al. 2009; Jamieson, Foulis et al. 2010; Tannapfel 2012). Die R-Klassifikation wird unterschiedlich angewendet, R0 wird beispielsweise bei Sicherheitsabständen von 10 mm, 5 mm oder gar 1 mm beschrieben (Chang, Johns et al. 2009; Tannapfel 2012).

Die Frage, welcher Abstand zum Resektionsrand tatsächlich von prognostischer Bedeutung ist, kann aktuell noch nicht abschließend beantwortet werden. In einer großen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die R0 reseziert wurden und deren Tumorzellen mehr als 1,5 mm vom Resektionsrand entfernt gewesen sind, eine bessere Prognose besitzen als Patienten mit einem geringeren Abstand (Chang, Johns et al. 2009; Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF 2013).

Um dieses Problem unterschiedlicher R0/R1-Definitionen zu lösen wird in den letzten Jahren zunehmend das sog. CRM-Konzept (zirkumferenzieller Resektionsrand) des Rektumkarzinoms auf die Situation des Pankreaskarzinoms adaptiert. Ziel ist es bei einheitlicher korrekter Anwendung der R-Klassifikation den Sicherheitsabstand als möglichen prognostischen Faktor im Rahmen von Studien besser zu evaluieren. (Wittekind, Compton et al. 2009; Tannapfel 2012; Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF 2013).

Die CRM-Status präzisiert die R-Klassifikation insofern, dass der Tumorabstand zum Resektionsrand angegeben wird:

- R0-narrow, CRM-positiv : Der Tumor erreicht den Resektionsrand nicht ist aber weniger als <1 mm von diesem entfernt.
- R0-wide, CRM-negativ: Der Tumor erreicht den Resektionsrand nicht und ist mehr als 1 mm von diesem entfernt.

In beiden Fällen wird jeweils der Abstand des Tumors vom Resektionsrand angegeben.

### **1.1.5 Klinik**

Frühe Stadien des Pankreaskarzinoms sind in der Regel asymptomatisch bzw. es fehlen charakteristische Frühsymptome. Symptome treten erst bei Invasion benachbarter Strukturen oder Fernmetastasen auf. Symptomatische Patienten haben meist bereits fortgeschrittene Pankreaskarzinome (Kelsen, Portenoy et al. 1997).

Die typische Beschwerden beinhalten Schmerzen im Epigastrium z. T. mit Ausstrahlung in den Rücken, Gewichtsverlust, und Verschlussikterus mit dunkelgelbem bis braunem Urin, Gelbfärbung von Haut und Skleren, tastbar vergrößerter Gallenblase (Courvoisier-Zeichen) und Pruritus ([www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)).

Paraneoplastische Syndrome wie Thrombophilie einschl. der Thrombophlebitis migrans sind ausgesprochen häufig (> 80 % Thrombosewahrscheinlichkeit in der Literatur) (Vincent, Herman et al. 2011).

Ein seltenes paraneoplastisches Syndrom ist die Panniculitis nodularis (Pfeifer-Weber-Christian-Syndrom) mit schubweisem Auftreten von entzündlichen Knoten im Fettgewebe.

Etwa 25 % aller Patienten mit Pankreaskarzinom haben einen Diabetes mellitus zum Diagnosezeitpunkt und weitere 40 % eine pathologische Glukoseintoleranz (Chari, Leibson et al. 2008; Pannala, Leirness et al. 2008).

Weitere Krankheitszeichen können Diarrhö und Steatorrhö, sowie in fortgeschrittenen Stadien gastrale Abflußbehinderungen mit Nausea und Vomitus sein.

### **1.1.6 Diagnostik**

Es gibt keine eindeutigen Symptome, welche für ein Pankreaskarzinom sprechen. Es gibt auch keine eindeutigen Angaben in der Literatur, wann und welche Diagnostik zum Ausschluss eines Pankreaskarzinomes indiziert ist.

Jedoch sollte ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus eine diagnostischen Untersuchung hinsichtlich eines Pankreaskarzinoms nach sich ziehen (Reisman, Gips et al. 1996; Watanabe, Sasaki et al. 2004). Zudem sollte eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie (bei Patienten über 50 Jahren) oder neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen, welche nicht dem Bewegungsapparat zuzuordnen sind, diagnostische Maßnahmen nach sich ziehen (Reisman, Gips et al. 1996).

Zur Abklärung des Verdachtes auf eine Pankreasneoplasie sind folgende Bildgebungen bei der Primärdiagnostik empfohlen: Sonographie, Endosonographie, CT, MRT mit MRCP oder ERCP (Adamek, Albert et al. 2000).

Ist eine Raumforderung im Pankreas nachgewiesen sollte das CA 19-9 bestimmt werden (Forsmark, Lambiase et al. 1994; Nazli, Bozdog et al. 2000; Maithel, Maloney et al. 2008).

Resektable karzinomverdächtiger Tumoren im Pankreas sollten primär reseziert werde.

Eine präoperative (am besten endosonographisch gesteuerte) Biopsie wird nur empfohlen, wenn differentialdiagnostische Zweifel bestehen (z.B. bei Verdacht auf Filialisierung durch eine andere Neoplasie) (Klapman, Chang et al. 2005).

Eine bioptische Diagnosesicherung ist auch in der palliativen Situation empfohlen (David, Green et al. 1998). Sofern nicht von einer präfinalen Situation auszugehen ist.

## **1.1.7 Therapie**

### **1.1.7.1 Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms**

Ziel ist die Resektion eines Pankreaskarzinoms im Gesunden (R0) (Wagner, Redaelli et al. 2004; Chang, Johns et al. 2009), sie allein bietet eine Chance auf Heilung (Doi, Imamura et al. 2008).

Letztendlich können wegen einer frühzeitigen Organüberschreitung und Metastasierung nur 10 % aller Karzinome chirurgisch radikal entfernt werden (Varadhachary, Tamm et al. 2006).

Auch wenn bei Diagnosestellung bereits eine Infiltration der Nachbarorganen vorliegt, kann ein Pankreaskarzinom noch im Gesunden resektabel sein (Nakao, Takeda et al. 2006; Hartwig, Hackert et al. 2009; Nikfarjam, Sehmbe et al. 2009). Dies gilt auch für eine Infiltration der Pfortader und der V. mesenterica. Die Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior erlaubt keine R0-Resektion mehr (Wagner, Redaelli et al. 2004; Boggi, Del Chiaro et al. 2009).

Liegt eine Cholangitis vor, kann eine präoperative Galleableitung mittels Stent durchgeführt werden (Martignoni, Wagner et al. 2001; van der Gaag, Rauws et al. 2010).

Im Falle eines Pankreaskopfkarzinoms erfolgt in der Regel eine partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt. Hinsichtlich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind die pyloruserhaltende bzw. pylorus-reserzierende Pankreaskopfresektionen gleichwertig. Pankreasschwanzkarzinome werden durch eine Pankreaslinksresektion operiert. Bei Karzinomen im Pankreaskorpus erfolgt üblicherweise eine erweiterte Pankreaslinksresektion (Diener, Fitzmaurice et al. 2011; Arbeitsgruppe Pankreaskarzinome 2012).

Die totale Pankreatektomie hat wegen ihrer hohen postoperativen Morbidität nur noch eine Berechtigung in seltenen Fällen (z.B. multizentrische Tumore, polyzystische Tumore) (Arbeitsgruppe Pankreaskarzinome 2012).

Bei Nachweis von Fernmetastasen (sowohl prä- als auch intraoperativ) sollte die Resektion des Primärtumors unterbleiben, da hierdurch die Prognose nicht verbessert wird (Takada, Yasuda et al. 1997; Cordera, Arciero et al. 2007; Gleisner, Assumpcao et al. 2007; Michalski, Erkan et al. 2008; Massucco, Ribero et al. 2009).

#### **1.1.7.2 Adjuvante Chemotherapie des Pankreaskarzinoms**

Wie oben dargestellt ist die chirurgische Resektion die einzig potenziell kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom. Dennoch liegt das Langzeitüberleben nach Resektion immer noch bei unter 20 % (Wagner, Redaelli et al. 2004).

Lokalrezidive und Metastasierung spielen bei den Tumorrezidiven eine wichtige Rolle (Hishinuma, Ogata et al. 2006). Daher sind multimodale Therapiestrategien prinzipiell naheliegend um das Langzeitüberleben zu verbessern (Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF 2013).

Der Benefit einer adjuvante Chemotherapie konnte in verschiedenen randomisierten (GITSG, CONKO-001 und RTOG-9704) und retrospektiven Studien dargestellt werden (Kaiser and Ellenberg 1985; Regine, Winter et al. 2008; Oettle, Neuhaus et al. 2013).

In der deutschen Studie CONKO-001 wurden 368 Patienten nach kurativ reseziertem Pankreaskarzinom (R0 und R1) in einen Therapiearm mit Gemcitabin oder Beobachtung randomisiert. Die Daten zeigen in dem Arm mit Gemcitabin ein signifikant längeres medianes, krankheitsfreies Überleben (13,4 versus 6,9 Monate). Dieses Ergebnis hat sich sowohl für Patienten ohne Lymphknotenbefall (24,8 versus 10,4 Monate) als auch mit Lymphknotenbefall (12,1 versus 6,4 Monate) und R0-Resektion (13,1 versus 7,3 Monate) sowie R1-Resektion (15,8 versus 5,5 Monate) bestätigt. Die Daten zum Gesamtüberleben fallen ebenfalls signifikant zugunsten Gemcitabin aus. Im Behandlungsarm betrug das mediane Gesamtüberleben 22,8 Monate, in der Beobachtungsgruppe 20,2 Monate (HR 0,76; 95%-KI 0,61–0,95;  $p = 0,01$ ). Die Fünf- und Zehnjahresüberlebensraten lagen bei 20,7 % und 12,2 % unter Gemcitabin und bei 10,4 % und 7,7 % in der Beobachtungsgruppe.

Als gleichwertige Chemotherapieprotokoll für die adjuvante Therapie steht die 5-FU Bolusgabe zur Verfügung, in der Gemcitabin mit 5-FU verglichen wurde, es gab keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben (23,0 versus 23,6 Monate), im krankheitsfreies Überleben und in der Lebensqualität (ESPAC-3 Studie) (Neoptolemos, Stocken et al. 2010).

Daher werden in den neu überarbeiteten S3-Leitlinien (2013) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DK) für die adjuvante Therapie Gemcitabin und 5-FU jetzt gleichrangig empfohlen. Ferner wird angeraten bei

Unverträglichkeit gegenüber einem Regime auf das jeweils andere zu wechseln (Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF 2013).

Die Daten für eine zusätzliche Bestrahlung zur Chemotherapie sind kontrovers.

Die ESPAC-1 Studie, eine Phase-III-Studie, die Radiochemotherapie versus keine Radiochemotherapie und Chemotherapie (5-Fluorouracil) versus keine Chemotherapie randomisierte, zeigte keinen Überlebensvorteil für die Addition einer Strahlentherapie (Neoptolemos, Stocken et al. 2010).

Die Ergebnisse der CONKO-001 und die ESPAC-1 führten zu unserem heutigen Vorgehen bei R0/R1 reseziertem Pankreaskarzinom eine adjuvante/additive Chemotherapie unter Verzicht auf eine routinemäßigen Bestrahlung durchzuführen (Vincent, Herman et al. 2011).

### **1.1.7.3 Neo-adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms**

Bisher gibt es keine kontrollierten Studien, die den Vorteil der neo-adjuvanten Therapie im Vergleich zur adjuvanten Therapie bei resektablen Pankreaskarzinom belegen (Gillen, Schuster et al. 2010; Assifi, Lu et al. 2011; Andriulli, Festa et al. 2012). Daher sollte eine neoadjuvante Therapie (Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie) bei Patienten mit resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom, außerhalb von Studien, nicht durchgeführt werden.

Neoadjuvante Therapieregime können zu partiellen Remissionen führen, aus diesem Grunde können sie bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumore (borderline resektabel) eingesetzt werden. Das optimale neoadjuvante Regime ist bisher nicht bekannt. Meistens kommen Kombinations-Chemotherapien zur Anwendung (Sultana, Tudur Smith et al. 2007; Gillen, Schuster et al. 2010) oder Radiochemotherapien (Sho, Akahori et al. 2015). Der Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie ist bisher umstritten (Vincent, Herman et al. 2011; Zimmermann, Folprecht et al. 2011), er wird u.a. in der CONKO-007 Studie überprüft.

#### 1.1.7.4 Palliative Chemotherapie

##### *Erstlinientherapie*

Die Therapie in fortgeschrittenen Stadien (Inoperabilität oder beim Nachweis von Metastasen) ist palliativ. Die Therapie sollte zeitnah nach Sicherung der Diagnose begonnen werden. Eine Chemotherapie führt zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zur Verbesserung der Lebensqualität (Glimelius, Hoffman et al. 1996).

Standard ist die Therapie mit Gemcitabin. Die objektive Ansprechrage liegt bei ca. 10 %. Auch Patienten, welche die Remissionskriterien (in der Bildgebung) nicht erfüllen, können klinisch profitieren (ca. 30 %), bei geringen subjektiven Nebenwirkungen (Burriss, Moore et al. 1997). Die mittlere Überlebenszeit beträgt etwa 6 Monate. Die palliative Systemtherapie kann bis zum Progress oder bei sehr gutem Ansprechen als Intervalltherapie durchgeführt werden.

Erlotinib wurde als erste Kombinationssubstanz für die Erstlinientherapie zugelassen (Moore, Goldstein et al. 2007). Dabei zeigten sich zwar nur wenige objektive Remissionen, jedoch war ein geringer, aber signifikanter Überlebensvorteil nachzuweisen (6,4 gegenüber 5,9 Monaten, 1-Jahres-Überlebensrate 24% gegenüber 17%).

Ein Vorteil wurde nur für das metastasierte, nicht aber für lokal fortgeschrittene Karzinome gezeigt. Erlotinib ist daher nur für die metastasierte Situation zugelassen.

Patienten, die unter der Kombinationstherapie nach 4 bis 8 Wochen eine Hautreaktion (> Grad 1) entwickeln, scheinen von der Therapie besonders zu profitieren, das mediane Überleben konnte bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Hautausschlag verdoppelt werden (10,5 Monate versus 5,3 Monate) (G Adler. "S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007", Zeitschrift für Gastroenterologie, 06/2007).

Daher sollte die Fortführung der Therapie mit Erlotinib bei fehlendem Hautauschlag und fehlendem Tumoransprechen nach 8 Wochen beendet werden.



Eine Alternative ist die Therapie mit FOLFIRINOX, einer Kombination von Fluoruracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin. Im Vergleich mit Gemcitabin war die Überlebenszeit unter FOLFIRINOX signifikant länger (10,5 versus 6,9 Monate). Allerdings war auch die Rate schwerer Nebenwirkungen deutlich höher. Die Grad 3/4 Toxizitäten betragen für Diarrhöen 12,3 %, Übelkeit 15,6 %, Erbrechen 17,2 %, Neutropenie 47,9 % und febrile Neutropenie 5,7 %. Trotz dieser hohen Rate an Toxizität wurden keine therapiebedingten Todesfälle beobachtet. Die Indikation zur Therapie mit FOLFIRINOX sollte eng entsprechend den Kriterien der Studie erfolgen (ECOG 0-1, Bilirubin < 1,5 des oberen Normwertes, obere Altersgrenze 75 Jahre). Diese Empfehlung wurde auch in die neu überarbeiteten S3-Leitlinien aufgenommen (Conroy, Desseigne et al. 2011; Arbeitsgruppe Pankreaskarzinome 2012; Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF 2013).

Im Januar 2013 wurden die Daten der MPACT-Studie vorgestellt, in der die Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel in der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen wurde (von Hoff 2012). In diese Phase-III-Studie wurden 861 Patienten eingeschlossen. Das mediane PFS lag für die Kombination bei 5,5 Monaten (zum Vergleich: Gemcitabin mono 3,7 Monate), das mediane OS bei 8,5 Monaten (zum Vergleich: Gemcitabin mono: 6,7 Monate). Das Tumoransprechen betrug 23 % in der Kombinationsgruppe und 7 % in der Gemcitabinegruppe. In der Kombinationsgruppe gab es etwas mehr Grad III/IV Hämatotoxizität, Fatigue, Neuropathie und Diarrhö. Auf Grund dieser Daten ist die Kombination von nab-Paclitaxel und Gemcitabin eine neue Therapieoption für das metastasierte Pankreaskarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF 2013; Von Hoff, Ervin et al. 2013).

Eine Vielzahl weiterer Substanzen wurde in Kombinationen mit Gemcitabin getestet. Patienten mit gutem Performance-Status können von einer Kombination von Gemcitabin mit Oxaliplatin, Cisplatin oder Capecitabine mehr als von einer Monotherapie profitieren (Heinemann, Quietzsch et al. 2006; Heinemann, Boeck et al. 2008; Vincent, Herman et al. 2011)

### *Zweitlinientherapie*

Nach Progress unter einer Erstlinientherapie sollte eine Zweitlinientherapie erwogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF 2013).

In der Zweitlinientherapie ist die Kombination aus 5-FU/Folinsäure und Oxaliplatin einer alleinigen Behandlung mit 5-FU/FS überlegen (Pelzer, Schwaner et al. 2011).

#### **1.1.8 Prognose**

Die Prognose von Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom ist schlecht. Bei weniger als 10 % der Patienten ist eine chirurgische (kurative) Resektion möglich (Varadhachary, Tamm et al. 2006). Eine Heilung von der Krankheit ist bei weniger als 2 % der resezierten Patienten dokumentiert (Beger, Rau et al. 2008).

Die medianen Überlebenszeiten liegen nach R0-Resektion zwischen 17 und 28 Monaten; bei einer R1-/R2-Resektion beträgt das mediane Überleben zwischen 8 und 22 Monate (Yeo, Cameron et al. 1995; Millikan, Deziel et al. 1999; Sohn, Yeo et al. 2000; Neoptolemos, Stocken et al. 2001; Raut, Tseng et al. 2007; Beger, Rau et al. 2008). Nach R0-Resektion sind die 1- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten 80 und unter 20 % (Tsuchiya, Oribe et al. 1985; Klempnauer, Ridder et al. 1995; Neoptolemos, Stocken et al. 2004; Oettle, Post et al. 2007).

Die mittlere Überlebenszeit bei palliativer Therapie beträgt im Durchschnitt 6 Monate (Oettle 2010).

Stadium	5-J-ÜL	Mittleres ÜL
T1 N0 M0, OP mit kurativer Intention	20 – 30 %	12–18 Monate
T 1-3 NX M0, nach Operation	5 %	4–6 Monate
TX NX M1	<1 %	3 Monate

**Tabelle 6: Prognose (Berger 2006)**

### 1.1.9 Fragestellung

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie sollen die histopathologischen und klinischen Daten eines definierten Kollektivs von Patienten mit Pankreaskarzinomen in einem großen universitären Lehrkrankenhaus über einen 8-jährigen Zeitraums erfasst und analysiert werden. Hierfür stehen in Zusammenarbeit mit dem Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart (OSP), eine onkologische Datenbank sowie die jeweiligen histopathologischen Befunde zur Verfügung.

Im Rahmen dieser Arbeit soll in erster Linie folgenden Fragen nachgegangen werden:

- Inwieweit beeinflusst die Tumorhistologie das Therapieansprechen und Gesamtüberleben?
- Wie beeinflusst die Tumordifferenzierung den klinischen Verlauf?
- Wie beeinflusst das T-Stadium das Gesamt-Überleben?
- Wie beeinflusst der Lymphknotenstatus das Langzeit-Überleben nach adjuvanter Chemotherapie?
- Wie lässt sich das Gesamtüberleben durch eine palliative Chemotherapie im metastasierten Tumorstadium beeinflussen?
- Welche Organmanifestationen liegen im metastasierten Stadium vor?
- Wie verhält sich das 1- bzw. 5-Jahres-Überleben im Marienhospital Stuttgart im Vergleich zu Ergebnissen anderer Kliniken?

Diese wissenschaftliche Arbeit soll bei der Beantwortung dieser wichtigen klinischen Fragen helfen und somit die aktuell durchgeführten Therapiestrategien, vor allem auch im Vergleich mit der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage im

---

Bezug auf die Therapie des lokal-begrenzten und metastasierten Pankreaskarzinoms kritisch evaluieren.

---

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Zeitraum der Beobachtung Patientenkollektiv**

In dieser retrospektiven Arbeit wurden insgesamt 364 Patienten des Marienhospitals Stuttgart, einem Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, und der Datenbank des Onkologischen Schwerpunktes Stuttgart, mit der Diagnose Pankreaskarzinom aufgenommen. Im Zeitraum von Juli 2002 bis Dezember 2010. Das Follow up reicht bis März 2012.

### **2.2 Vorgehen bei der Datenerhebung**

Zuerst wurde anhand der Daten des onkologischen Schwerpunktes eine Liste aller Patienten des Marienhospitals erstellt, die in der Datenbank mit der Diagnose Pankreaskarzinom aufgeführt waren. Es handelte sich um 364 Patienten. Im nächsten Schritt wurden nun die stationären Krankenakten der Patienten ausgewertet. Es wurden nur Aufzeichnungen verwendet, die sich in der elektronischen Datenbank des Marienhospitals befanden. Bei der Auswertung der Akten wurden vor allem die Befunde des Pathologischen Instituts sowie Entlassungsbriefe und Befunde der angewandten diagnostischen Verfahren als Informationsquellen herangezogen.

Nach Auswertung der Daten konnten 47 Patienten auf Grund der Einschluss-/Ausschlusskriterien (Tabelle 7) nicht in die Auswertung aufgenommen werden.

Somit ergab sich ein Gesamtkollektiv von 317 Patienten für die anschließende Hauptauswertung.

Für das Studienkollektiv wurden nun folgende Daten erfasst: Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Histologie, Diagnosedatum, Lokalisation des Tumors bzw. der Metastasen, TNM-Stadium, Grading, Behandlungsart (neoadjuvant/adjuvant/palliativ; Operation, Radiatio und Chemotherapie - soweit vorhanden mit Chemotherapeutika und Anzahl der Zyklen), Rezidiv, Datum des Rezidivs und Überlebenszeit.

### **2.3 Vorgehen bei der Datenerfassung**

Die Patientendaten wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel (2007) gespeichert und mit dem Statistik Software-Programm WinSTAT verarbeitet.

#### ***Erhebung der persönlichen Daten***

Es wurden für alle an der Auswertung teilnehmenden Patienten folgende persönliche Daten registriert: Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum.

Um den Datenschutz der Patienten zu gewährleisten, wurden Name, Vorname und das Geburtsdatum durch eine nur dem Leiter der Studie bekannte Nummer verschlüsselt.

#### ***Erfassung der Histologie***

Die histologische Typisierung der Pankreaskarzinome erfolgte entsprechend der WHO-Klassifikation (siehe Tabelle 1).

#### ***Erfassung des Diagnosedatums***

Der Tag der Erstdiagnose wurde aus den Unterlagen, insbesondere dem Pathologie-Befund, herangezogen.

#### ***Erfassung der Lokalisation***

Anhand der Unterlagen (OP-Bericht und/oder Arztbrief) wurde die Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen angegeben.

#### ***Erfassung des Tumorstadiums***

Zur Einteilung der Tumorstadien wurde das TNM- System nach UICC verwendet (siehe Tabelle 2).

#### ***Erfassung des Gradings***

Zur Beurteilung des Differenzierungsgrads des Tumorgewebes wurde das histologische Grading erfasst.

### ***Erfassung des Behandlungskonzepts***

Das Behandlungskonzept (neoadjuvant, adjuvant oder palliativ; multimodales Konzept) wurde aus unserer OSP-Datenbank bzw. bei unklarer Datenlage aus den Akten des Patienten gewonnen.

Viele der in der Studie befindlichen Patienten wurden nach einem multimodalen/interdisziplinärem Konzept behandelt. Teilweise wurden sie in mehreren (auswärtigen) Kliniken/Praxen versorgt. Es wurden neoadjuvante, adjuvante und palliative Therapieansätze angewandt.

Die Patienten, die vom Tag der Diagnosestellung bis zu ihrem Tode ausschließlich in unserer Klinik behandelt wurden, sind inklusive Art der Chemotherapie, Anzahl der Zyklen und Dosierungen dokumentiert worden. Die Behandlungsprotokolle der übrigen Patienten lagen zum Teil nicht vollständig vor; daher war es bei einigen Patienten nicht möglich, die einzelnen Chemotherapien zu differenzieren und deren Auswirkung auf das Überleben im Einzelnen zu untersuchen.

### ***Erfassung des Operationsdatum***

Das Operationsdatum und die -technik wurden aus unserer OSP-Datenbank bzw. bei unklarer Datenlage aus den Krankenakten des Patienten gewonnen.

### ***Erfassung des Rezidivzeitpunktes***

Das Auftreten von Lokalrezidiven wurde anhand der Daten des OSP erfasst und ausgewertet.

### ***Überlebensdauer***

Die Überlebensdauer der Patienten, die in unserer Klinik verstarben, konnten anhand der Krankenakten ermittelt werden. Das Überleben aller anderen Teilnehmer der Studie wurde anhand der Daten der Einwohnermeldeämter mit dem Stichtag 15.03.2010 überprüft.

## 2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

### 2.4.1 Einschlusskriterien

Für eine Teilnahme an der Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Der Patient litt unter einem exokrinen Pankreaskarzinom.
- Entweder histologisch gesichert oder eindeutig aufgrund der Bildgebung, des Labors (Ca 19-9) und/oder der Klinik als Pankreaskarzinom deklariert.
- Der Patient wurde am Marienhospital Stuttgart im Zeitraum von Juli 2002 bis Dezember 2010 behandelt.
- Bei 29 Patienten (9,1 %) wurde bei weit fortgeschrittenem Karzinom keine Histologie gewonnen, aufgrund der Dokumentationslage (Bildgebung, Klinik) wurden sie dennoch aufgenommen.
- Bei 15 (4,6 %) Patienten findet sich kein original-histologischer Befund in unserer Datenbank, es wurde jedoch eine Histologie im Arztbrief beschrieben. Daher wurden auch diese Patienten in unsere Auswertung aufgenommen.

### 2.4.2 Ausschlusskriterien

Patienten, für die eines der folgenden Kriterien zutrifft wurden ausgeschlossen:

- Es liegt kein Pankreaskarzinom vor (andere Histologie).
- Es besteht eine ungesicherte Diagnose (fehlende Dokumentation/ungenügende Information).

In unserem Kollektiv wurden 47 (14,9 %) Patienten wegen unten aufgezeigter Gründe ausgeschlossen:



---

Initial aufgenommene Patienten n=364

---

Gründe für Ausschluss

---

Falsche Histologie:

Neuroendokrines Karzinom	12
CUP	3
Metastase eines Mammakarzinoms	1
Paraganglion	1
Metastase eines Colonkarzinoms	1
Intraduktale papilläre-muzinöse Neoplasie	1
Pseudopapillärer Tumor	1
Anaplastisches Carcinom	1
Tubuläres Adeno-Carcinom	1
Maligne epitheliale Neoplasie	2
Kein Anhalt für Malignität in der Histologie	1
Ungesicherte Diagnose/fehlende Dokumentation/ ungenügende Information (z.B. keine Arztbriefe, kein Anhalt für Pankreas-Karzinom im Arztbrief)	22

---

**Tabelle 7: Gründe für Studienausschluss**

Die verbleibenden 317 Patienten (85,1 %) wurden in das Studien-Kollektiv aufgenommen.

## 2.5 Ausschlusskriterien für die statistische Analyse

Aus dem Studienkollektiv (n = 317) wurden einige weitere Patienten ausgeschlossen. Wir haben Patienten aufgrund der Vergleichbarkeit und der geringen Zahl nicht in unsere Auswertungen aufgenommen, wenn sie eine neoadjuvante Therapie (6 Patienten) erhalten haben, ebenso inoperable Patienten im Stadium III (10 Patienten). Ferner konnten Patienten, bei denen aus den Arztbriefen nicht hervorging wie sie behandelt wurden nicht ausgewertet werden (84 Pati-

enten). Letzteres lag beispielsweise vor, wenn ein Patient nur zur Stent-Einlage der Gallengänge stationär behandelt wurde. So dass wir letztendlich in unsere Auswertungen bzw. Berechnungen 217 Patienten aufgenommen haben.

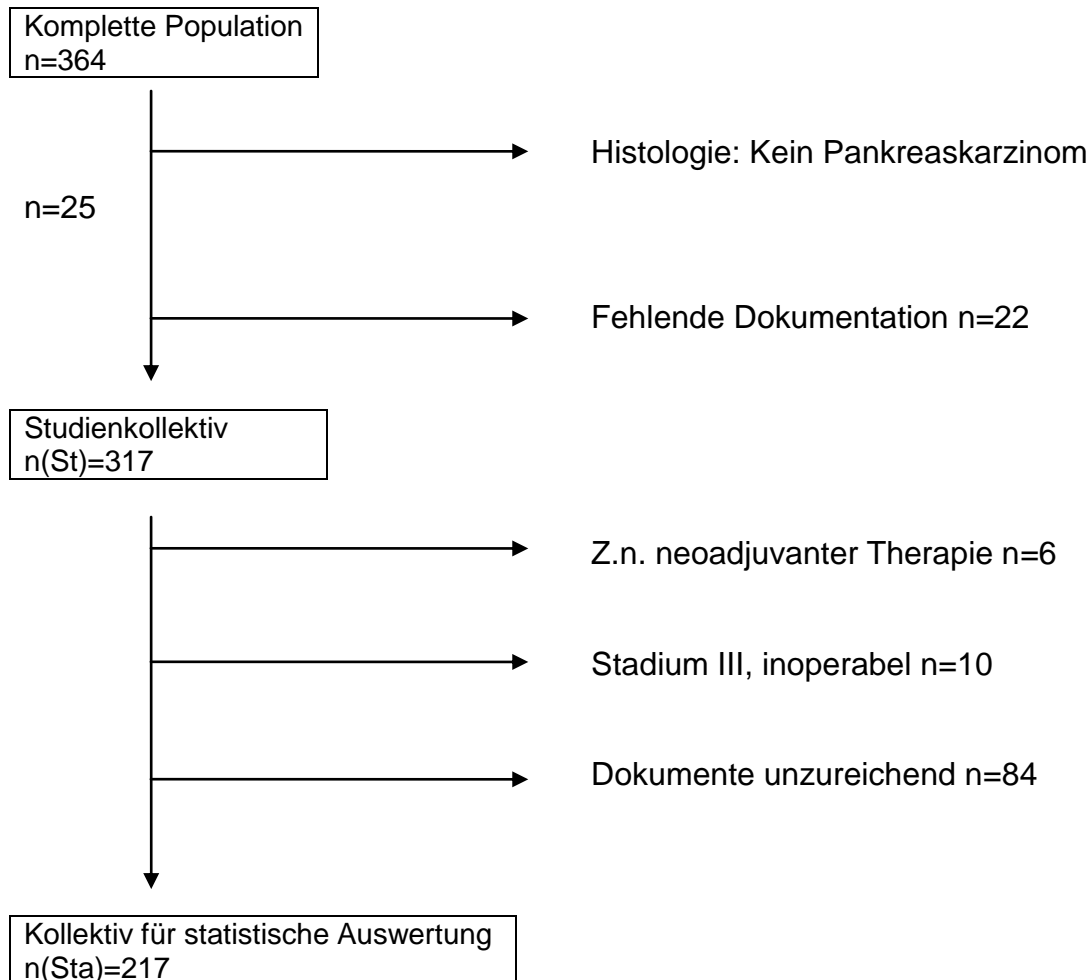


Diagramm 1: Drop-out aus dem Patientenkollektiv

## 2.6 Statistische Analyse

Die Auswertung der Daten wurden vom onkologischem Schwerpunkt Stuttgart unterstützt und optimiert.

Die Daten wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel (2007) erfasst und verarbeitet. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware Microsoft® Excel (2007) und dem Statistik Software-Programm WinSTAT.

Die statistische Auswertung verfolgte eine deskriptive Zielsetzung und hatte nicht das Ziel im Voraus formulierte Hypothesen zu untersuchen.

Zunächst wurde eine deskriptive (beschreibende) Statistik der erhobenen Werte mittels Excel erstellt. Hierdurch konnten die Ergebnisse geordnet und in Graphiken dargestellt werden.

Im nächsten Schritt wurde das Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den Einflussgrößen (Alter, Geschlecht, Histologie, TNM-Stadium, Grading, Therapie) untersucht. Verwendet wurde hierfür das Verfahren nach Kaplan-Meier (Kaplan 1985). Hierdurch konnten auch Patienten, welche nicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraums in unserem Zentrum behandelt wurden oder noch am Leben sind, berücksichtigt werden, ohne die Daten der Überlebenskurven zu verzerren.

Um die Überlebenszeiten miteinander zu vergleichen, wurde der Log-rank-Test angewendet. Aus den gewonnenen Ereignissen wurden die Prüfgrößen berechnet. Hieraus wurden Chi-Verteilungen und p-Werte berechnet. Lag das Signifikanzniveau bei  $\alpha=5\%$  ( $p<0.05$ ), wurde das Ergebnis als statistisch signifikant interpretiert (du Prel, Rohrig et al. 2010; Zwiener, Blettner et al. 2011).

Sofern erforderlich wurde zusätzlich eine multivariante Analyse mit Hilfe der Cox-Regression durchgeführt (Zwiener, Blettner et al. 2011).

In der Korrelationsanalyse wurde das Verfahren nach Pearson verwandt. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang (du Prel, Rohrig et al. 2010).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Kurative Resektion

In unserem Kollektiv wurden 79 Patienten kurativ reseziert. 19 Patienten erhielten nachfolgend keine weitere Therapie, 5 Patienten eine Radio-Chemotherapie und 40 eine adjuvante Chemotherapie. Bei 15 Patienten ist aus den uns vorliegenden Unterlagen nicht ersichtlich, ob sie eine adjuvante Therapie erhielten.

	Anzahl	medÜL (Monate)	mittlere ÜLZ (Monate)	Range der ÜLZ (Monate)	Mittleres Alter	Range des Alters
<b>Gesamt</b>	79	21,3	32,9	0,5-100,9	68,0	35-85
<b>Nur OP</b>	19	17,6	24,6	1,1-100,9	70,3	53-85
<b>OP + RCTX</b>	5	20,6	18,9	6,1-28,4	55,8	35-79
<b>OP + CTX</b>	40	21,8	14,4	0,5-62,9	67,2	45-84
<b>Unbekannt</b>	15	15,3	23,3	8,0-78,9	71,3	60-83

Tabelle 8: Überlebenszeit, adjuvante Therapie aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1)

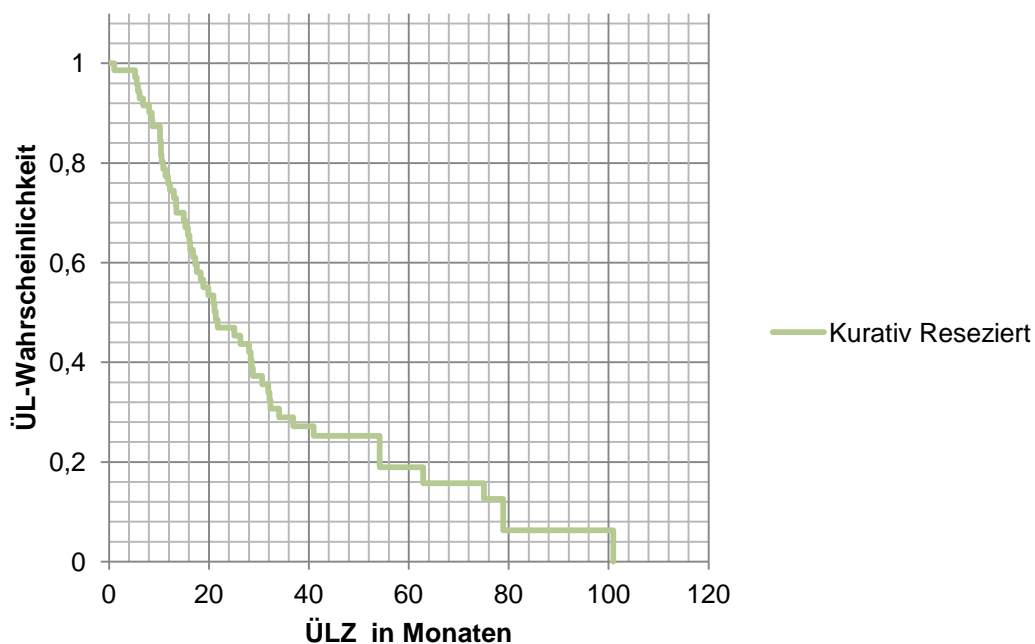


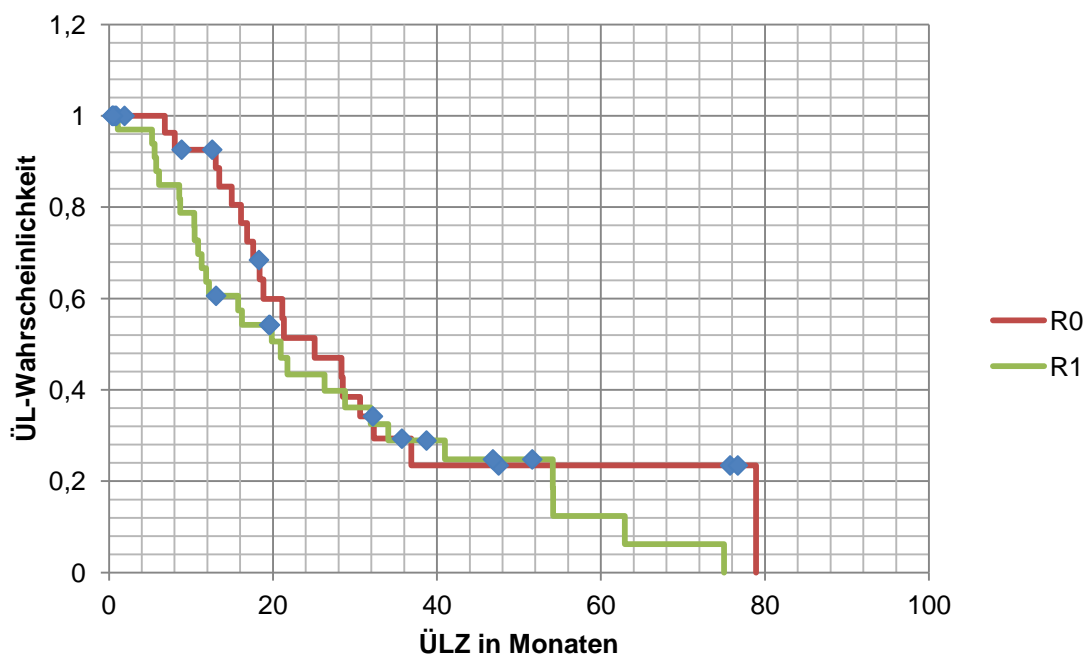
Diagramm 2: Mediane Überlebenszeit aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1)

Insgesamt wurden 79 Patienten in kurativer Absicht reseziert. Die mediane Überlebenszeit betrug 21,3 Monate, die mittlere Überlebenszeit 32,9 Monate.

Ergebnisse nach Resektionstatus:

	Anzahl	medÜL (Monate)	mittlere ÜLZ (Mo- nate)	Range der ÜLZ (Monate)	Mittleres Alter	Range des Alters
<b>Gesamt</b>	79	21,3	32,9	0,5-100,9	68,0	35-85
<b>R0</b>	33	25,1	34,7	0,5-78,9	67,4	35-84
<b>R1</b>	35	20,9	27,9	0,4-75,0	68,4	50-85
<b>Unbekannt</b>	11	17,3	40,0	10,2-100,9	68,5	60-77

Tabelle 9: Überlebenszeit, Alter und Resektionsgrad aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1)



$p=0,217$

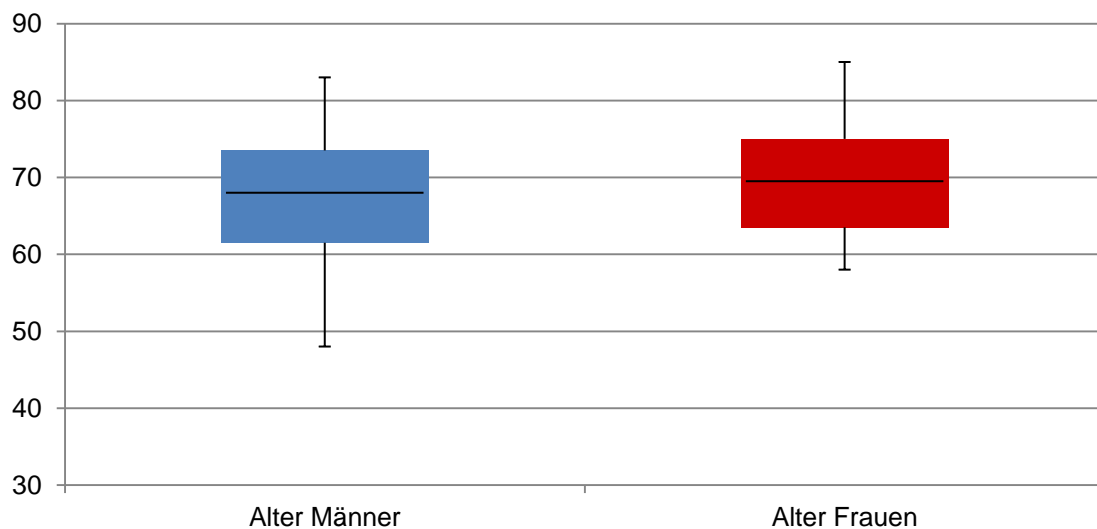
Diagramm 3: Mediane Überlebenszeit nach Resektionsstaus (R0/R1)

Nach Resektionsstatus differenziert betrug die mediane Überlebenszeit nach R0-Resektion 25,1 Monate, nach R1-Resektion 20,9 Monate (hazard ratio [HR] 1,46; 95% CI, 0,81 bis 2,10; log-rank  $p=0,217$ ). Bei 11 Patienten war der Re-

sektionsstatus unbekannt, bei diesen betrug das mediane Überleben 17,3 Monate.

In der Gruppe der R0 resezierten Patienten betrug das 1-Jahresüberleben 69,7 %, das 5-Jahres-Überleben 9,1 %.

Die Altersverteilung aller kurativ (R0/R1/RX) resezierten Patienten kann der folgenden Abbildung entnommen werden:



**Diagramm 4: Altersverteilung aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1) nach Geschlecht**

Die Altersverteilung zwischen den Geschlechtern war etwa gleich (43 Männer im Alter zwischen 35 und 85 Jahren, im Mittel 66,8 Jahre; 36 Frauen im Alter zwischen 45 und 85 Jahren, im Mittel 69,4 Jahre).

### 3.1.1 Kurative Resektion und Histologie

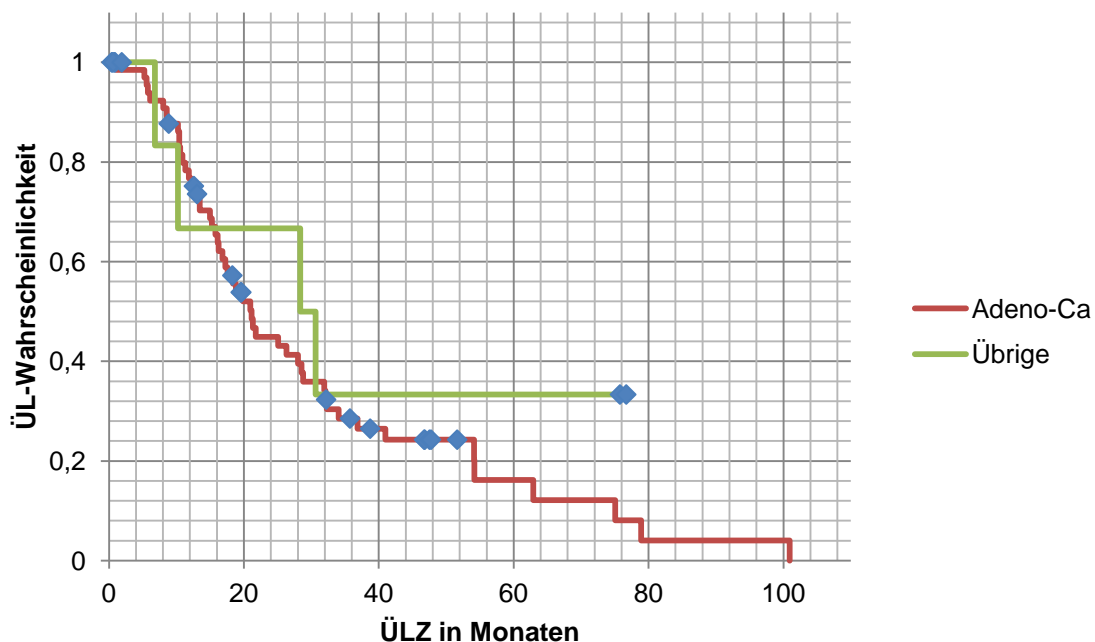
In 71 (89,9 %) Fällen fand sich ein duktales Adenokarzinom, in 4 (5,1 %) ein muzinöses, in 2 (2,5 %) Fällen ein azinär duktales und in je einem (1,3 %) Fall ein papilläres Karzinom und ein adenosquamöses Karzinom.

### 3.1.1.1 Überlebenszeit nach kurativer Resektion und Histologie

Die Auswertung der Überlebenszeit nach Histologie ergab folgende Ergebnisse:

	Anzahl	medÜL (Monate)	Mittlere ÜLZ (Monate)	Range der ÜLZ (Monate)	Mittleres Alter	Range des Alters
<b>Gesamt</b>	79	21,3	32,9	0,5-100,9	68,0	35-85
<b>Adeno-Ca</b>	71	21,1	31,2	0,4-100,9	68,2	35-85
<b>Übrige</b>	8	28,4	38,2	0,5-75,0	64,9	48-79

Tabelle 10: Histologie der kurativ resezierten Patienten



$p=0,346$

Diagramm 5: Mediane Überlebenszeit nach kurativer Resektion (R0/R1), nach Histologie

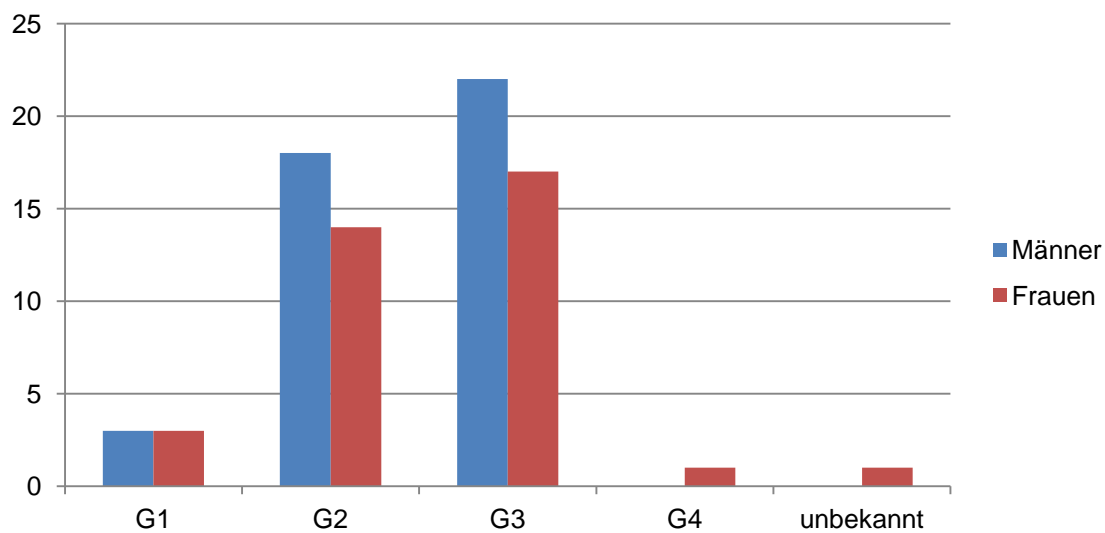
Insgesamt hatten 71 Patienten ein duktales Adenokarzinom, 8 Patienten eine andere Histologie (muzinös, azinär duktal und papilläres). Das mediane Überleben bei dem Adenokarzinom betrug 21,1 Monate (versus 28,4 Monate), das mittlere Überleben 31,2 Monate (versus 38,2 Monate).

### 3.1.2 Kurative Resektion und Grading

Die Auswertung des Gradings ergab folgende Ergebnisse:

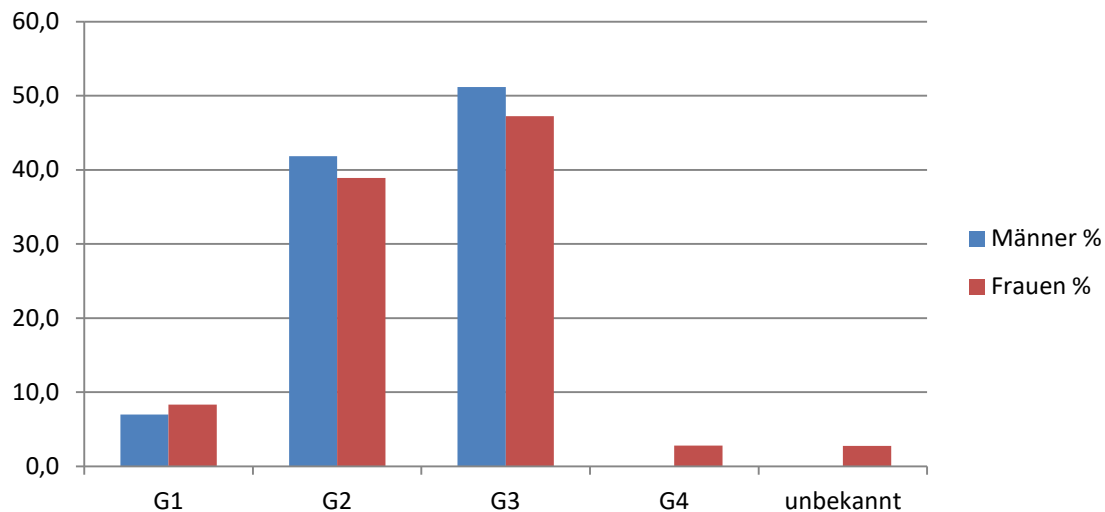
	G1	G2	G3	G4	Unbek.	Anzahl
<b>Gesamt</b>	6	32	39	1	2	79
<b>Männer</b>	3	18	22	---	---	43
<b>Frauen</b>	3	14	17	1	1	36
<b>Gesamt%</b>	7,6	40,5	49,4	1,3	1,3	
<b>Männer %</b>	7,0	41,9	51,2	---	---	
<b>Frauen %</b>	8,3	38,9	47,2	2,8	2,8	

**Tabelle 11: Verteilung nach Grading und Geschlecht der kurativ resezierten Patienten (R0/R1)**



**Diagramm 6: Absolute Verteilung des Gradings der kurativ resezierten Patienten (R0/R1)**





**Diagramm 7: Prozentuale Verteilung des Gradings aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1)**

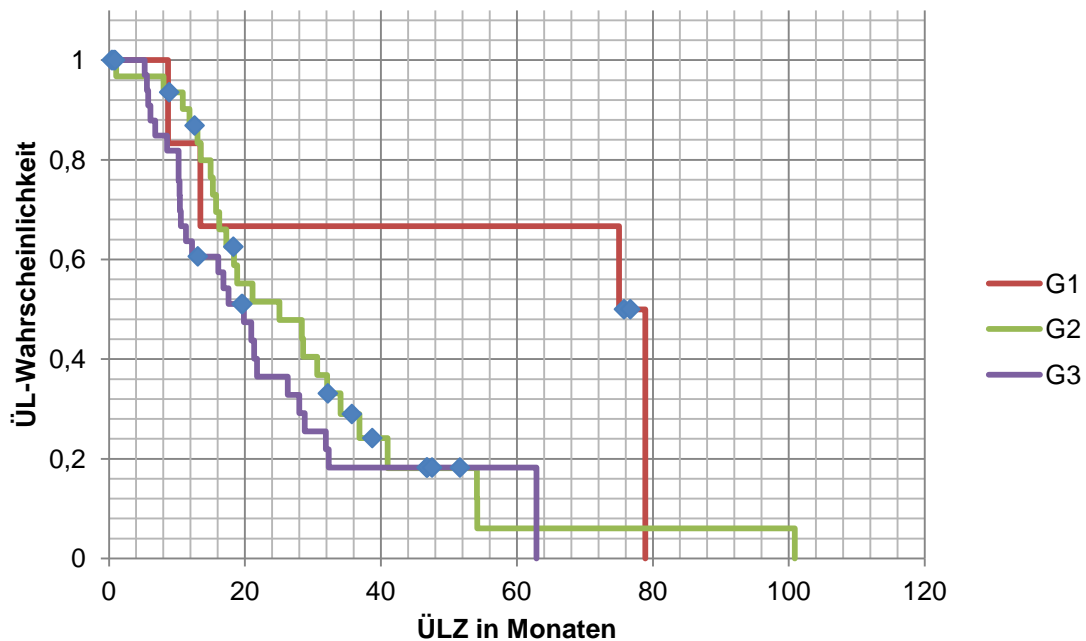
Insgesamt hatten 6 (7,6 %) Patienten einen G1, 32 (40,5 %) Patienten einen G2 und 39 (49,4 %) Patienten einen G3 Tumor, bei 2 (2,5 %) Patienten war der Differenzierungsgrad des Tumors unbekannt.

### 3.1.2.1 Überlebenszeit nach Grading bei kurativer Resektion

Die Auswertung der Überlebenszeit nach Grading ergab folgende Ergebnisse:

	Anzahl	medÜL (Monate)	Mittlere ÜLZ (Monate)	Range der ÜLZ (Monate)	Mittleres Alter	Range des Alters
<b>Gesamt</b>	79	21,3	32,9	0,5-100,9	68,0	35-85
<b>G1</b>	6	75,0	55,6	8,7-78,9	66,3	53-75
<b>G2</b>	32	25,1	30,5	0,4-100,9	56,6	35-82
<b>G3</b>	39	19,9	24,9	0,5-62,9	68,4	48-85
<b>Unbekannt</b>	2	---	26,4	1,9-47,8	59,0	58-60

**Tabelle 12: Überlebenszeit, Alter und Grading nach kurativer Resektion (R0/R1)**



$p=0,068$

**Diagramm 8: Mediane Überlebenszeit nach kurativer Resektion (R0/R1), nach Grading**

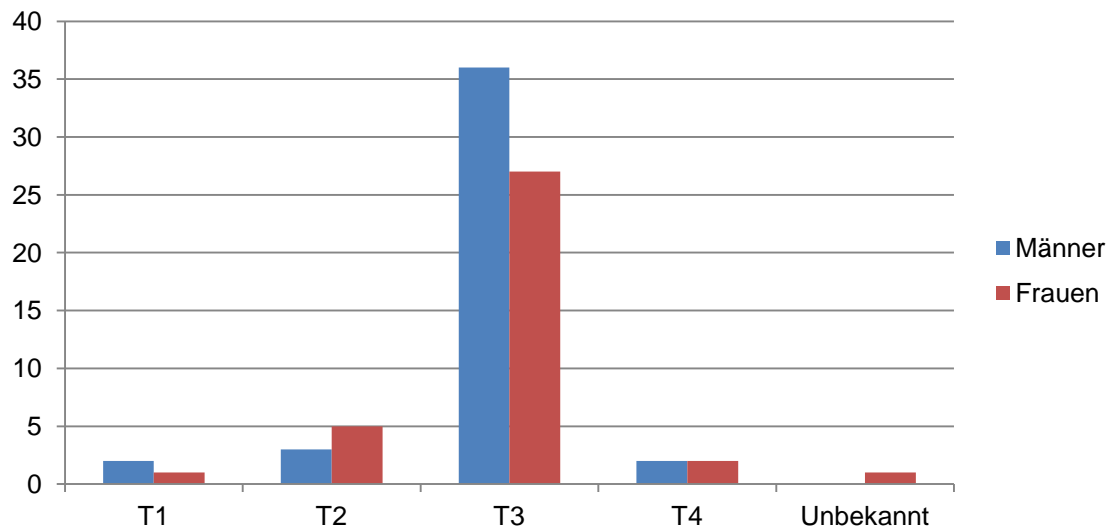
Das mediane Überleben insgesamt betrug 21,3 Monate. Bei den G1 75,0 Monate, bei den G2 25,1 Monate und bei den G3 Tumoren 19,9 Monate.

### 3.1.3 Kurative Resektion und T-Stadium

Die Auswertung des T-Stadiums ergab folgende Ergebnisse:

	T1	T2	T3	T4	Unbek.	Summe
<b>Gesamt</b>	3	8	63	4	1	79
<b>Männer</b>	2	3	36	2	---	43
<b>Frauen</b>	1	5	27	2	1	36
<b>Gesamt %</b>	3,8	10,1	79,4	5,1	1,3	
<b>Männer %</b>	4,7	7,0	83,7	4,7	---	
<b>Frauen %</b>	2,8	13,9	75,0	5,6	2,8	

**Tabelle 13: Verteilung nach T-Stadium und Geschlecht der kurativ resezierten Patienten (R0/R1)**



**Diagramm 9: Absolute Verteilung des T Stadiums aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1)**

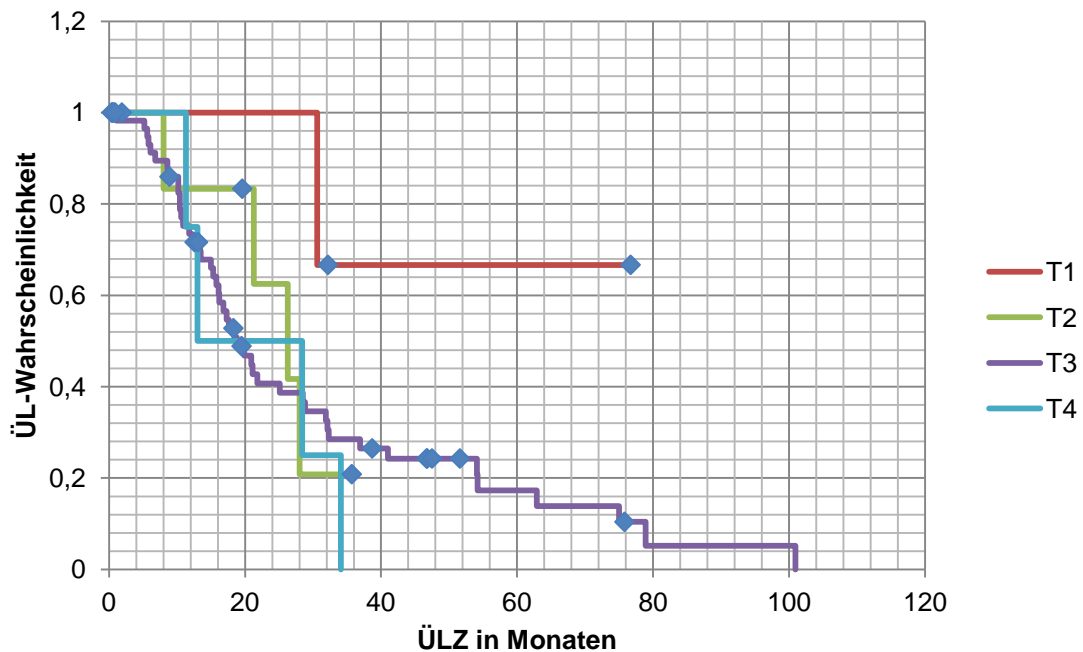
Insgesamt hatten 3 (3,8 %) Patienten ein T1, 8 (10,1 %) Patienten ein T2, 63 (79,4 %) Patienten ein T3 und 4 (5,1 %) Patienten ein T4 Stadium. Bei einem (1,3 %) Patienten ist die Ausdehnung des Tumors nicht bekannt.

### 3.1.3.1 Überlebenszeit nach T-Stadium nach kurativer Resektion

Die Auswertung der Überlebenszeit nach T-Stadium ergab folgende Ergebnisse:

	Anzahl	medÜL (Monate)	Mittlere ÜLZ (Monate)	Range der ÜLZ (Monate)	Mittleres Alter	Range des Al- ters
<b>Gesamt</b>	79	21,3	32,9	0,5-100,9	68,0	35-85
<b>T1</b>	3	32,2	61,3	30,6-76,7	66,7	53-80
<b>T2</b>	8	26,3	24,5	0,5-35,7	65,4	58-73
<b>T3</b>	63	18,8	31,0	0,4-100,9	68,2	35-85
<b>T4</b>	4	13,0	21,7	11,3-34,1	73,5	69-79
<b>Unbek.</b>	1	---	---	---	60	---

**Tabelle 14:: Überlebenszeit, Alter und T-Stadium nach kurativer Resektion (R0/R1)**



$p=0,311$

**Diagramm 10: Mediane Überlebenszeit nach T-Stadium nach kurativer Resektion (R0/R1)**

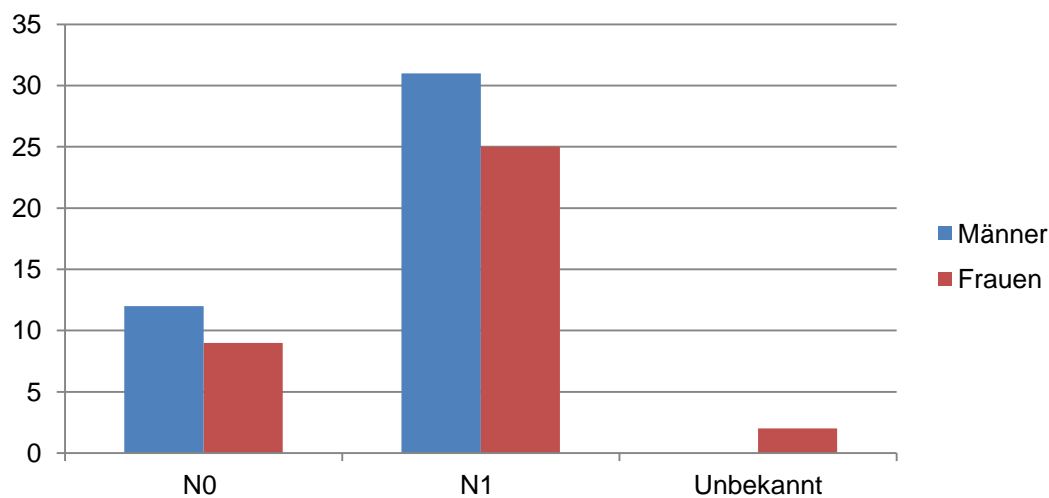
Das mediane Überleben insgesamt betrug 21,3 Monate. Im T1 Stadium betrug das mediane Überleben 32,2 Monate. Im T2-Stadium betrug das mediane Überleben 26,3 Monate, im T3 18,8 Monate und im T4 13,0 Monate.

### 3.1.4 Kurative Resektion und N-Stadium

Die Auswertung des N-Stadiums ergab folgende Ergebnisse

	N0	N1	Unbekannt	Summe
<b>Gesamt</b>	21	56	2	79
<b>Männer</b>	12	31	---	43
<b>Frauen</b>	9	25	2	36
<b>Gesamt %</b>	26,8	70,9	2,5	
<b>Männer %</b>	27,9	72,1	---	
<b>Frauen %</b>	25,0	69,4	5,6	

**Tabelle 15: Verteilung der N-Stadien aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1)**



**Diagramm 11: Absolute Verteilung des N-Stadiums der kurativ resezierten Patienten (R0/R1)**

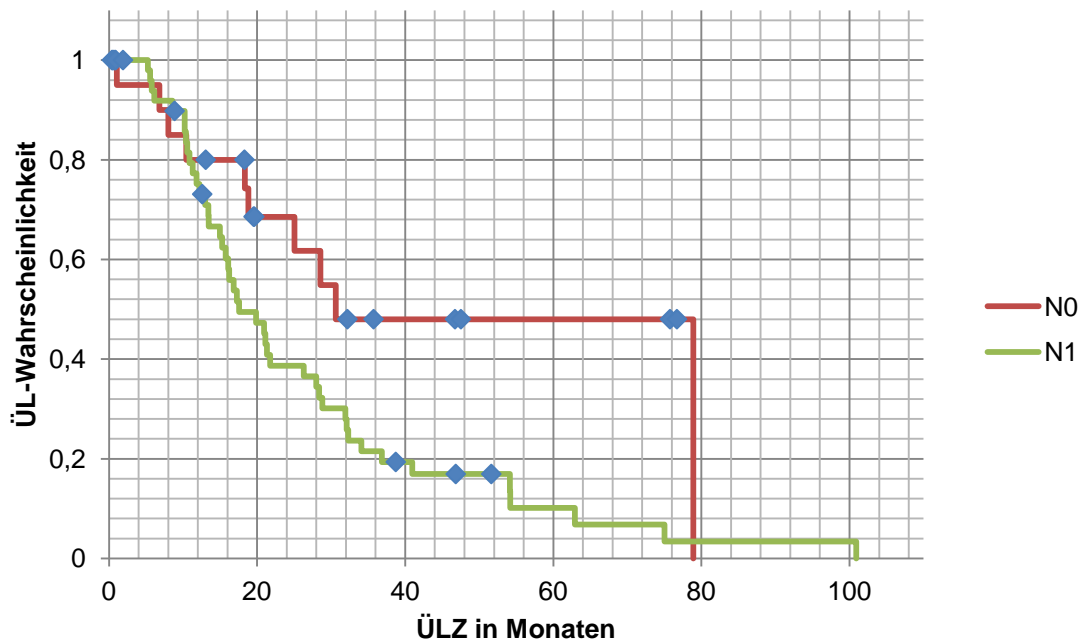
Insgesamt hatten 21 (26,8 %) Patienten ein N0- und 56 (70,9 %) Patienten ein N1-Stadium, bei 2 (2,5 %) Patienten war der Lymphknotenstatus nicht bekannt.

#### 3.1.4.1 Überlebenszeit nach N-Stadium nach kurativer Resektion

Die Auswertung der Überlebenszeit nach N-Stadium ergab folgende Ergebnisse:

	Anzahl	medÜL (Monate)	Mittlere ÜLZ (Monate)	Range der ÜLZ (Monate)	Mittleres Alter	Range des Alters
<b>Gesamt</b>	79	21,3	32,9	0,5-100,9	68,0	35-85
<b>N0</b>	21	30,6	47,1	0,4-78,9	67,2	35-80
<b>N1</b>	56	17,6	27,1	0,4-100,9	68,3	45-85
<b>Unbek.</b>	2	28,3	28,3	8,7-47,8	67,5	60-75

**Tabelle 16: Überlebenszeit, Alter und N-Stadium nach kurativer Resektion (R0/R1)**



$p=0,019$

**Diagramm 12: Mediane Überlebenszeit nach N-Stadium nach kurativer Resektion (R0/R1)**

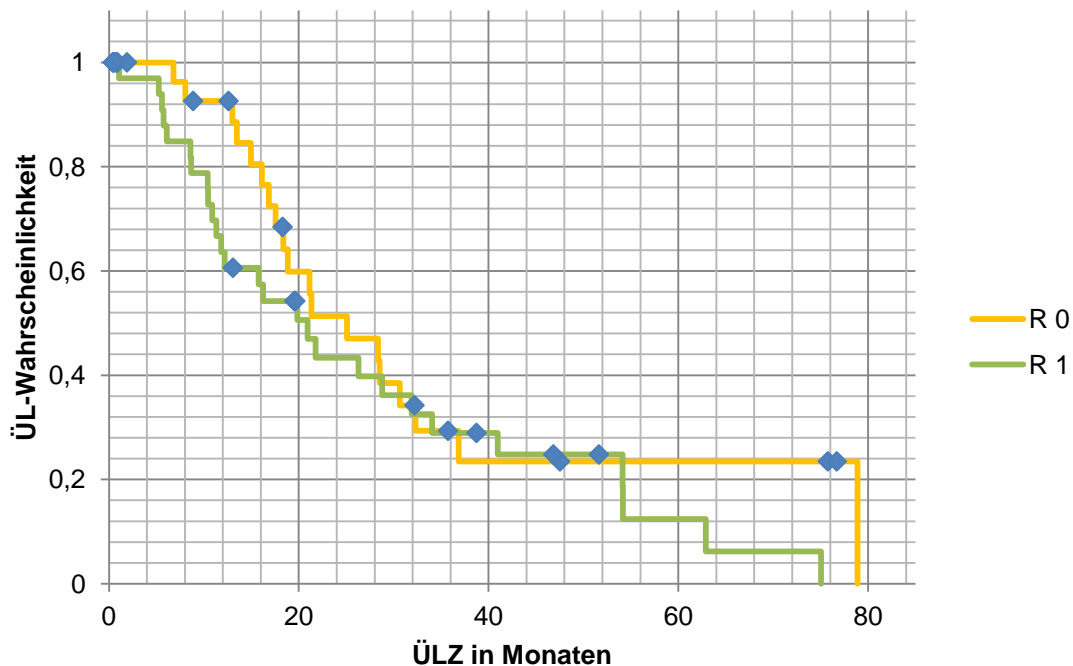
Das mediane Überleben insgesamt betrug 21,3 Monate. Im N0- 30,6 Monate, im N1-Stadium 17,6 Monate ( $p=0,019$ ).

### 3.1.5 Kurative Resektion und Resektions-Stadium

Die Auswertung des Resektionsstatus erbrachte folgende Ergebnisse:

	Anzahl	medÜL (Monate)	Mittlere ÜLZ (Mo- nate)	Range der ÜLZ (Monate)	Mittleres Alter	Range des Al- ters
<b>Gesamt</b>	79	21,3	32,9	0,5- 100,9	68,0	60-85
<b>R 0</b>	33	25,1	34,7	6,8-78,9	67,4	35-84
<b>R 1</b>	35	20,9	20,9	0,5-75,0	68,4	50-85
<b>Unbek.</b>	11	17,3	26,4	10,2- 100,9	68,5	60-77

**Tabelle 17: Verteilung der R-Stadien der kurativ resezierten Patienten**



$p=0,217$

**Diagramm 13: Mediane Überlebenszeit nach kurativer Resektion nach R0/R1**

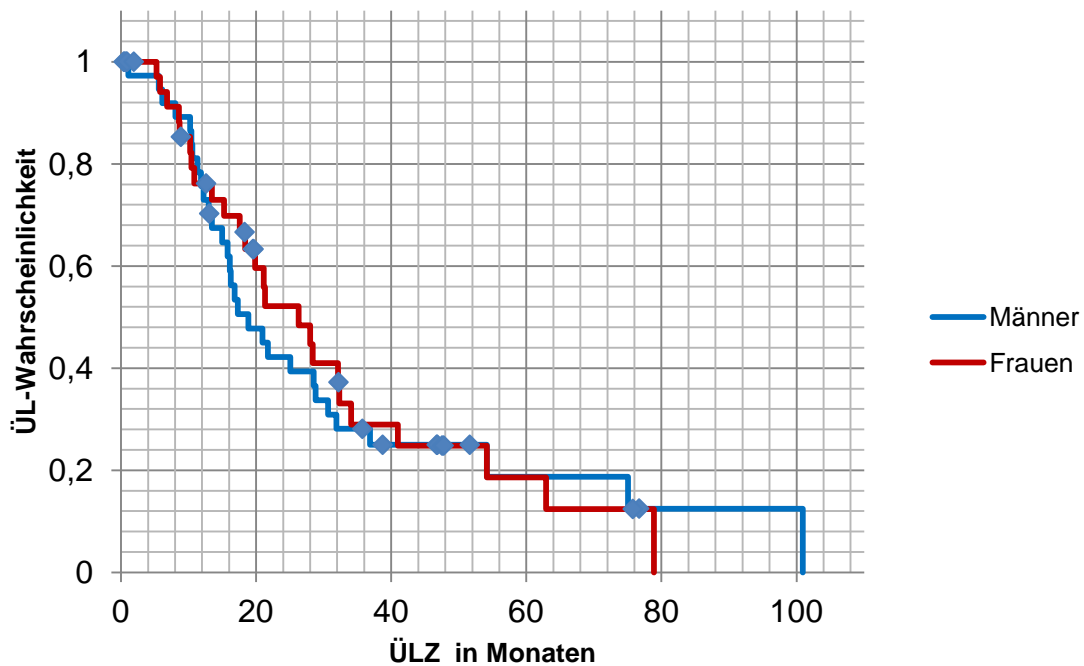
33 Patienten wurden R0 reserziert, sie hatten eine mediane Überlebenszeit von 25,1 Monaten, die R1 reserzierten überlebten 20,9 Monate. Bei 11 Patienten war der Resektionsstatus unbekannt, ihr medianes Überleben betrug 17,3 Monate.

### 3.1.6 Kurative Resektion und Geschlecht

In den Analysen nach Geschlecht zeigten sich folgende Ergebnisse:

OP +/- Therapie	Anzahl	medÜL (Monate)	Mittlere ÜLZ (Monate)	Range der ÜLZ (Monate)	Mittleres Alter	Range des Alters
<b>Gesamt</b>	79	21,3	32,9	0,5-100,9	68,0	60-85
<b>Männer</b>	43	18,8	33,5	0,5-100,9	66,8	35-83
<b>Frauen</b>	36	26,3	32,2	5,2-78,9	69,4	45-85

**Tabelle 18: Geschlechtsspezifische Verteilung der kurativ reserzierten Patienten (R0/R1)**



p=0,782

**Diagramm 14: Mediane Überlebenszeit nach Geschlecht nach kurativer Resektion (R0/R1) (mit und ohne adjuvante Therapie)**

In dieser Untergruppenanalyse nach Geschlecht lebten die Frauen im Trend im Median 7,5 Monate länger als die Männer (26,3 versus 18,8 Monate, hazard ratio [HR] 0,93; 95% CI, 0,39 bis 1,46; log-rank p=0,782).

### 3.1.6.1 Untergruppenanalyse nach Geschlecht und in Abhängigkeit von einer adjuvanten Therapie

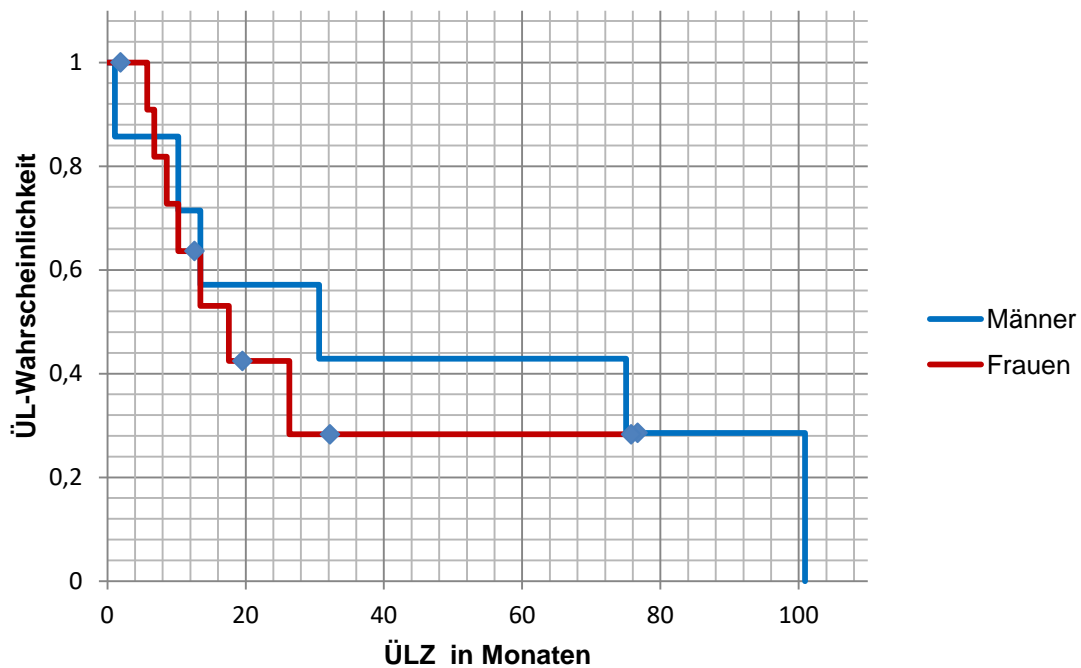
#### 3.1.6.1.1 Untergruppenanalysen nach Geschlecht, ohne adjuvante Therapie

19 Patienten erhielten keine adjuvante Therapie:

Nur OP	Anzahl	medÜL (Monate)	Mittlere ÜLZ (Monate)	Range der ÜLZ (Monate)	Mittleres Alter	Range des Alters
<b>Gesamt</b>	19	17,6	24,6	1,1-100,9	70,3	53-85
<b>Männer</b>	7	30,6	47,5	1,1-100,9	66,0	53-80
<b>Frauen</b>	12	17,6	31,3	5,8-26,3	72,8	58-85

**Tabelle 19: Überlebenszeit, Alter und Geschlecht ohne adjuvante Therapie nach kurativer Resektion (R0/R1)**





$p=0,700$

**Diagramm 15: Mediane Überlebenszeit ohne adjuvante Therapie nach Geschlecht nach kurativer Resektion (R0/R1)**

19 Patienten erhielten keine adjuvante Therapie. Ihr medianes Überleben betrug insgesamt 17,6 Monate. Männer lebten in dieser Gruppe im Median 13 Monate länger als Frauen (30,6 versus 17,6 Monate; hazard ratio [HR] 1,26; 95% CI, 0.07 bis 2.44; log-rank  $p=0,700$ ).

#### *Untergruppen-Analysen nach Geschlecht ohne adjuvante Therapie, nach Histologie*

- Bei den Männer fand sich in 4 (57,1 %) der Fälle ein duktales Adenokarzinom, in zwei Fällen (28,6 %) ein muzinöses Karzinom und in einem Fall (14,3 %) ein Azinuszell-Karzinom.
- Bei den Frauen fand sich in 9 (75,0 %) der Fälle ein duktales Adenokarzinom, in einem Fall (8,3 %) ein muzinöses Karzinom und je in einem Fall (je 8,3 %) ein Azinuszell- bzw. ein anaplastisches Karzinom.

#### *Untergruppen-Analysen nach Geschlecht ohne adjuvante Therapie, nach Grading*

Die Auswertung des Grading ergab folgende Ergebnisse:

	G1	G2	G3	G4	Summe
<b>Gesamt</b>	4	6	8	1	19
<b>Männer</b>	3	3	1	0	7
<b>Frauen</b>	1	3	7	1	12
<b>Gesamt %</b>	21,1	31,6	42,1	5,2	
<b>Männer %</b>	42,9	42,9	14,3	---	
<b>Frauen %</b>	8,3	25,0	58,3	8,3	

**Tabelle 20: Verteilung des Grading aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1), ohne adjuvante Therapie, nach Geschlecht**

Von den Patienten (N=19) die keine adjuvante Therapie erhielten, hatten 4 Patienten eine G1 und 6 Patienten eine G2, 8 Patienten eine G3 und 1 Patient eine G4 Differenzierung.

In der Subgruppen-Betrachtung der Männer hatten je 3 (je 42,9 %) der Männer G1 bzw. G2 Differenzierungen und 1 Mann (14,3 %) eine G3 Differenzierung. Bei den Frauen war die Differenzierung wie folgt verteilt: G1 eine (8,3 %), G2 3 (25,0 %), G3 7 (58,3 %) und G4 eine (8,3 %).

*Untergruppen-Analysen nach Geschlecht ohne adjuvanter Therapie, nach T-Stadium*

Die Auswertung der Tumorausdehnung ergab folgende Ergebnisse:

	T1	T2	T3	T4	Summe
<b>Gesamt</b>	3	2	14	---	19
<b>Männer</b>	2	---	5	---	7
<b>Frauen</b>	1	2	9	---	12
<b>Gesamt %</b>	15,8	10,5	73,7	---	
<b>Männer %</b>	28,6	---	71,4	---	
<b>Frauen %</b>	8,3	16,7	75,0	---	

**Tabelle 21: Verteilung des T-Stadiums aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1), ohne adjuvante Therapie, nach Geschlecht**

Von den Patienten die keine adjuvante Therapie erhielten, hatten 3 Patienten ein T1-, 2 Patienten eine T2- und 14 Patienten T3-Stadium. In den Subgruppen hatten 2 (28,6 %) der Männer T1 und 5 (71,3 %) der Männer T3 Tumoren. Bei den Frauen war die Tumorausdehnung wie folgt verteilt: 1 (8,3 %) T1, 2 (16,7 %) T2 und 9 (75,0 %) T3 Tumoren.

*Untergruppen-Analysen nach Geschlecht ohne adjuvante Therapie, nach N-Stadium*

Die Auswertung nach N-Stadium und nach Geschlecht ergab folgende Ergebnisse:

	N0	N1	Summe
<b>Gesamt</b>	7	12	19
<b>Männer</b>	3	4	7
<b>Frauen</b>	4	8	12
<b>Gesamt %</b>	36,8	63,2	
<b>Männer %</b>	42,9	57,1	
<b>Frauen %</b>	33,3	66,7	

**Tabelle 22: Verteilung des N-Stadiums aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1), ohne adjuvante Therapie, nach Geschlecht**

Von den Patienten die keine adjuvante Therapie erhielten, hatten 7 Patienten keinen Lymphknotenbefall und 12 Patienten ein N1-Stadium. In den Subgruppen hatten 3 (42,9 %) der Männer N0 und 4 der Männer (57,1 %) N1 Tumoren. Bei den Frauen war die Differenzierung wie folgt verteilt: 4 (33,3 %) N0 und 8 (66,7 %) N1.

**3.1.6.1.2 Untergruppenanalysen nach Geschlecht, mit adjuvanter Chemotherapie**

40 Patienten erhielten nach kurativ intendierter Resektion (R0/R1) eine nachfolgende adjuvante Chemotherapie.

Als adjuvante Therapieregime wurden Gemcitabine mono, 5-FU mono und Gemcitabine/Erlotinib eingesetzt.

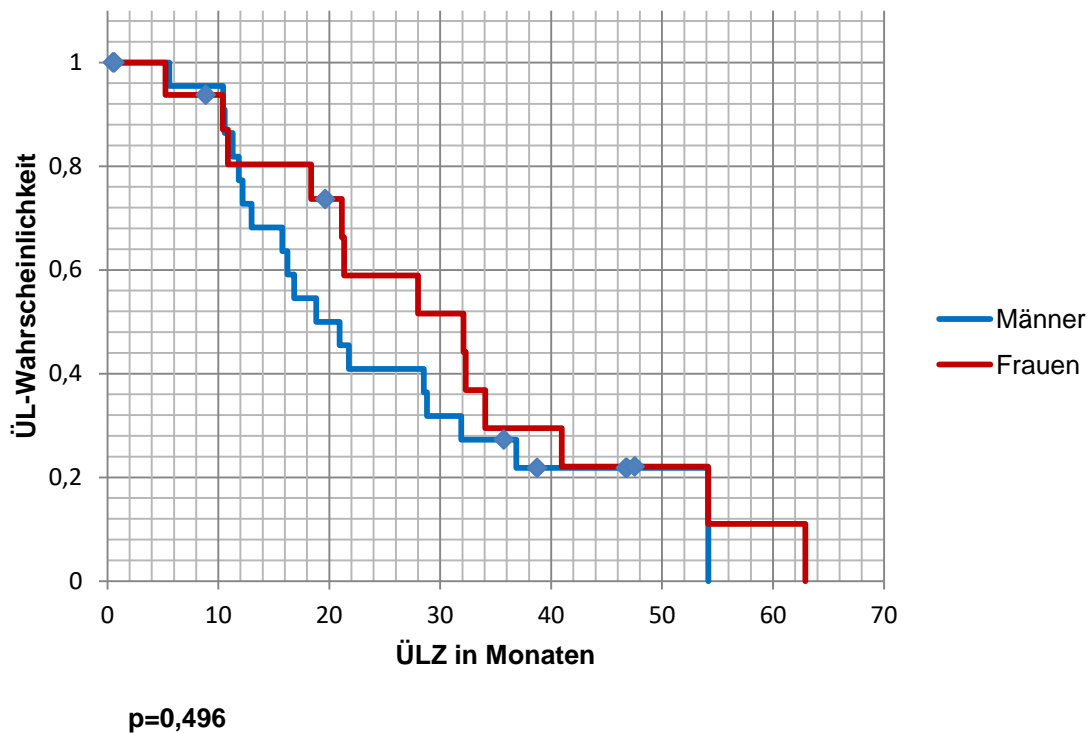
37 Patienten erhielten Gemcitabine mono adjuvant, zwischen 2 und 13 Zyklen (3 Patienten erhielten 2 Zyklen, 2 Patienten 3 Zyklen, 1 Patient 4 Zyklen, 2 Patienten 5 Zyklen, 19 Patienten 6 Zyklen, je 1 Patient 7 Zyklen bzw. 13 Zyklen, bei 8 Patienten fanden sich keine Angaben zur Zykluszahl).

Bei einem Patient wurde 5-FU mono appliziert, es fanden sich keine Angaben zu der Zyklusanzahl.

2 Patienten erhielten Gemcitabine/Erlotinib (ein Patient 1 Zyklus, beim anderen fanden sich keine Angaben zur Zyklusanzahl).

<b>OP + CTX</b>	Anzahl	medÜL (Monate)	Mittlere ÜLZ (Monate)	Range der ÜLZ (Monate)	Mittleres Alter	Range des Al- ters
<b>Gesamt</b>	40	21,8	14,4	5,2-62,9	70,3	53-85
<b>Männer</b>	24	20,9	26,3	5,6-54,2	66,0	53-80
<b>Frauen</b>	16	32,1	31,4	5,2-62,9	72,8	58-85

**Tabelle 23: Überlebenszeit, Alter und Geschlecht nach kurativer Resektion (R0/R1) mit adjuvanter Chemotherapie**



**Diagramm 16: Mediane Überlebenszeit nach kurativer Resektion (R0/R1), nach Geschlecht, mit adjuvanter Chemotherapie**

24 Männer und 16 Frauen erhielten eine adjuvante Chemotherapie, die Frauen lebten im Trend im Median 11.2 Monate länger als die Männer (32,1 versus 20,9 Monate; hazard ratio [HR] 0,78; 95% CI, 0,04 bis 1,51, log-rank  $p=0,496$ )

*Untergruppen-Analysen nach Geschlecht mit adjuvanter Chemotherapie, nach Histologie*

- In 39 (97,5 %) Fällen fand sich ein duktales Adenokarzinom, bei einem männlichen Patienten (2,5 %) ein muzinöses Karzinom.
- Untergruppen-Analysen nach Geschlecht mit adjuvanter Chemotherapie, nach Grading

Die Auswertung des Gradings ergab folgende Ergebnisse:

	G1	G2	G3	G4	Summe
<b>Gesamt</b>	---	18	22	---	40
<b>Männer</b>	---	10	14	---	24
<b>Frauen</b>	---	8	8	---	16
<b>Gesamt %</b>	---	45,0	55,0	---	
<b>Männer %</b>	---	41,7	58,3	--	
<b>Frauen %</b>	---	50,0	50,0	---	

**Tabelle 24: Verteilung des Grading aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1), mit adjuvanter Chemotherapie, nach Geschlecht**

In der Gruppe der Patienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten, hatten 18 Patienten eine G2 und 22 Patienten eine G3 Differenzierung. In den Subgruppen-Analysen hatten 10 (41,7 %) der Männer G2 und 14 (50,3 %) der Männer G3 Tumoren. Bei den Frauen war die Differenzierung wie folgt verteilt: 8 (50 %) G2 und 8 (50 %) G3 Tumoren.

*Untergruppen-Analysen nach Geschlecht mit adjuvanter Chemotherapie, nach T-Stadium*

Die Auswertung der Tumorausdehnung ergab folgende Ergebnisse:

	T1	T2	T3	T4	Summe
<b>Gesamt</b>	---	4	33	3	40
<b>Männer</b>	---	1	21	2	24
<b>Frauen</b>	---	3	12	1	16
<b>Gesamt %</b>	---	10	82,5	7,5	
<b>Männer %</b>	---	4,2	87,5	8,3	
<b>Frauen %</b>	---	18,8	75,0	6,2	

**Tabelle 25: Verteilung des T-Stadiums aller kurativ resezierten Patienten (R0/R1), mit adjuvanter Chemotherapie, nach Geschlecht**

Von den Patienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten, hatten kein Patient ein T1 Stadium, 4 Patienten hatten eine T2, 33 Patienten eine T3 und 3 Patienten eine T4 Ausdehnung. In den Subgruppen: T2 1 (4,2 %) Mann, T3 21 (87,5 %) Männer und T4 2 (8,3 %) Männer Tumoren. Bei den Frauen war die Tumorausdehnung wie folgt verteilt: T2 3 (18,8 %), T3 12 (75,0 %) und T4 1 (6,2 %).

#### *Untergruppen-Analysen nach Geschlecht mit adjuvanter Chemotherapie, nach N-Stadium*

Die Auswertung des N-Stadiums ergab folgende Ergebnisse:

	N0	N1	Summe
<b>Gesamt</b>	8	32	40
<b>Männer</b>	5	19	24
<b>Frauen</b>	3	13	16
<b>Gesamt %</b>	20,0	80,0	
<b>Männer %</b>	20,8	79,2	
<b>Frauen %</b>	18,8	81,2	

**Tabelle 26: Verteilung des N-Stadiums der kurativ resezierten Patienten (R0/R1), mit adjuvanter Chemotherapie, nach Geschlecht**

40 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie, von diesen hatten 8 Patienten keinen Lymphknotenbefall und 32 Patienten ein N1-Stadium. In den Subgruppen: N0 5 (20,8 %) Männer und N1 19 (79,2 %) Männer. Bei den Frauen war die Differenzierung wie folgt verteilt: N0 3 (18,8 %) und N1 13 (81,2 %).

### **3.2 Metastasiertes Stadium**

132 Patienten (41,6 %) waren primär metastasiert (M1-Stadium).

57 (43,2 %) Männer und 75 (56,8 %) Frauen. Das mittlere Alter lag im Durchschnitt bei 69,8 Jahren (33-93 Jahre).

### 3.2.1 Metastasiertes Stadium und Metastasenlokalisierung

91 (68,9 %) Patienten hatten eine einzelne Metastasen-Lokalisation, 25 (18,9 %) zwei Lokalisationen, 12 (9,1 %) drei und ein einziger (0,8 %) vier Metastasen-Lokalisation. Die Metastasen verteilten sich wie folgt:

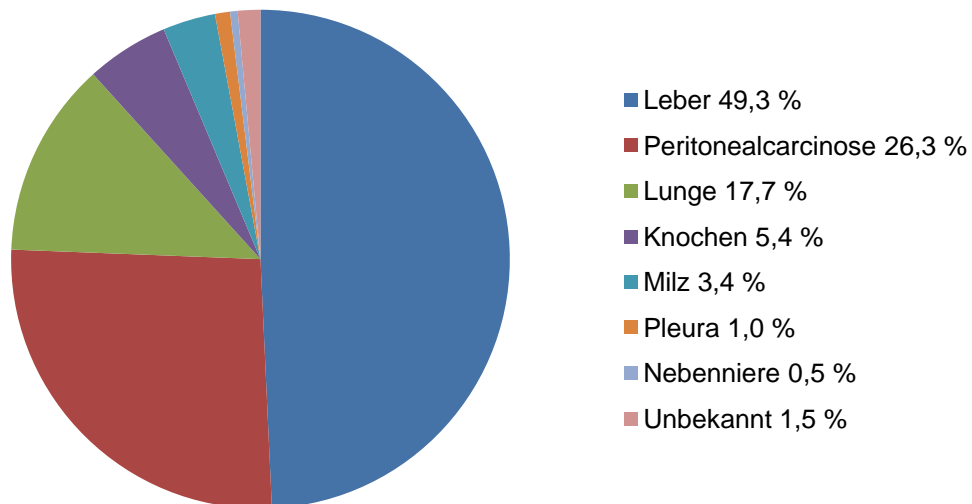


Diagramm 17: Verteilung der Metastasen der primär metastasierten Patienten

### 3.2.2 Metastasiertes Stadium und Überleben

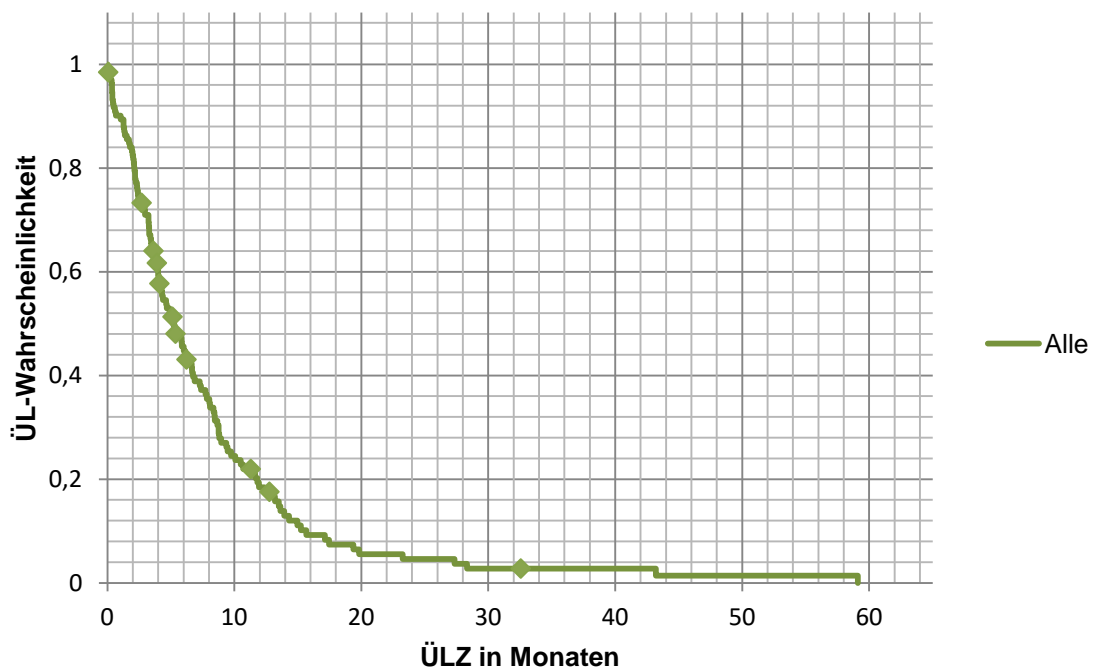


Diagramm 18: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten



Das mediane Überleben aller metastasierten Patienten betrug 5,2 Monate (0-59,1 Monate), der Mittelwert lag bei 8,0 Monaten.

### 3.2.3 Metastasiertes Stadium und Histologie

In 101 (76,5 %) Fällen fand sich ein duktales Adenokarzinom, in 10 (7,6 %) ein muzinöses und in 6 (4,5 %) Fällen ein adenosquamöses Karzinom. Bei 15 (11,4 %) Patienten lag keine Histologie vor.

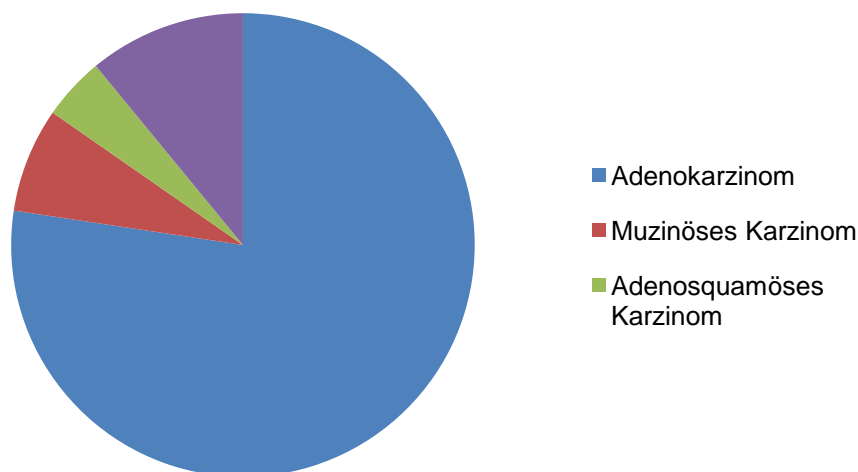


Diagramm 19: Verteilung Histologie der primär metastasierten Patienten

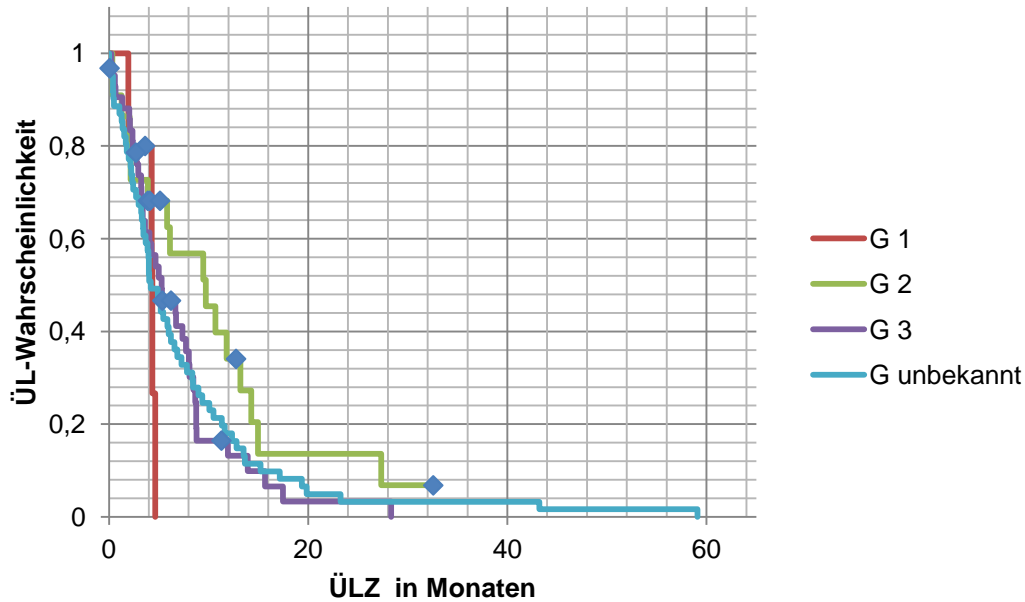
### 3.2.4 Metastasiertes Stadium und Grading

Die Auswertung des Gesamtüberlebens nach Grading ergab folgende Ergebnisse:

	Patienten	Prozent %	medÜL (Monate)	Mittlere ÜLZ (Monate)	Range ÜLZ (Monate)
<b>G1</b>	6	4,5	4,4	3,9	1,9-4,6
<b>G2</b>	22	16,7	9,7	10,6	0,3-27,3
<b>G3</b>	42	31,8	5,3	6,8	0,2-28,3
<b>G4</b>	1	0,8	6,6	6,6	6,6
<b>Unbekannt</b>	61	50,0	4,2	7,6	0-59,1

Tabelle 27: Überlebenszeit und Grading der primär metastasierten Patienten

Die Tumordifferenzierung ergab, dass 6 (4,5 %) Patienten eine G1, 22 (16,7 %) Patienten eine G2 und 42 (31,8%) Patienten eine G3 Differenzierung aufwiesen. Bei 62 (50 %) Patienten war der Differenzierungsgrad nicht bekannt.



$p=0,262$

**Diagramm 20: ÜLZ der primär metastasierten Patienten nach Grading**

Patienten mit einer G1 Differenzierung lebten im Median 4,4 Monate, mit G2 9,7 Monate und mit G3 Tumoren 5,3 Monate. Ein Patient lebte mit einem G4 Tumor 6,6 Monate. Die Patienten, bei welchen der G-Status unbekannt war, lebten im Median 4,2 Monate.

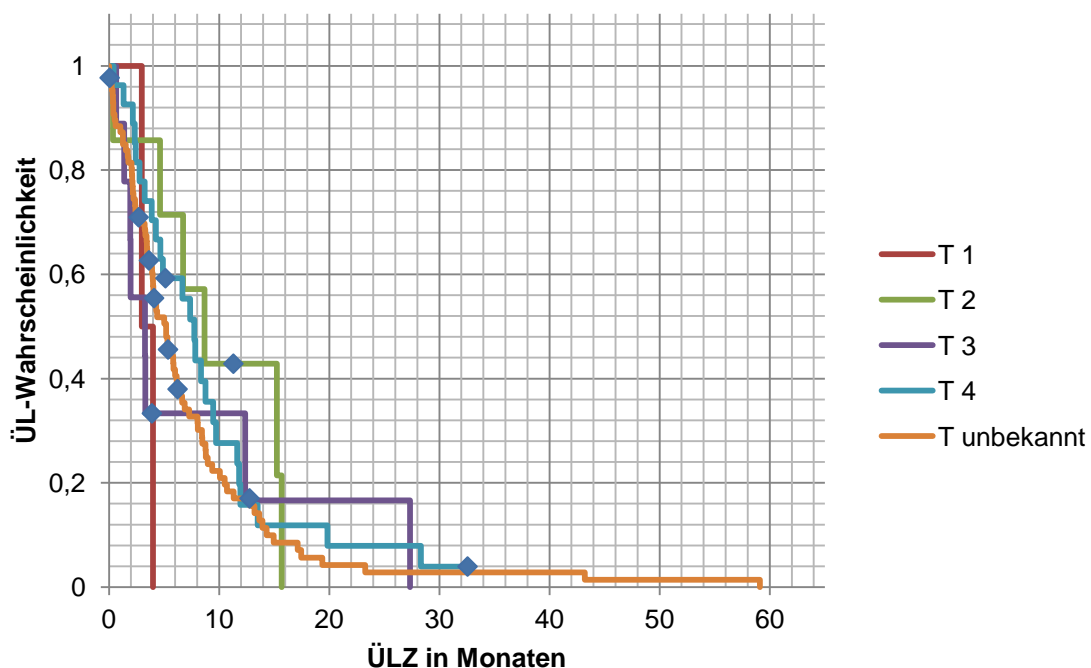
### 3.2.5 Metastasiertes Stadium und T-Stadium

Die Analyse des Gesamtüberlebens nach T-Stadium zeigte folgende Ergebnisse:

	Patienten	Prozent (%)	medÜL (Monate)	Mittelwert (Monate)	Range ÜLZ (Monate)
<b>T1</b>	2	1,5	3,0	3,5	3,0-4,0
<b>T2</b>	7	5,3	8,7	9,5	0,4-15,7
<b>T3</b>	9	6,8	3,3	8,0	0,7-27,3
<b>T4</b>	27	20,4	7,7	8,9	0,4-28,3
<b>Unbekannt</b>	87	65,9	5,2	7,4	0-59,1

**Tabelle 28: Überlebenszeit und T-Stadium der primär metastasierten Patienten**

Bei der Mehrheit der Patienten war die initiale Tumorausdehnung nicht bekannt (87 Patienten, 65,9 %). Bei den restlichen Patienten verteilte sie sich wie folgt: T1 2 (1,5 %) Patienten, T2 7 (5,3 %) Patienten, T3 9 (6,8 %) Patienten und T4 27 (20,4 %) Patienten.



$p=0,403$

**Diagramm 21: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten, nach T-Stadium**

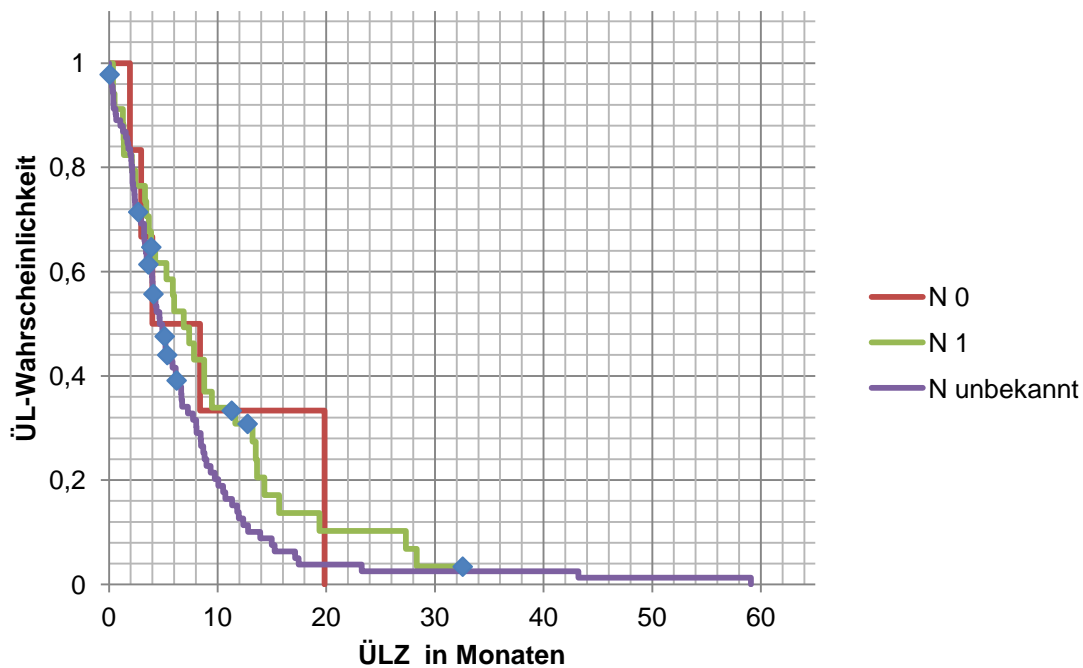
Im Median lebten Patienten mit T1 Tumoren 3 Monate, mit T2 Tumoren 8,7 Monate, mit T3 Tumoren 3,3 Monate und mit T4 Tumoren 7,7 Monate. Die große Gruppe der unbekannt Tumorausdehnungen lebte im Median 5,2 Monate.

### 3.2.6 Metastasiertes Stadium und N-Stadium

Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens nach N-Stadium waren wie folgt:

	Patienten	Prozent (%)	medÜL (Monate)	Mittelwert (Monate)	Range ÜLZ (Monate)
<b>N0</b>	6	4,5	4,0	9,5	1,9-19,8
<b>N1</b>	34	25,8	6,9	9,3	0,4-28,3
<b>Unbekannt</b>	92	69,7	4,7	7,0	0-59,1

Tabelle 29: Überlebenszeit und N-Stadium der primär metastasierten Patienten



$p=0,191$

Diagramm 22: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten, nach N-Stadium

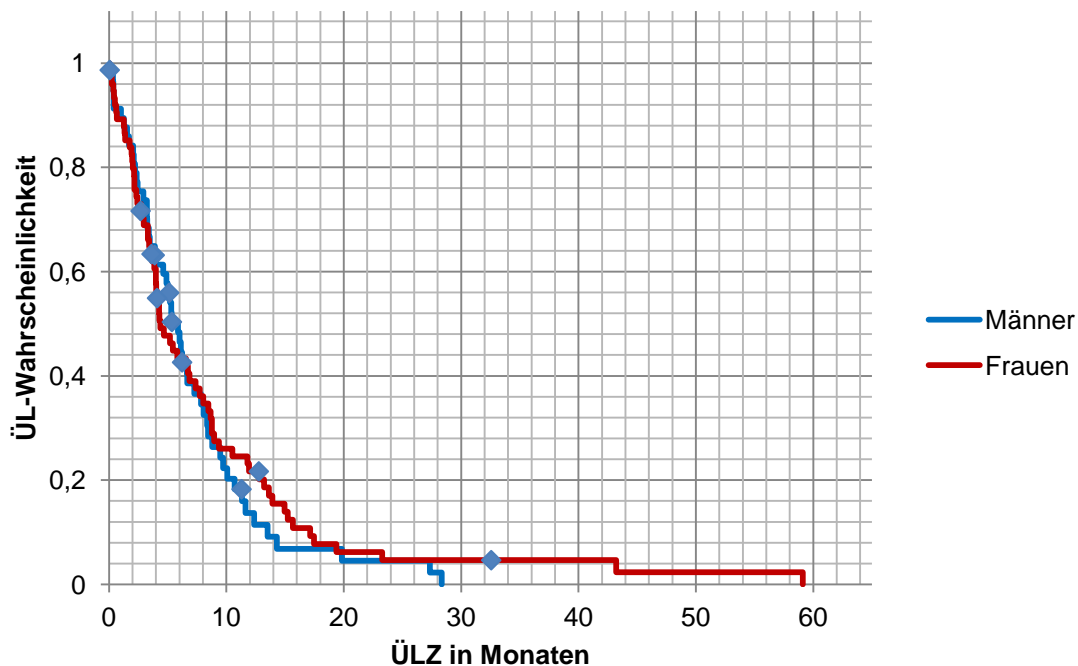
Bei der Mehrheit (92 Patienten, 69,7 %) der metastasierten Patienten war der primäre Lymphknotenstatus nicht zu ermitteln, ihr medianes Überleben betrug

4,7 Monate. Bei 6 (4,5 %) Patienten mit N0 Tumoren lag das mediane Überleben bei 4,0 Monaten, bei den N1 Tumoren 6,9 Monate (34 Patienten, 25,8 %).

### 3.2.7 Metastasiertes Stadium und Überleben nach Geschlecht

	Patienten	Prozent (%)	medÜL (Monate)	Mittelwert (Monate)	Range ÜLZ (Monate)
<b>Gesamt</b>	132	100	5,2	8,0	0-59,1
<b>Männer</b>	57	43,2	5,9	7,1	0-28,3
<b>Frauen</b>	75	56,8	4,1	8,5	0-59,1

Tabelle 30: ÜLZ der primär metastasierter Patienten nach Geschlecht, mit und ohne palliative Chemotherapie



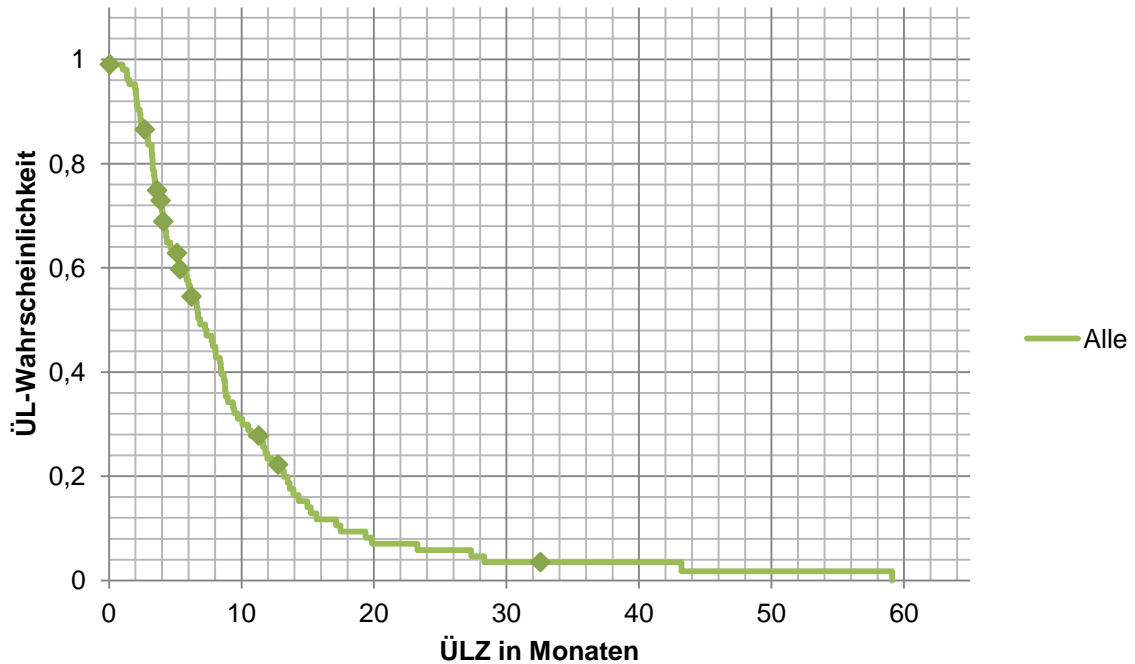
$p=0,579$

Diagramm 23: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten, nach Geschlecht mit und ohne palliativer Chemotherapie

Das mediane Überleben der Männer (N=57) betrug 5,9 Monate, das der Frauen (N=75) 4,4 Monate (hazard ratio [HR] 0,90; 95% CI, 0,54 bis 1,27, log-rank  $p=0,579$ ). Das mittlere Alter der Männer betrug 71,2 Jahre, das der Frauen 68,0 Jahre.

Das mediane Überleben aller metastasierten Patienten (Frauen und Männer) betrug 5,2 Monate (0-59,1 Monate).

### 3.2.8 Metastasiertes Stadium und Überleben mit palliativer Chemotherapie



**Diagramm 24: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten mit palliativer Chemotherapie**

Insgesamt haben aus unserem Kollektiv der primär metastasierten Patienten 105 Patienten eine palliative Chemotherapie erhalten. Das mediane Überleben betrug 6,9 Monate, der Mittelwert lag bei 9,6 Monaten (0-59,1 Monate).

Das mittlere Alter betrug 68,2 Jahre (33-89).

Als palliative Chemotherapie-Regime wurden Gemcitabine mono, OFF oder FOLFOX (5-FU/Oxaliplatin), Irinotecan/Taxotere, 5-FU mono, Gemcitabine/Erlotinib, Gemcitabine/Oxaliplatin, Capecitabine mono, Capecitabine/Oxaliplatin, Gemcitabine/Cisplatin, Taxotere mono, Capecitabine/Erlotinib und Irinotecan mono eingesetzt.

84 Patienten (80 %) erhielten first-line Gemcitabine mono, 7 Patienten (6,7 %) Gemcitabine/Erlotinib, 5 Patienten (4,8 %) Gemcitabine/Oxaliplatin, je 2 Patienten

ten (je 1,9 %) OFF, FOLFOX oder Capecitabine. Bei jeweils 1 Patient (je 1,0 %) wurde mit Capecitabine/Oxaliplatin, Gemcitabine/Cisplatin und Capecitabine/Erlotinib begonnen.

42 Patienten (40 %) erhielten keine second-line Therapie, bei 28 Patienten (26,7 %) konnte aus den uns vorliegenden Unterlagen nicht entnommen werden, ob eine weitere Therapie durchgeführt wurde. 36 Patienten (34,3 %) erhielten eine second-line Therapie. Die sich wie folgt aufteilt: Jeweils 8 Patienten (je 7,6 %) erhielten OFF bzw. Capecitabine, 6 Patienten (5,7 %) Gemcitabine mono, 5 Patienten (4,8 %) FOLFOX, je zwei Patienten (je 1,9 %) Gemcitabine in Kombination mit Erlotinib oder Oxaliplatin und jeweils ein Patient (je 1,0 %) 5-FU mono, Capecitabine mono, Gemcitabine/Cisplatin oder Taxotere mono.

15 Patienten (14,3 %) erhielten eine third-line Therapie, bei 4 Patienten (3,8 %) ist unklar, ob sie eine weitere Therapielinie erhalten haben. Folgende Regime wurden gegeben: 5 Patienten (4,8 %) Irinotecan/Taxotere, 3 Patienten (2,9 %) Gemcitabine/Erlotinib, je zwei Patienten (je 1,9 %) Capecitabine oder Taxotere mono, jeweils ein Patient (je 1,0 %) Gemcitabine mono, Gemcitabine/Oxaliplatin oder Capecitabine/Oxaliplatin.

7 Patienten (6,7 %) erhielten eine fourth-line Therapie, bei 7 Patienten (6,7 %) ist unklar, ob sie eine vierte Linie erhalten haben. Jeweils zwei Patienten (je 1,9 %) erhielten Irinotecan oder Taxotere mono, jeweils ein Patient (1,0 %) Gemcitabine in Kombination mit Oxaliplatin oder Cisplatin.

2 Patienten (1,9 %) erhielten eine fifth-line Therapie, bei 1 Patienten (1,0 %) ist unklar, ob er eine fünfte Linie erhalten hat. Beide Patienten (1,9 %) erhielten Irinotecan/Taxotere.

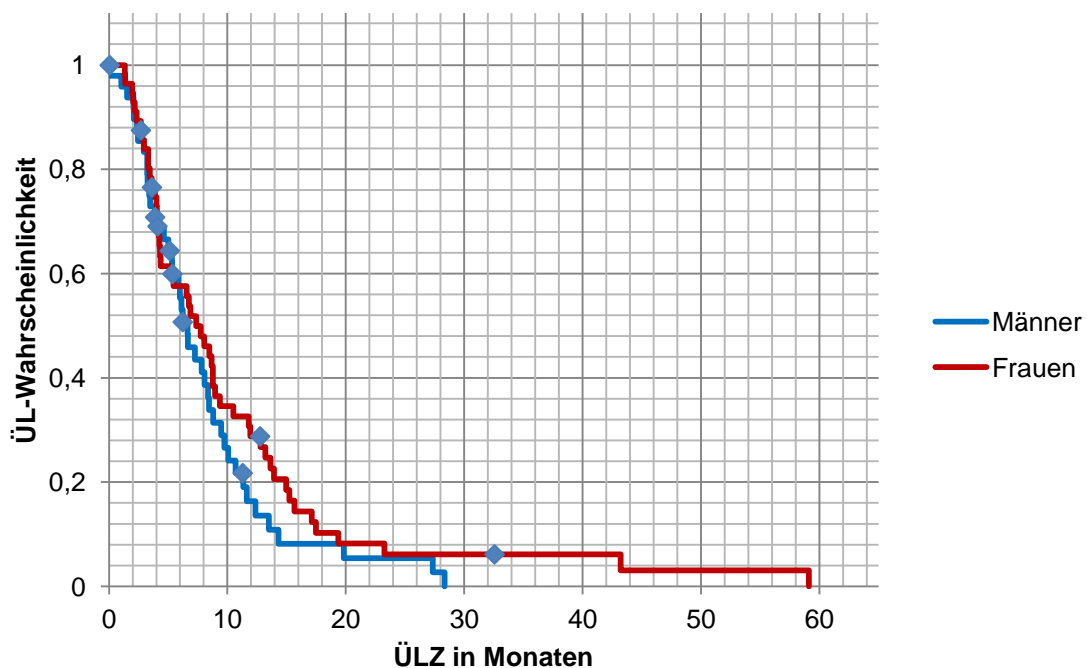
Nur ein einziger Patient erhielt eine sechste Linie mit Capecitabine mono.

Somit konnten wir bei 66 Patienten (62,9 %) die Chemotherapie-Regime vollständig verfolgen.

### 3.2.8.1 Metastasiertes Stadium mit palliativer Chemotherapie nach Geschlecht

	Patienten	medÜL (Monate)	Mittlere ÜLZ (Monate)	Range (Monate)	Mittleres Alter	Range des Alters
<b>Gesamt</b>	105	6,9	9,6	0-59,1	68,2	33-89
<b>Männer</b>	48	6,6	8,0	0-28,3	67,5	38-89
<b>Frauen</b>	57	7,4	10,7	0,1-59,1	68,8	33-83

Tabelle 31: Mediane Überlebenszeit und Alter der primär metastasierten Patienten, nach Geschlecht, mit palliativer Chemotherapie



$p=0,229$

Diagramm 25: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten mit palliativer Chemotherapie nach Geschlecht

Frauen mit einem metastasiertem Pankreaskarzinom (N=57) lebten mit einer palliativen Chemotherapie im Median 1,2 Monate länger als die Männer (N=48), 7,4 versus 6,6 Monate (nicht signifikant, hazard ratio [HR] 0,78; 95% CI, 0.36 bis 1,19, log-rank  $p=0,229$ ).



### 3.2.8.1.1 Untergruppenanalysen nach Geschlecht mit palliativer Chemotherapie, nach Histologie

Bei den Männern fand sich in 39 (81,3 %) der Fälle ein duktales Adenokarzinom, in 6 (12,5 %) Fällen ein muzinöses Karzinom und in 3 Fällen (6,3 %) war die Histologie unbekannt.

Bei den Frauen fand sich in 49 (78,9 %) der Fälle ein duktales Adenokarzinom, in 4 Fällen (7,0 %) ein muzinöses Karzinom in 2 (3,5 %) Fällen, in einem (1,8 %) Fall ein anaplastisches Karzinom und in 5 (8,8 %) Fällen war die Histologie nicht bekannt.

### 3.2.8.1.2 Untergruppenanalysen nach Geschlecht mit palliativer Chemotherapie, nach Grading

Die Auswertung des Gradings ergab folgende Ergebnisse:

	G1	G2	G3	G4	Unbek.	Summe
<b>Gesamt</b>	4	17	36	1	47	105
<b>Männer</b>	1	10	16	1	20	48
<b>Frauen</b>	3	7	20	---	27	57
<b>Gesamt %</b>	3,8	16,2	34,3	1,0	44,8	
<b>Männer %</b>	2,1	20,8	33,3	2,1	41,6	
<b>Frauen %</b>	5,3	12,3	35,1	---	47,4	

**Tabelle 32: Verteilung des Grading der primär metastasierten Patienten mit palliativer Chemotherapie nach Geschlecht**

Von den Patienten (N=105) die eine palliative Chemotherapie erhielten, hatten 4 Patienten eine G1 und 17 Patienten eine G2, 36 Patienten eine G3 und 1 Patient eine G4 Differenzierung. Bei 47 Patienten waren keine Angaben zum Grading verfügbar.

In der Subgruppen-Betrachtung der Männer: je 1 (je 3,8 %) Männer hatten eine G1- bzw. G4- Differenzierung, bei 16 Männer (34,3 %) lag ein G3-Tumor vor. Bei 20 Männer war der Status des Gradings nicht angegeben. Bei den Frauen war die Differenzierung wie folgt verteilt: G1 3 (5,3 %), G2 7 (12,3 %), G3 20 (35,1 %) und bei 27 (47,1 %) war der G-Status unbekannt.

### 3.2.8.1.3 Untergruppenanalysen nach Geschlecht mit palliativer Chemotherapie, nach T-Stadium

Die Auswertung der Tumorausdehnung ergab folgende Ergebnisse:

	T1	T2	T3	T4	Unbek.	Summe
<b>Gesamt</b>	4	8	3	24	66	105
<b>Männer</b>	2	4	---	12	30	48
<b>Frauen</b>	2	4	3	12	36	57
<b>Gesamt %</b>	3,8	7,6	2,9	22,9	62,9	
<b>Männer %</b>	4,2	8,3	---	25,0	62,5	
<b>Frauen %</b>	3,5	7,0	5,3	21,1	63,2	

**Tabelle 33: Verteilung des T-Stadiums der primär metastasierten Patienten mit palliativer Chemotherapie nach Geschlecht**

Von den Patienten, die keine palliative Chemotherapie erhielten, hatten 4 Patienten ein T1-, 8 Patienten ein T2-, 3 Patienten ein T3- und 44 Patienten ein T4-Stadium. In den Subgruppen 2 (3,8 %) Männer einen T1-, 4 (8,3 %) Männer einen T2- und 12 (25,0 %) Männer hatten einen T4- Tumor. Bei 30 (62,5 %) männlichen Patienten war die Tumorausdehnung unbekannt. Bei den Frauen war die Tumorausdehnung wie folgt verteilt: T1 2 (3,5 %), T2 4 (7,0 %), T3 3 (5,3 %) und T4 12 (21,1 %). Bei 36 (63,2%) Frauen war die Tumorausdehnung nicht angegeben.

### 3.2.8.1.4 Untergruppenanalysen nach Geschlecht mit palliativer Chemotherapie, nach N-Stadium

Die Auswertung des N-Stadiums ergab folgende Ergebnisse:

	N0	N1	Unbekannt	Summe
<b>Gesamt</b>	5	29	71	
<b>Männer</b>	3	13	32	48
<b>Frauen</b>	2	16	39	57
<b>Gesamt %</b>	4,8	27,6	67,6	
<b>Männer %</b>	6,3	27,1	66,7	
<b>Frauen %</b>	3,5	28,1	68,4	

**Tabelle 34: Verteilung des N-Stadiums der primär metastasierten Patienten mit palliativer Chemotherapie nach Geschlecht**

Von den Patienten die eine palliative Chemotherapie erhielten, hatten 5 Patienten keinen Lymphknotenbefall und 29 Patienten ein N1-Stadium. Bei 71 Patienten war der Lymphknoten-Status unbekannt. In den Subgruppen hatten 3 (6,3 %) der Männer N0 und 13 Männer (27,1 %) N1 Tumoren. Bei 32 (66,7 %) Männern war der Lymphknotenstatus nicht angegeben. Bei den Frauen war die Differenzierung wie folgt verteilt: N0 2 (3,5 %) Frauen, N1 16 (28,1 %) Frauen und N unbekannt bei 39 (68,4 %) Frauen.

### 3.2.9 Metastasiertes Stadium und Überlebenszeit nach Chemotherapie-Linien

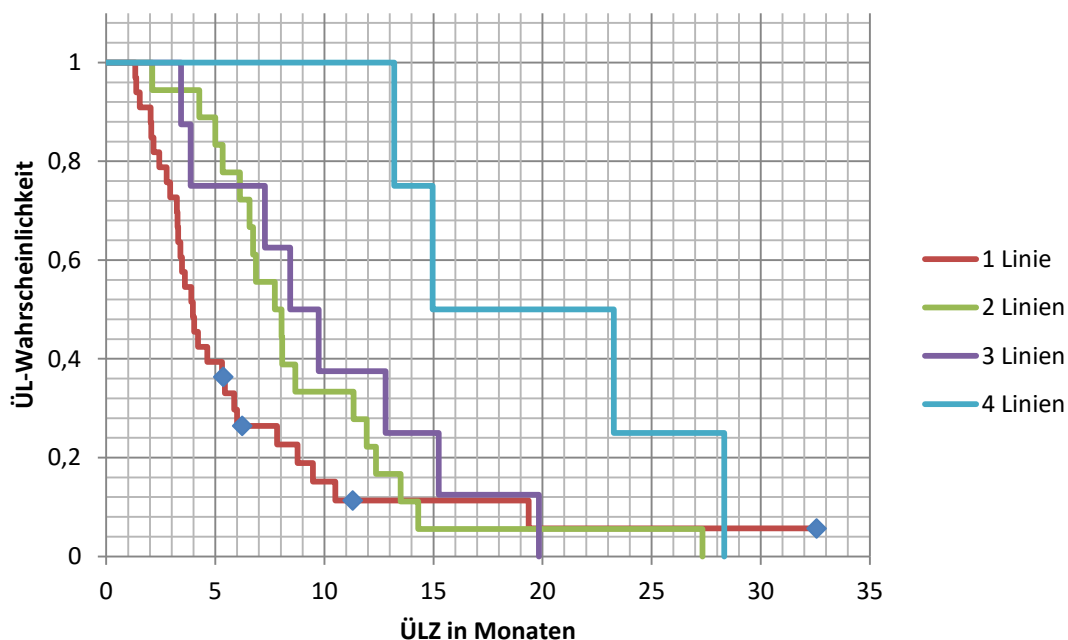
Bei 66 primär metastasierten Patienten konnten wir die Anzahl der Chemotherapie-Linien verfolgen. Diese erhielten bis zu 6 Linien.

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten aus dieser Gruppe betrug insgesamt 6,7 Monate, der Mittelwert lag bei 10,1 Monaten.

Ausgewertet nach Chemotherapie-Linien:

CTX - Linien	Patienten	medÜL (Monate)	Mittlere (Monate)	ÜLZ Range (Monate)
1	33	4,0	6,9	1,3-32,6
2	18	7,3	9,2	2,1-27,3
3	8	8,4	10,1	3,4-19,8
4	4	15,0	19,9	13,2 -28,3
5	2	---	37,4	15,7-59,1
6	1	---	13,6	13,6

Tabelle 35: ÜLZ primär metastasierter Patienten nach Chemotherapie-Linien

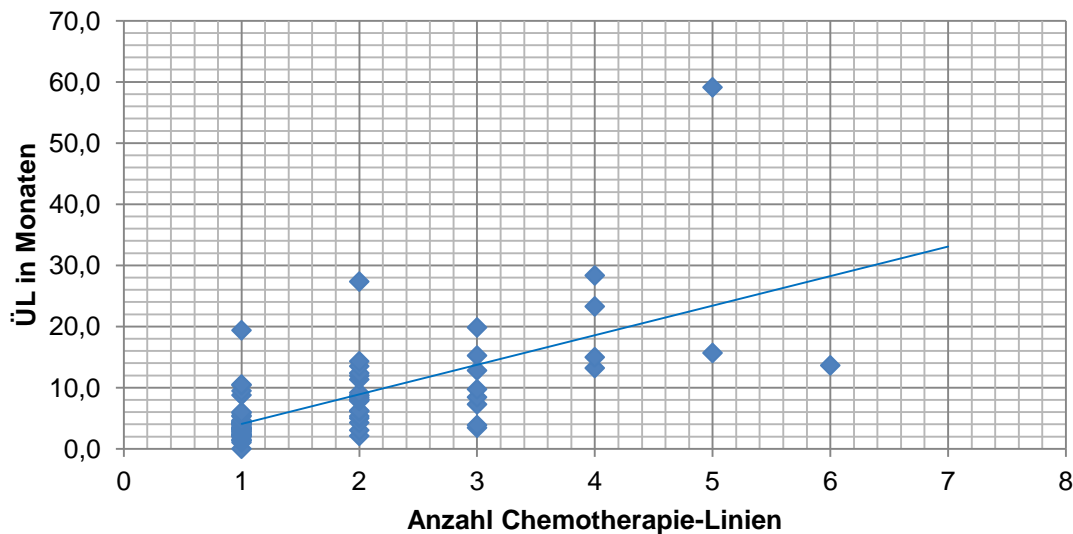


$p=0,025$

Diagramm 26: Mediane Überlebenszeit metastasierter Patienten, nach Anzahl der Chemotherapie-Linien

33 (50 %) Patienten erhielten nur 1 Chemotherapie-Linie, ihr medianes Überleben betrug 4,0 Monate, 18 (27,3 %) Patienten erhielten 2 Linien ihr medianes Überleben betrug 7,3 Monate, 8 (12,1 %) Patienten 3 Linien und 4 (6,1 %) Patienten 4 Chemotherapie-Linien, ihr medianes Überleben betrug 10,1 bzw. 19,1 Monate (hazard ratio [HR] 0,49; 95% CI, 0,16 bis 0,81, log-rank  $p=0,025$ ). Zwei

Patienten erhielten 5 Chemotherapie-Linien, ihr Überleben betrug im Mittel 37,4 Monate, ein Patient erhielt 6 Linien, er lebte 13,6 Monate.



Korrelationskoeffizient: 0,626

**Diagramm 27: Korrelation der medianen Überlebenszeit und Chemotherapie-Linien der metastasierten Patienten**

In der Korrelationsberechnung nach Pearson, fand sich ein deutlicher linearer Zusammenhang bei den primär metastasierten Patienten zwischen dem medianen Überleben und der Anzahl der Chemotherapie-Linien (Korrelationskoeffizient: 0,626,  $p < 0,005$ ).

### 3.2.10 Metastasiertes Stadium und Überleben nach Jahr des Versterbens

Die mediane Überlebenszeit der metastasierten Patienten, welche Chemotherapie erhielten betrug:

Diagnosejahr	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Medianes Überleben	13,9	6,2	5,3	6,1	6,6	8,3	8,0	5,2
Anzahl der Patienten	9	20	15	19	7	35	10	13

**Tabelle 36: Medianes Überleben nach Jahr des Versterbens**

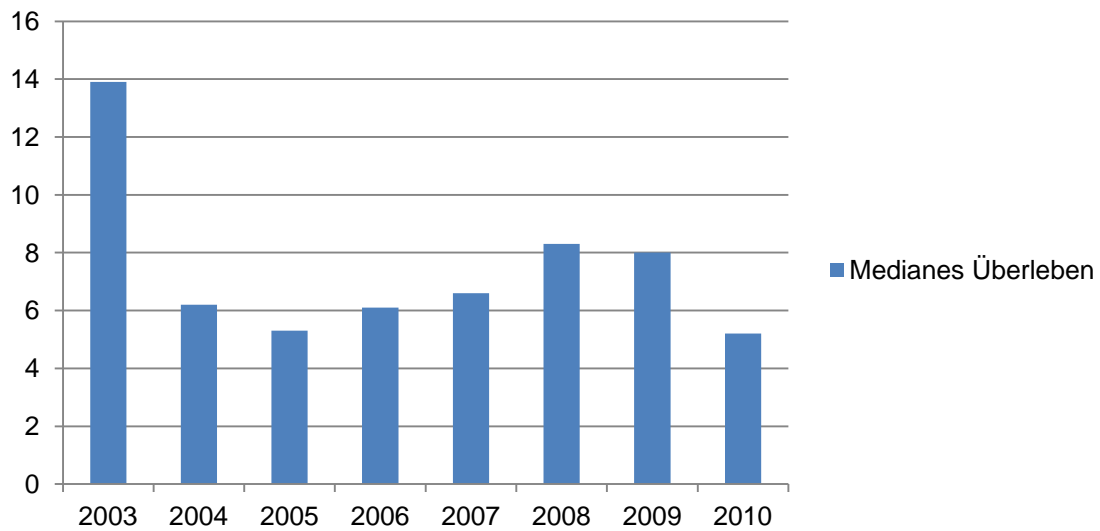


Diagramm 28: Medianes Überleben nach Diagnose-Jahr

Im Verlauf der Jahre 2003 bis 2010 gab es keine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens.

### 3.2.11 Metastasiertes Stadium und BSC

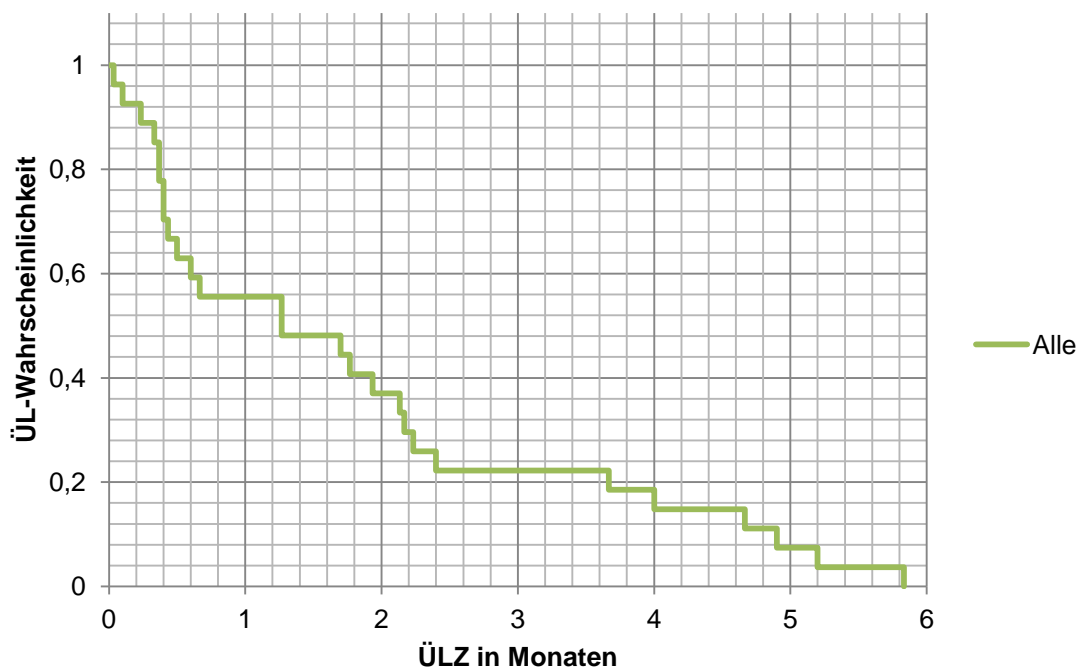
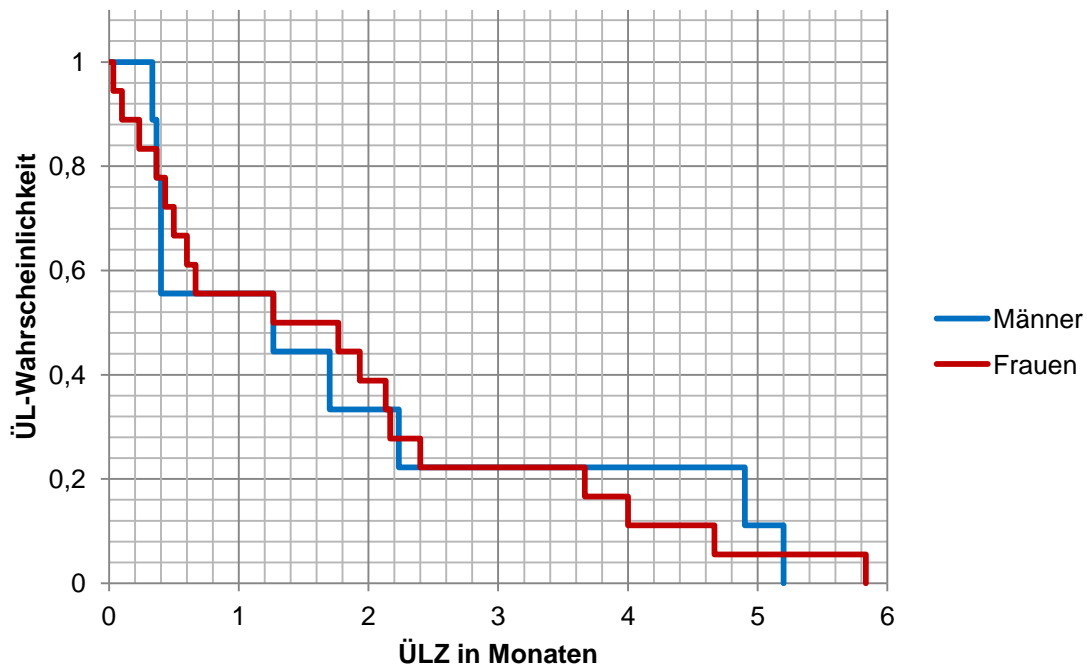


Diagramm 29: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten mit best supportive care

Insgesamt erhielten 27 Patienten mit primär metastasiertem Pankreaskarzinom best supportive care. Das mediane Überleben betrug 1,3 Monate, das mittlere Alter betrug 76,0 Jahre.



$p=0,961$

**Diagramm 30: Mediane Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten mit best supportive care, nach Geschlecht.**

Nach Geschlecht getrennt erhielten 9 Männer BSC. Das mediane Überleben betrug 1,3 Monate, das mittlere Alter betrug 70,3 Jahre.

18 Frauen erhielten BSC. Das mediane Überleben betrug 1,3 Monate, das mittlere Alter betrug 78,8 Jahre.

### 3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

#### 3.3.1 Kurative Therapie

In unserem Kollektiv wurden 79 Patienten kurativ reseziert. 19 Patienten erhielten nachfolgend keine weitere Therapie, 5 Patienten eine Radio-Chemotherapie und 40 eine adjuvante/additive Chemotherapie. Bei 15 Patienten war aus den vorliegenden Daten nicht zu ersehen, ob sie eine adjuvante Therapie erhielten.

In 71 (89,9 %) Fällen fand sich ein duktales Adenokarzinom, in 4 (5,1 %) ein muzinöses, in 2 (2,5 %) ein azinär duktales und in einem (1,3 %) ein papilläres Karzinom.

Das mediane Überleben der Gesamtgruppe nach Resektion betrug 21,3 Monate, das mittlere Überleben 32,9 Monate.

In der Gruppe der R0 resezierten Patienten betrug das 1-Jahresüberleben 69,7 %, das 5-Jahres-Überleben 9,1 %.

Nach Resektionsstatus differenziert betrug die mediane Überlebenszeit nach R0-Resektion 25,1 Monate, nach R1-Resektion 20,9 Monate. Bei 11 Patienten war der Resektionsstatus unbekannt, bei diesen betrug das mediane Überleben 17,3 Monate. Die Unterschiede in der medianen Überlebenszeit dieser drei Gruppen waren nicht signifikant ( $p=0,217$ ).

In unserem Kollektiv der resezierten Patienten hatten 6 (7,6 %) Patienten ein G1, 32 (40,5 %) Patienten ein G2 und 39 (49,4 %) Patienten ein G3 Tumor, bei 2 (2,5 %) Patienten war der Differenzierungsgrad des Tumors nicht bekannt.

Je undifferenzierter der Tumor war, desto kürzer war das Überleben (G1 75,0 Monate, G2 25,1 Monate, G3 19,9 Monate,  $p=0,068$ ). Auch nach adjuvanter Chemotherapie sahen wir diesen Trend (G1 kein Patient, G2 28,5 Monate, G3 21,3 Monate,  $p=0,796$ )

Insgesamt hatten 3 (3,8 %) Patienten ein T1, 8 (10,1 %) Patienten ein T2, 63 (79,4 %) Patienten ein T3 und 4 (5,1 %) Patienten ein T4 Stadium, bei 1 (1,3 %) Patienten war die Ausdehnung des Tumors nicht bekannt.

Je ausgedehnter der Tumor war, desto kürzer war im Trend die Überlebenszeit (T1 32,2 Monate, T2 26,3 Monate, T3 18,8 Monate T4 13,0 Monate,  $p=0,311$ ).

21 Patienten (26,8 %) hatten keinen Lymphknotenbefall, 56 Patienten ein N1-Stadium (70,9 %), bei 2 Patienten war der Lymphknotenstatus nicht bekannt.

Patienten ohne Lymphknotenbefall lebten im Median länger als Patienten im N1-Stadium (N0 30,6 Monate, N1 17,6 Monate,  $p=0,019$ ). Nach adjuvanter Chemotherapie zeigte sich dieses auch im Trend (N0 28,5 Monate, N1 21,3 Monate,  $p=0,254$ ).



Wie oben bereits erwähnt wurden 33 Patienten R0 reseziert, sie hatten eine mediane Überlebenszeit von 25,1 Monaten, die R1 resezierten überlebten 20,9 Monate. Auffallend war, dass in den Untergruppenanalysen nach Geschlecht (aller resezierten Patienten mit und ohne adjuvante Therapie) die Frauen (N=16) im Median 7,5 Monate länger lebten als die Männer (N=24) (26,3 versus 18,8 Monate, n.s. hazard ratio [HR] 0,93; 95% CI, 0,39 bis 1,46; log-rank  $p=0,782$ ).

Dieser Überlebensvorteil verstärkte sich nach adjuvanter Chemotherapie (32,1 versus 20,9 Monate, n.s. hazard ratio [HR] 0,78; 95% CI, 0,04 bis 1,51, log-rank  $p=0,496$ ).

Der Überlebensvorteil der Frauen verlor sich, wenn keine nachfolgende Chemotherapie appliziert wurde, dann lebten die Männer 13 Monate im Median länger (30,6 versus 17,6 Monate, n.s. hazard ratio [HR] 1,26; 95% CI, 0,07 bis 2,44; log-rank  $p=0,700$ ).

Wir führten eine Analyse hinsichtlich der Histologie, des Gradings, des T- und N-Stadiums durch um zu sehen, ob diese in den Gruppen (Männer versus Frauen) ungleich verteilt sind.

In der Untergruppe der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie waren die Männer in folgenden Parametern stärker vertreten: G3 (58 % versus 50 %), T3- (88 % versus 75 %) und N1 (79 % versus 81 %), ansonsten waren die Stadien ausgeglichen.

In der Untergruppe der Patienten ohne adjuvanter Chemotherapie waren hingegen die Frauen in folgenden Parametern stärker vertreten: G3 (58,3 % versus 14,3 %), G4 (8,3 % versus 0 %) und N1 (66,7 % versus 57,1 %)

### **3.3.2 Metastasiertes Stadium**

132 Patienten waren primär metastasiert (M1-Stadium). 57 (43,2 %) Männer und 75 (56,8 %) Frauen. Das mittlere Alter lag im Durchschnitt bei 69,8 Jahren (33-93 Jahre).

91 (68,9 %) Patienten hatten eine einzelne Metastasen-Lokalisation, 25 (18,9 %) zwei Lokalisationen, 12 (9,1 %) drei und ein (0,8 %) Patient vier Metastasen-

Lokalisation bei Diagnosestellung. Die Metastasen fanden sich vor allem in der Leber (49,3 %), im Peritoneum (26,3 %) und in der Lunge (17,7 %).

In 106 (80,3 %) Fällen fand sich ein Adenokarzinom, in 10 (7,6 %) ein muzinöses und in 6 (4,5 %) Fällen ein adenosquamöses Karzinom. Bei 15 (11,4 %) Patienten lag keine Histologie vor.

Der Tumordifferenzierungsgrad war wie folgt: G1 6 (4,5 %) Patienten, G2 22 (16,7 %) und G3 42 (31,8 %), unbekannt 62 (50%).

Patienten mit einer G1 Differenzierung lebten im Median 4,4 Monate, mit G2 9,7 Monate und mit G3 Tumoren 5,3 Monate. Die Patienten, bei welchem der G-Status unbekannt war, lebten im Median 4,2 Monate ( $p=0,262$ ).

Bei der Mehrheit der metastasierten Patienten war die lokale Tumorausdehnung nicht bekannt ( $N=87$ , 65,9 %). Bei den restlichen Patienten verteilte es sich wie folgt: T1 2 (1,5 %) Patienten, T2 7 (5,3 %) Patienten, T3 9 (6,8 %) Patienten und T4 27 (20,4 %) Patienten.

Im Median lebten metastasierte Patienten mit T1 Tumoren 3 Monate, mit T2 Tumoren 8,7 Monate, mit T3 Tumoren 3,3 Monate und mit T4 Tumoren 7,7 Monate. Die große Gruppe der unbekannt lokalen Tumorausdehnungen lebte 5,2 Monate.

Bei der Mehrheit ( $N=92$ , 69,7%) der metastasierten Patienten war der primäre Lymphknotenstatus nicht angegeben, ihr medianes Überleben betrug 4,7 Monate. Bei 6 (4,5%) Patienten mit N0 Tumoren lag das mediane Überleben bei 4,0 Monaten, bei den N1 Tumoren 6,9 Monate (34 Patienten, 25,8%) ( $p=0,191$ ).

Das mediane Überleben aller metastasierten Patienten (mit und ohne palliative Chemotherapie) betrug 5,2 Monate, getrennt nach Geschlechtern: Männer ( $N=57$ ) 5,9 Monate, Frauen ( $N=75$ ) 4,4 Monate (hazard ratio [HR] 0,90; 95% CI, 0,54 bis 1,27, log-rank  $p=0,579$ ).

Aus unserem primär metastasierten Kollektiv erhielten 105 Patienten eine palliative Chemotherapie. Das mediane Überleben betrug 6,9 Monate .

Hier fand sich in den Subgruppenbetrachtungen ein Trend zu einem Überlebensvorteil der Frauen: 7,4 versus 6,6 Monate (hazard ratio [HR] 0,78; 95% CI, 0,36 bis 1,19, log-rank  $p=0,229$ ).

Bei 66 der primär metastasierten Patienten konnten wir die Anzahl der Chemotherapie-Linien verfolgen. Diese erhielten bis zu 6 Linien Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben betrug insgesamt 6,7 Monate.

33 (50 %) Patienten erhielten nur 1 Chemotherapie-Linie, ihr medianes Überleben betrug 4,0 Monate, 18 (27,3 %) Patienten erhielten 2 Linien ihr medianes Überleben betrug 7,3 Monate, 8 (12,1 %) Patienten erhielten 3 Linien und 4 (6,1 %) Patienten 4 Chemotherapie-Linien, ihr medianes Überleben betrug 10,1 bzw. 19,1 Monate (1-4 Linien: hazard ratio [HR] 0,49; 95% CI, 0,16 bis 0,81, log-rank  $p=0,025$ ). Zwei Patienten erhielten 5 Chemotherapie-Linien, ihr Überleben betrug im Mittel 37,4 Monate, ein Patient erhielt 6 Linien, er lebte 13,6 Monate.

In der Korrelationsberechnung nach Pearson fand sich ein deutlicher linearer Zusammenhang bei den primär metastasierten Patienten zwischen dem medianen Überleben und dem Anzahl der Chemotherapie-Linien (Korrelationskoeffizient: 0,626,  $p<0,001$ ).

Im Verlauf der Jahre 2003 bis 2010 gab es keine belegbare Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens bei Pankreaskarzinom.

27 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom erhielten best supportive care. Das mediane Überleben betrug 1,3 Monate, das mittlere Alter betrug 76,0 Jahre. Es gab keinen Unterschied in den Überlebenszeiten zwischen Männern und Frauen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Datenerhebung

Im Zeitraum von Juli 2011 bis Mai 2012 wurden die Unterlagen von 364 Patienten ausgewertet.

Alle 364 Patienten haben sich mit der Diagnose eines Pankreaskarzinoms von Juli 2002 bis Dezember 2010 im Marienhospital Stuttgart vorgestellt und wurden in die Datenbank des Onkologischen Schwerpunktes Stuttgart aufgenommen. Unser Follow up reicht bis März 2012.

Es wurden nur Aufzeichnungen verwendet, die sich in der elektronischen Datenbank des Marienhospitals befanden. Fremdbefunde wurden aufgenommen, sofern sie im Original oder in Kopie in der Datenbank vorlagen. Bei der Auswertung der Akten wurden die Befunde des Pathologischen Instituts sowie Entlassungsbriefe und Befunde der angewandten diagnostischen Verfahren als Informationsquellen herangezogen.

Nach Auswertung der Daten mussten 47 Patienten auf Grund falscher Histologie oder fehlender Dokumentation ausgeschlossen werden.

Somit ergab sich ein Gesamtkollektiv von 317 Patienten die in die Studie eingeschlossen wurden. Statistisch ausgewertet wurden Patienten, welche nicht neoadjuvant behandelt worden sind, welche operiert wurden oder aber bei denen eine palliative Situation mit Fernmetastasierung vorlag. Zudem musste eine Dokumentation ihrer Therapie in unserer Datenbank vorliegen. Nach diesen Abzügen konnten 217 Patienten in die statistische Auswertung aufgenommen werden.

Das Studienkollektiv wurde hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, Histologie, Lokalisation der Metastasen, TNM-Stadium, Grading, Behandlungsart und Todesdatum ausgewertet.

## 4.2 Statistik

Das Überleben der Patienten wurde in Abhängigkeit von den Einflussgrößen (Alter, Geschlecht, Histologie, TNM-Stadium, Grading) untersucht. Verwendet wurde hierfür das Verfahren nach Kaplan-Meier (Kaplan 1985).

Um die Überlebenszeiten miteinander zu vergleichen, wurde der Log-rank-Test angewendet. Aus den gewonnenen Zahlen an Ereignissen wurde die Prüfgröße berechnet. Hieraus wurde die Chi-Verteilung und ein p-Wert berechnet.

Die Daten erbrachten keine statistische Signifikanz.

Unser untersuchtes Kollektiv ist recht klein. Zwar wurden 364 Patienten initial aufgenommen, aber auf Grund fehlender Daten wurden vorneweg bereits 47 Patienten ausgeschlossen. Es wurde versucht Gruppen hinsichtlich gleicher Merkmale zu bilden (beispielsweise adjuvante Chemotherapie bei Frauen). Die Fallzahlen dieser Subgruppen fallen entsprechend noch niedriger aus.

P-Werte hängen nicht nur auf die Effektstärke, sondern auch von der Fallzahl und der Variabilität der Daten ab. Deshalb ist die Entscheidung auf Basis des p-Wertes in signifikant oder nicht signifikant zu urteilen oft kurz gegriffen (du Prel, Hommel et al. 2009). Ein p-Wert von  $> 0,05$  besagt lediglich, dass die Evidenz nicht ausreicht, die Nullhypothese zu verwerfen. Das bedeutet aber nicht, dass beide Alternativen deswegen äquivalent sind (du Prel, Hommel et al. 2009).

Dasselbe gilt für das Konfidenzintervall. Ein breites Konfidenzintervall kann von einer kleinen Fallzahl und/oder einer großen Streuung herrühren (Bender, Lange et al. 2007; du Prel, Hommel et al. 2009).

## 4.3 Kurative Resektion

In unserem Kollektiv wurden 79 Patienten kurativ reseziert.

Das mediane Überleben der Patienten nach Resektion (R0 und R1) betrug 21,3 Monate, das mittlere Überleben 32,9 Monate.

Nach Resektionsstatus differenziert betrug die mediane Überlebenszeit nach R0-Resektion 25,1 Monate, nach R1-Resektion 20,9 Monate, bei 11 Patienten war der Resektionsstatus unbekannt, bei diesen betrug das mediane Überleben

17,3 Monate, das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht (hazard ratio [HR] 1,46; 95% CI, 0.81 bis 2.10; log-rank  $p=0,217$ ).

Diese Daten entsprechen der Literatur. Hier werden die medianen Überlebenszeiten nach R0-Resektion zwischen 17 und 28 Monaten angegeben; bei einer R1-/R2-Resektion beträgt das mediane Überleben zwischen 8 und 22 Monate (Yeo, Cameron et al. 1995; Millikan, Deziel et al. 1999; Sohn, Yeo et al. 2000; Neoptolemos, Stocken et al. 2001; Raut, Tseng et al. 2007; Beger, Rau et al. 2008).

In einigen der vorliegenden histologischen Befunde fand sich keine Angabe zum Abstand des Tumors vom Resektionsrand. R-Klassifikation werden unterschiedlich definiert. Eine R0-Resektion wird je nach Arbeit/pathologischem Institut bei Abständen von 1 mm, 5 mm oder gar 10 mm beschrieben (Chang, Johns et al. 2009; Tannapfel 2012). Einige unserer Patienten sind außerhalb unseres Zentrum operiert worden, bei diesen war teilweise die Original-Histologie nicht in unserer Datenbank oder der Papierakte hinterlegt.

Auffallend war, dass nach Resektion die Frauen (N=16) im Median 7,5 Monate länger lebten als die Männer (N=24) (26,3 versus 18,8 Monate, n.s. hazard ratio [HR] 0,93; 95% CI, 0.39 bis 1,46; log-rank  $p=0,782$ ). Dieser Überlebensvorteil für die Frauen verstärkte sich nach adjuvanter Chemotherapie (32,1 versus 20,9 Monate, hazard ratio [HR] 0,78; 95% CI, 0.04 bis 1,51, log-rank  $p=0,496$ ).

Wenn keine adjuvante/additive Chemotherapie appliziert wurde lebten Männer 13 Monate im Median länger als Frauen (30,6 versus 17,6 Monate, hazard ratio [HR] 1,26; 95% CI, 0.07 bis 2.44; log-rank  $p=0,700$ ).

Wir führten eine Analyse hinsichtlich der Histologie, des Gradings, des T- und N-Stadiums durch, um zu sehen, ob diese in den Gruppen Männer versus Frauen gleich verteilt sind. Alle Parameter fielen für die Kollektive der resezierten männlichen und weiblichen Patienten ähnlich aus.

Männer, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, hatten im Vergleich zur Gruppe der ebenso adjuvant behandelten Frauen mehr G3-Tumore (58 % versus 50 %), mehr Pankreaskarzinome im Stadium T3 (88 % versus 75 %). Die Fallzahl der adjuvant behandelten Männer war höher als die der Frauen. Auf

Grund der insgesamt niedrigen Fallzahl adjuvant behandelter Patienten ist nicht klar, ob diese prognostisch ungünstigeren Parametern bei den Männern eine relevante Beeinflussung der Überlebenszeiten bewirken. Unsere Daten weisen aber auf einen geschlechtsspezifischen Überlebensvorteil zugunsten der Frauen im Kollektiv der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie hin (Rohm, Kayikci et al. 2012).

Es ist bekannt, dass die Prognose onkologischer Erkrankungen geschlechtsspezifisch beeinflusst wird durch Unterschiede in der Epigenetik (Histon-Modifikationen/DNA-Methylierung), bei den Sexualhormonen, in den DNA-Reparaturmechanismen und in der Gen-Expression. Insbesondere beim nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und bei Lymphomen unter Rituximab-Therapie wurde ein besseres Therapieansprechen bei Frauen beschrieben (Cerfolio, Bryant et al. 2006; Lasithiotakis, Leiter et al. 2008; Mok, Wu et al. 2009; Schulze and Petersen 2011; Pfreundschuh, Muller et al. 2014). Speziell zum Pankreaskarzinom finden sich aber diesbezüglich noch keine aussagekräftigen Ergebnisse (Schulze and Petersen 2011).

Die adjuvante Chemotherapie ist seit den veröffentlichten Daten der CONKO-1 Studie 2007 Standard (Oettle, Post et al. 2007). Im Marienhospital Stuttgart wurden die ersten Patienten Juni 2003 adjuvant therapiert.

#### **4.4 Metastasiertes Stadium**

132 Patienten (41,6 %) waren primär metastasiert (M1-Stadium). 57 (43,2 %) Männer und 75 (56,8 %) Frauen. Das mittlere Alter lag im Durchschnitt bei 69,8 Jahren (33-93 Jahre).

Das mediane Überleben aller metastasierten Patienten betrug 5,2 Monate, getrennt nach Geschlechtern: Männer (N=57) 5,9 Monate, Frauen (N=75) 4,4 Monate. Anzumerken ist, dass aus dieser Gruppe nur 9 (15,8 %) Männer, aber 18 (24 %) Frauen im Verlauf keine palliative Chemotherapie erhielten.

Der geschlechtsspezifische Vergleich der 105 primär metastasierten Patienten, welche eine Chemotherapie erhielten ergab ebenso wie in der adjuvanten Situation einen Überlebensvorteil für die Frauen. Diese Gruppe der Frauen zeigte

ein medianes Überleben von 7,4 versus 6,6 Monaten bei den Männern (n.s. hazard ratio [HR] 0,78; 95% CI, 0,36 bis 1,19, log-rank  $p=0,229$ ).

Somit zeigt unsere Arbeit den Trend zu einem medianen Überlebensvorteil für die Frauen sowohl in der kurativen als auch in der palliativen Situation, sobald die Patientinnen eine Chemotherapie erhielten.

Dieser von uns beobachtete Trend zeigt die Notwendigkeit weiterer Forschung zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Tumorbilogie und Pharmakodynamik, wie es aus anderen Tumorentitäten bereits bekannt ist (siehe 4.3.)

Auffallend ist, dass in unserem Kollektiv die Subgruppe der Patienten mit G1-Tumoren (N=6) kürzer lebt als die Subgruppe der Patienten mit G2- oder G3-Tumoren (4,4 Monate versus G2 9,7 Monate versus G3 5,3 Monate und G4 6,6 Monate). Nur die Patienten, bei welchen der G-Status unbekannt war, lebten mit 4,2 Monaten im Median noch kürzer.

#### **4.5 Diskussion im Hinblick auf die Fragestellung**

*Inwieweit beeinflusst die Tumorphistologie das Therapieansprechen und Gesamtüberleben?*

Diese Frage konnte aufgrund der kleinen Fallzahl der Patienten mit Nicht-Adeno-Karzinomen nicht beantwortet werden, eine Kaplan-Meyer-Analyse war nicht möglich.

Bei den kurativ resezierten Patienten fanden sich in 71 (89,9 %) Fällen ein duktales Adenokarzinom, in 4 (5,1 %) ein muzinöses, in 2 (2,5 %) ein azinär duktales und in einem (1,3 %) ein papilläres Karzinom.

Im Kollektiv der metastasierten Patienten hatten in 106 (80,3 %) der Fälle Patienten ein Adenokarzinom, in 10 (7,6 %) ein muzinöses und in 6 (4,5 %) Fällen ein adenosquamöses Karzinom. Bei 15 (11,4 %) lag keine Histologie vor.

Diese Ergebnisse entsprechen den WHO-Daten (Fuchs 2013). Hier werden die Adeno-Karzinome mit 75 %, die muzinösen mit 3 % die azinär duktales mit <1,5 % und die papillären mit <1 % angegeben.

*Wie beeinflusst die Tumordifferenzierung den klinischen Verlauf?*



In der Gruppe der kurativ resezierten Patienten hatten 6 (7,6 %) Patienten eine G1-, 32 (40,5 %) Patienten einen G2- und 39 (49,4 %) Patienten einen G3-Tumor. Bei 2 (2,5 %) Patienten war der Differenzierungsgrad des Tumors nicht bekannt.

Je undifferenzierter der Tumor war, desto kürzer war das Überleben (G1 75,0 Monate, G2 25,1 Monate, G3 19,9 Monate,  $p=0,068$ ).

Bei der Hälfte der Patienten ( $N=62$ ) im metastasierten Stadium war der Tumordifferenzierungsgrad unbekannt, der Rest verteilte sich wie folgt: G1 6 (4,5 %) Patienten, G2 22 (16,7 %) und G3 42 (31,8 %) Patienten.

Patienten mit einer G1 Differenzierung lebten im Median 4,4 Monate, mit G2 9,7 Monate und mit G3 Tumoren 5,3 Monate. Die Patienten, bei welchem der G-Status unbekannt war, lebten im Median 4,2 Monat ( $p=0,262$ ).

Auffallend ist, dass in unserem Kollektiv die Subgruppe der Patienten mit G1-Tumoren kürzer lebt als die Subgruppe der Patienten mit G2- oder G3-Tumoren.

Ansonsten decken sich unsere Daten zur Korrelation des Tumorgradings mit der medianen Überlebenszeit mit der Datenlage aus der Literatur (Tsuchiya, Oribe et al. 1985; Cameron, Crist et al. 1991; Geer and Brennan 1993; Beger, Rau et al. 2008).

#### *Wie beeinflusst das T-Stadium das Gesamt- Überleben?*

Insgesamt hatten 3 (3,8 %) Patienten der kurativ resezierten Patienten ein T1, 8 (10,1 %) Patienten ein T2, 63 (79,4 %) Patienten ein T3 und 4 (5,1 %) Patienten ein T4 Stadium. Bei 1 (1,3 %) Patienten war die Ausdehnung des Tumors nicht bekannt.

Umso ausgedehnter der Tumor war, desto kürzer war die Überlebenszeit (T1 32,2 Monate, T2 26,3 Monate, T3 18,8 Monate T4 13,0 Monate,  $p=0,311$ ).

Dies deckt sich mit der Datenlage aus der Literatur (Tsuchiya, Oribe et al. 1985; Cameron, Crist et al. 1991; Geer and Brennan 1993; Beger, Rau et al. 2008).

Bei der Mehrheit der metastasierten Patienten war die Tumorausdehnung nicht bekannt (87 Patienten, 65,9 %). Bei den restlichen metastasierten Patienten verteilte sie sich wie folgt: T1 2 (1,5 %) Patienten, T2 7 (5,3 %) Patienten, T3 9 (6,8 %) Patienten und T4 27 (20,4 %) Patienten.

Im Median lebten primär metastasierte Patienten mit T1-Tumoren 3 Monate, mit T2-Tumoren 8,7 Monate, mit T3-Tumoren 3,3 Monate und mit T4-Tumoren 7,7 Monate. Die große Gruppe mit unbekannter Primärtumorausdehnungen lebte 5,2 Monate ( $p=0,403$ ).

Aufgrund der kleinen Fallzahl der metastasierten Patienten mit gesichertem T-Stadium und der großen Gruppe ungesicherter T-Stadien innerhalb dieses Kollektives ist eine Interpretation der statistischen Ergebnisse nicht aussagekräftig.

In der Gruppe der metastasierten Patienten mit T1-Tumoren befinden sich nur zwei Patienten. Bei einem Patienten aus dieser Gruppe wurde auf Grund des schlechten Allgemeinzustandes auf eine Histologie-Gewinnung verzichtet.

In der Gruppe der Patienten mit T2-Stadium lebten zwei Patienten über 15 Monate (15,2 bzw. 15,7 Monate) dies erklärt das gute Gesamtüberleben der Gruppe.

In der Gruppe der T4-Tumoren schließlich hatten wir 5 Patienten mit außergewöhnlich langen Lebenszeiten (12-28 Monate) hierdurch lässt sich das mediane Überleben von 7,7 Monaten erklären.

*Wie beeinflusst der Lymphknotenstatus das Langzeit-Überleben nach adjuvanter Chemotherapie?*

Die in kurativer Absicht resezierten Patienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten, hatten bei fehlendem nodalem Befall eine signifikant bessere Überlebenszeit von 30,6 Monaten gegenüber Patienten mit nodalem Befall (17,6 Monate,  $p=0,019$ ).

Dies deckt sich mit der Datenlage aus der Literatur (Tsuchiya, Oribe et al. 1985; Cameron, Crist et al. 1991; Geer and Brennan 1993; Beger, Rau et al. 2008)

*Wie lässt sich das Gesamtüberleben durch eine palliative Chemotherapie im metastasierten Tumorstadium beeinflussen?*

Das mediane Überleben aller metastasierten Patienten betrug 5,2 Monate.

Aus unserem primär metastasierten Kollektiv erhielten 105 Patienten (79,5 %) eine palliative Chemotherapie. Das mediane Überleben betrug bei diesen Patienten 6,9 Monate.

Bei 66 primär metastasierten Patienten konnten wir die Anzahl der Chemotherapie-Linien verfolgen. Diese erhielten bis zu 6 Linien Chemotherapie.

In der Korrelationsberechnung nach Pearson fand sich ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen der medianen Überlebenszeit der primär metastasierten Patienten und der Anzahl der Chemotherapie-Linien (Korrelationskoeffizient: 0,626,  $p < 0,005$ ).

In der Zweitlinientherapie ist die Kombination aus 5-FU/Folinsäure und Oxaliplatin Standard (Pelzer, Schwaner et al. 2011; Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF 2013). Es gibt Daten, dass Patienten auch von Chemotherapeutika sowohl in Kombination mit Gemcitabin (mit Oxaliplatin, Cisplatin oder Capecitabine) als auch ohne Gemcitabin (wie z.B. Doxetaxel/Irinotecan oder Doxetaxel/Capecitabine) profitieren (Heinemann, Quetzsch et al. 2006; Heinemann, Boeck et al. 2008; Vincent, Herman et al. 2011; Burtness, Powell et al. 2014; Soares, Bayraktar et al. 2014).

27 Patienten erhielten keine palliative Chemotherapie. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug 1,3 Monate.

In der Literatur finden sich Angaben zur Überlebenszeit mit palliativer Chemotherapie von im Durchschnitt 6 Monaten (Oettle 2010). Ohne palliative Chemotherapie liegt die mediane Überlebenszeit im metastasierten Stadium unter einem Monat (Berger 2006).

In den Jahren 2003 bis 2010 gab es keine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens der Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom am Marienhospital Stuttgart.

Nach Angaben aus der Literatur ist dieses Ergebnis nicht unerwartet. Trotz verbesserter diagnostischer Optionen und vermehrtem Einsatz einer (palliativen) Chemotherapie oder multimodaler Therapieansätze konnte keine signifikante

Verbesserung der Überlebenszeit in den vergangenen 2 Dekaden erreicht werden (Krebsregisterdaten 2010).

Gemcitabin ist seit Mitte der 90er Jahre die Standardtherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms darunter beträgt die mittlere Überlebenszeit etwa 6 Monate (Burris, Moore et al. 1997). Die neuen Kombinationstherapien (FOLFIRINOX oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel) führen zu höheren medianen Überlebenszeiten (10,5 bzw. 8,5 Monate), sind aber erst in den letzten zwei Jahren in den Kliniken zum Tragen gekommen. Diese Therapie ist auch bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand anwendbar.

*Welche Organmanifestationen liegen im metastasierten Stadium vor?*

Die Metastasen fanden sich vor allem in der Leber (49,3 %), im Peritoneum (26,3 %) und in der Lunge (17,7 %). Auch diese Angaben entsprechend den Daten aus der Literatur (Vincent, Herman et al. 2011).

*Wie verhält sich das 1- bzw. 5-Jahres-Überleben im Marienhospital Stuttgart im Vergleich zu Ereignissen anderer Kliniken?*

In der Gruppe der R0 resezierten Patienten betrug das 1-Jahresüberleben 69,7 %, das 5-Jahres-Überleben 9,1 %. Diese Ergebnisse sind etwas schlechter als die publizierten Studiendaten. Hier werden die Überlebenszeiten mit 80 % (1 Jahr) und unter 20 % (5 Jahre) angegeben (Tsuchiya, Oribe et al. 1985; Klempnauer, Ridder et al. 1995; Neoptolemos, Stocken et al. 2004; Oettle, Post et al. 2007). Zu beachten ist, dass Studiendaten meistens günstiger sind als die "real life" Daten aus der Regelversorgung.

Im Benchmarkingprojekt mit anderen Kliniken des OSP Stuttgart finden sich keine signifikanten Unterschiede.

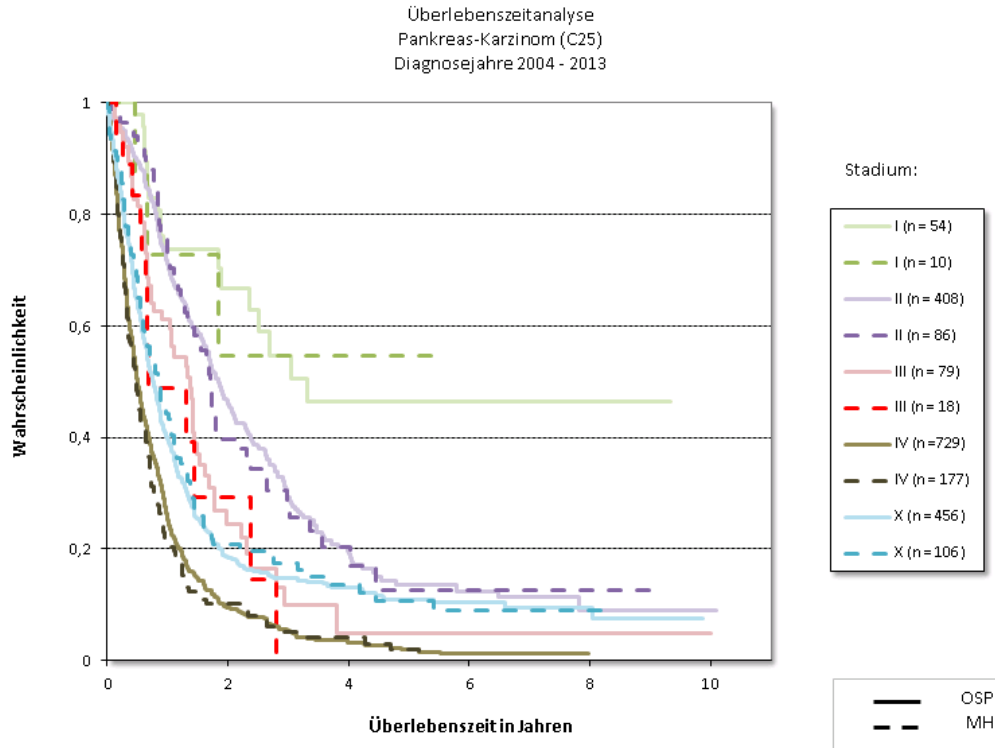


Diagramm 31: Benchmarkingprojekt des OSP Stuttgart

## 5 Zusammenfassung

In Deutschland erkranken jährlich über 16.000 Menschen an einem Pankreaskarzinom (Krebsregisterdaten 2010). Trotz verbesserter diagnostischer Optionen und vermehrtem Einsatz einer (meist bei Diagnose schon palliativen) Chemotherapie oder multimodaler Therapieansätze konnte keine signifikante Verbesserung erreicht werden.

Ziel dieser retrospektiven Studie war, die Daten eines lokalen Krankenhauses mit wissenschaftlichen Datenlage zu vergleichen.

Sowohl für das lokal begrenzte als auch das metastasierte Pankreaskarzinom zeigte sich, dass je ausgedehnter der Tumorbefall bei Diagnosestellung war (Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Grading), desto kürzer war die medianen Lebenszeiten. Dies deckt sich mit der Datenlage aus der Literatur (Tsuchiya, Oribe et al. 1985; Cameron, Crist et al. 1991; Geer and Brennan 1993; Beger, Rau et al. 2008).

Das mediane Überleben der Patienten nach kurativer Resektion (R0 und R1) mit und ohne nachfolgender adjuvanter Therapie betrug 21,3 Monate (79 Patienten).

Nach Resektionsstatus differenziert betrug die mediane Überlebenszeit nach R0-Resektion 25,1 Monate, nach R1-Resektion 20,9 Monate. Bei 11 Patienten war der Resektionsstatus unbekannt, bei diesen betrug das mediane Überleben 17,3 Monate (hazard ratio [HR] 1,46; 95% CI, 0.81 bis 2.10; log-rank  $p=0,217$ ). Somit entsprechen unsere Daten der Literatur (Yeo, Cameron et al. 1995; Millikan, Deziel et al. 1999; Sohn, Yeo et al. 2000; Neoptolemos, Stocken et al. 2001; Raut, Tseng et al. 2007; Beger, Rau et al. 2008).

Aus unserem metastasierten Kollektiv sind 105 Patienten therapiert worden. Das mediane Überleben betrug 6,9 Monate. 27 Patienten erhielten best supportive care. Das mediane Überleben betrug 1,3 Monat. Auch diese Ergebnisse entsprechen denjenigen aus der Literatur (Berger 2006; Oettle 2010).

Bei 78 primär metastasierten Patienten konnten wir die Anzahl der Chemotherapie-Linien verfolgen. Diese erhielten bis zu 6 Linien Chemotherapie. Das me-

diane Gesamtüberleben in dieser Untergruppe betrug insgesamt 6,7 Monate. In der Korrelationsberechnung nach Pearson, fand sich ein deutlicher linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Chemotherapie-Linien und dem Gesamtüberleben (Korrelationskoeffizient: 0,626,  $p < 0,005$ ).

Unsere Ergebnisse sprechen, wie die Literatur, für eine Mehrlinientherapie bei einem ausgesuchtem Patientenkollektiv (Pelzer, Schwaner et al. 2011; Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF 2013) (Heinemann, Quietzsch et al. 2006; Heinemann, Boeck et al. 2008; Vincent, Herman et al. 2011; Burtneß, Powell et al. 2014; Soares, Bayraktar et al. 2014).

Von den Jahren 2003 bis 2010 gab es, trotz verbesserter diagnostischer Optionen und vermehrtem Einsatz einer (palliativen) Chemotherapie oder multimodaler Therapieansätze, keine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens der Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom an unserer Klinik auch dieses entspricht leider der Datenlage (Krebsregisterdaten 2010).

Gemcitabin ist seit Mitte der 90er Jahre die Standardtherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms, darunter beträgt die mittlere Überlebenszeit etwa 6 Monate (Burris, Moore et al. 1997). Die neuen Kombinationstherapien (FOLFIRINOX oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel) haben höhere mediane Überlebenszeiten (10,5 bzw. 8,5 Monate), sind aber erst seit 2010/2011 in den Kliniken zu tragen gekommen. Es bleibt abzuwarten, ob sich dieses in den Überlebenszeiten niederschlägt.

Auffallend in unseren Analysen sowohl für das lokal-begrenzte (kurative), als auch für das metastasierte Pankreaskarzinom ist, dass Frauen im Trend deutlich länger leben, sofern sie Chemotherapie erhielten (adjuvant: 32,1 versus 20,9 Monate, hazard ratio [HR] 0,78; 95% CI, 0,04 bis 1,51, log-rank  $p = 0,496$ ; palliativ: 7,4 versus 6,6 Monate, hazard ratio [HR] 0,78; 95% CI, 0,36 bis 1,19, log-rank  $p = 0,229$ ).

Alle Parameter hinsichtlich der Histologie, des Gradings, des T- und N-Stadiums fielen für das Kollektiv (Männer versus Frauen) in etwa gleich aus.

Bisher wurden insbesondere beim nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und Lymphomen ein besseres Therapieansprechen bei Frauen beschrieben (Cerfolio, Bryant et al. 2006; Lasithiotakis, Leiter et al. 2008; Mok, Wu et al. 2009; Schulze and Petersen 2011; Pfreundschuh, Muller et al. 2014). Beim Pankreaskarzinom fanden sich bis dato keine aussagekräftigen Ergebnisse zu Geschlechtsunterschieden (Schulze and Petersen 2011).

Nach unseren Ergebnissen könnte das weibliche Geschlecht, vor allem unter chemotherapeutischer Behandlung, ein prognostischer oder prädiktive Parameter beim Pankreaskarzinom sein (Rohm, Kayikci et al. 2012).



## 6 Literaturverzeichnis:

- Aarnio, M., R. Sankila, et al. (1999). "Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes." Int J Cancer **81**(2): 214-218.
- Adamek, H. E., J. Albert, et al. (2000). "Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study." Lancet **356**(9225): 190-193.
- AJCC. (2009). "Pancreas Cancer Staging." 2009.
- Andriulli, A., V. Festa, et al. (2012). "Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies." Ann Surg Oncol **19**(5): 1644-1662.
- Arbeitsgruppe Pankreaskarzinome, O. S. (2012). Leitlinie des OSP Stuttgart zur Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinom [http://www.osp-stuttgart.de/leitlinien/Leitlinien/Leitlinie\\_Pankreas\\_Ca.pdf](http://www.osp-stuttgart.de/leitlinien/Leitlinien/Leitlinie_Pankreas_Ca.pdf), Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart: 27.
- Assifi, M. M., X. Lu, et al. (2011). "Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials." Surgery **150**(3): 466-473.
- Bansal, P. and A. Sonnenberg (1995). "Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer." Gastroenterology **109**(1): 247-251.
- Beger, H. G., B. Rau, et al. (2008). "Pancreatic cancer--low survival rates." Dtsch Arztebl Int **105**(14): 255-262.
- Bender, R., S. Lange, et al. (2007). "Was ist ein Konfidenzintervall?" Dtsch Med Wochenschr **132 Suppl 1**: e26-29.
- Berger, P. E., R.; Mertelsmann, R. (2006). Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie. Landsberg, ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüthing, Jehle Rehm GmbH.
- Berrington de Gonzalez, A., S. Sweetland, et al. (2003). "A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer." Br J Cancer **89**(3): 519-523.
- Blackford, A., G. Parmigiani, et al. (2009). "Genetic mutations associated with cigarette smoking in pancreatic cancer." Cancer Res **69**(8): 3681-3688.
- Boggi, U., M. Del Chiaro, et al. (2009). "Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer." Surgery **146**(5): 869-881.
- Brune, K. A., B. Lau, et al. (2010). "Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds." J Natl Cancer Inst **102**(2): 119-126.
- Burris, H. A., 3rd, M. J. Moore, et al. (1997). "Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial." J Clin Oncol **15**(6): 2403-2413.
- Burtness, B., M. Powell, et al. (2014). "Randomized Phase II Trial of Irinotecan/Docetaxel or Irinotecan/Docetaxel Plus Cetuximab for Metastatic Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study." Am J Clin Oncol.
- Cameron, J. L., D. W. Crist, et al. (1991). "Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer." Am J Surg **161**(1): 120-124; discussion 124-125.

- Campbell, F., R. A. Smith, et al. (2009). "Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin." Histopathology **55**(3): 277-283.
- Cerfolio, R. J., A. S. Bryant, et al. (2006). "Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men." Chest **130**(6): 1796-1802.
- Chang, D. K., A. L. Johns, et al. (2009). "Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer." J Clin Oncol **27**(17): 2855-2862.
- Chari, S. T., C. L. Leibson, et al. (2005). "Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study." Gastroenterology **129**(2): 504-511.
- Chari, S. T., C. L. Leibson, et al. (2008). "Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer." Gastroenterology **134**(1): 95-101.
- Conroy, T., F. Desseigne, et al. (2011). "FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer." N Engl J Med **364**(19): 1817-1825.
- Cordera, F., C. A. Arciero, et al. (2007). "Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma." Ann Surg Oncol **14**(8): 2330-2336.
- Coughlin, S. S., E. E. Calle, et al. (2000). "Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults." Cancer Causes Control **11**(10): 915-923.
- Coughlin, S. S., E. E. Calle, et al. (2004). "Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults." Am J Epidemiol **159**(12): 1160-1167.
- David, O., L. Green, et al. (1998). "Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation." Diagn Cytopathol **19**(6): 423-427.
- Diener, M. K., C. Fitzmaurice, et al. (2011). "Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma." Cochrane Database Syst Rev(5): CD006053.
- Doi, R., M. Imamura, et al. (2008). "Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial." Surg Today **38**(11): 1021-1028.
- du Prel, J. B., G. Hommel, et al. (2009). "Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications." Dtsch Arztebl Int **106**(19): 335-339.
- du Prel, J. B., B. Rohrig, et al. (2010). "Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications." Dtsch Arztebl Int **107**(19): 343-348.
- Fietkau, R., V. Heinemann, et al. (2010). "[New data on pancreatic cancer]." Onkologie **33 Suppl 4**: 31-35.
- Forsmark, C. E., L. Lambiase, et al. (1994). "Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9." Pancreas **9**(6): 731-734.
- Friedenson, B. (2005). "BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers

- other than breast or ovarian." MedGenMed **7**(2): 60.
- Fuchs, R., Guggenberger, D., Neumann, U., Trautwein, C., et al. (2013). GI Tumore, Nora-Verlag.
- Geer, R. J. and M. F. Brennan (1993). "Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma." Am J Surg **165**(1): 68-72; discussion 72-63.
- Giardiello, F. M., J. D. Brensinger, et al. (2000). "Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome." Gastroenterology **119**(6): 1447-1453.
- Giardiello, F. M., G. J. Offerhaus, et al. (1993). "Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis." Gut **34**(10): 1394-1396.
- Gillen, S., T. Schuster, et al. (2010). "Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages." PLoS Med **7**(4): e1000267.
- Gleisner, A. L., L. Assumpcao, et al. (2007). "Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?" Cancer **110**(11): 2484-2492.
- Glimelius, B., K. Hoffman, et al. (1996). "Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer." Ann Oncol **7**(6): 593-600.
- Hartwig, W., T. Hackert, et al. (2009). "Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome." Ann Surg **250**(1): 81-87.
- Heinemann, V., S. Boeck, et al. (2008). "Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer." BMC Cancer **8**: 82.
- Heinemann, V., D. Quietzsch, et al. (2006). "Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer." J Clin Oncol **24**(24): 3946-3952.
- Hishinuma, S., Y. Ogata, et al. (2006). "Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings." J Gastrointest Surg **10**(4): 511-518.
- Howes, N., M. M. Lerch, et al. (2004). "Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe." Clin Gastroenterol Hepatol **2**(3): 252-261.
- Huxley, R., A. Ansary-Moghaddam, et al. (2005). "Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies." Br J Cancer **92**(11): 2076-2083.
- Jamieson, N. B., A. K. Foulis, et al. (2010). "Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma." Ann Surg **251**(6): 1003-1010.
- Kalser, M. H. and S. S. Ellenberg (1985). "Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection." Arch Surg **120**(8): 899-903.
- Kaplan, E. M., P (1985). "Nonparametric estimation from incomplete observations." JASA **53**: 457-481.
- Kelsen, D. P., R. Portenoy, et al. (1997). "Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma." Surgery **122**(1): 53-59.

- Klapman, J. B., K. J. Chang, et al. (2005). "Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer." Am J Gastroenterol **100**(12): 2658-2661.
- Klein, A. P., K. A. Brune, et al. (2004). "Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds." Cancer Res **64**(7): 2634-2638.
- Klempnauer, J., G. J. Ridder, et al. (1995). "Surgery for exocrine pancreatic cancer--who are the 5- and 10-year survivors?" Oncology **52**(5): 353-359.
- Krebsregisterdaten, Z. f. (2010). Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom) ICD-10 C25. [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de), Robert Koch Institut.
- Krebsregisterdaten, Z. f. (2012). "Inzidenz/Mortalität-Pankreaskrebs."
- Larsson, S. C., J. Permert, et al. (2005). "Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts." Br J Cancer **93**(11): 1310-1315.
- Lasithiotakis, K., U. Leiter, et al. (2008). "Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma." Cancer **112**(8): 1795-1804.
- Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft, D. K. and AWMF (2013). Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
- Lilley, M. and D. Gilchrist (2004). "The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience." Can J Gastroenterol **18**(1): 17-21.
- Lowenfels, A. B., P. Maisonneuve, et al. (1993). "Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group." N Engl J Med **328**(20): 1433-1437.
- Lowenfels, A. B., P. Maisonneuve, et al. (1997). "Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group." J Natl Cancer Inst **89**(6): 442-446.
- Lynch, H. T., R. E. Brand, et al. (2002). "Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome." Cancer **94**(1): 84-96.
- Maitzel, S. K., S. Maloney, et al. (2008). "Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma." Ann Surg Oncol **15**(12): 3512-3520.
- Martignoni, M. E., M. Wagner, et al. (2001). "Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy." Am J Surg **181**(1): 52-59; discussion 87.
- Massucco, P., D. Ribero, et al. (2009). "Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers." Ann Surg Oncol **16**(12): 3323-3332.
- Michalski, C. W., M. Erkan, et al. (2008). "Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review." Dig Surg **25**(6): 473-480.
- Millikan, K. W., D. J. Deziel, et al. (1999). "Prognostic factors associated with

- resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas." Am Surg **65**(7): 618-623; discussion 623-614.
- Mok, T. S., Y. L. Wu, et al. (2009). "Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma." N Engl J Med **361**(10): 947-957.
- Moore, M. J., D. Goldstein, et al. (2007). "Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group." J Clin Oncol **25**(15): 1960-1966.
- Nakao, A., S. Takeda, et al. (2006). "Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer." World J Surg **30**(6): 976-982; discussion 983-974.
- Nazli, O., A. D. Bozdog, et al. (2000). "The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma." Hepatogastroenterology **47**(36): 1750-1752.
- Neoptolemos, J. P., D. D. Stocken, et al. (2010). "Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial." JAMA **304**(10): 1073-1081.
- Neoptolemos, J. P., D. D. Stocken, et al. (2001). "Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial." Ann Surg **234**(6): 758-768.
- Neoptolemos, J. P., D. D. Stocken, et al. (2004). "A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer." N Engl J Med **350**(12): 1200-1210.
- Nikfarjam, M., M. Sehmbej, et al. (2009). "Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality." J Gastrointest Surg **13**(5): 915-921.
- Oettle, H., P. Neuhaus, et al. (2013). "Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial." JAMA **310**(14): 1473-1481.
- Oettle, H., S. Post, et al. (2007). "Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial." JAMA **297**(3): 267-277.
- Oettle, H. H., V.; Herrmann, R.; Wörmann, B. (2010). Leitlinien Pankreaskarzinom. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/pankreaskarzinom>, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
- Ojajarvi, I. A., T. J. Partanen, et al. (2000). "Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis." Occup Environ Med **57**(5): 316-324.
- Pannala, R., J. B. Leirness, et al. (2008). "Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus." Gastroenterology **134**(4): 981-987.
- Pelzer, U., I. Schwaner, et al. (2011). "Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group." Eur J Cancer **47**(11): 1676-1681.
- Pfreundschuh, M., C. Muller, et al. (2014). "Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL." Blood **123**(5): 640-646.

- Raimondi, S., P. Maisonneuve, et al. (2009). "Epidemiology of pancreatic cancer: an overview." Nat Rev Gastroenterol Hepatol **6**(12): 699-708.
- Rapp, K., J. Schroeder, et al. (2005). "Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria." Br J Cancer **93**(9): 1062-1067.
- Raut, C. P., J. F. Tseng, et al. (2007). "Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma." Ann Surg **246**(1): 52-60.
- Regine, W. F., K. A. Winter, et al. (2008). "Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial." JAMA **299**(9): 1019-1026.
- Reisman, Y., C. H. Gips, et al. (1996). "Clinical presentation of (subclinical) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group." Hepatogastroenterology **43**(11): 1190-1195.
- Rohm, M., L. Kayikci, et al. (2012). "Pancreatic cancer - single center experience in 317 patients." ONKOLOGIE : INTERNATIONAL JOURNAL FOR CANCER RESEARCH AND TREATMENT **35**(1432-0240): 52-53.
- Rulyak, S. J., T. A. Brentnall, et al. (2003). "Characterization of the neoplastic phenotype in the familial atypical multiple-mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome." Cancer **98**(4): 798-804.
- Schulze, S. and I. Petersen (2011). "Gender and ploidy in cancer survival." Cell Oncol (Dordr) **34**(3): 199-208.
- Sho, M., T. Akahori, et al. (2015). "Optimal indication of neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer." Langenbecks Arch Surg **400**(4): 477-485.
- Soares, H. P., S. Bayraktar, et al. (2014). "A phase II study of capecitabine plus docetaxel in gemcitabine-pretreated metastatic pancreatic cancer patients: CapTere." Cancer Chemother Pharmacol **73**(4): 839-845.
- Sohn, T. A., C. J. Yeo, et al. (2000). "Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators." J Gastrointest Surg **4**(6): 567-579.
- Sultana, A., C. Tudur Smith, et al. (2007). "Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy." Br J Cancer **96**(8): 1183-1190.
- Takada, T., H. Yasuda, et al. (1997). "Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival?" Hepatogastroenterology **44**(14): 567-573.
- Tannapfel, A. (2012) "Duktales Adenokarzinom des Pankreas: Standardisierte Aufarbeitung des Resektats " Journal Onkologie-Zeitschrift online.
- Tersmette, A. C., G. M. Petersen, et al. (2001). "Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer." Clin Cancer Res **7**(3): 738-744.
- Tsuchiya, R., T. Oribe, et al. (1985). "Size of the tumor and other factors influencing prognosis of carcinoma of the head of the pancreas." Am J Gastroenterol **80**(6): 459-462.

- van Asperen, C. J., R. M. Brohet, et al. (2005). "Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary." J Med Genet **42**(9): 711-719.
- van der Gaag, N. A., E. A. Rauws, et al. (2010). "Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas." N Engl J Med **362**(2): 129-137.
- Varadhachary, G. R., E. P. Tamm, et al. (2006). "Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy." Ann Surg Oncol **13**(8): 1035-1046.
- Vincent, A., J. Herman, et al. (2011). "Pancreatic cancer." Lancet **378**(9791): 607-620.
- von Hoff, D. (2012). Randomized phase 3 study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). Phase 3 metastatic pancreatic cancer. ASCO GI, Abstract LBA148, San Francisco, CA.
- Von Hoff, D. D., T. Ervin, et al. (2013). "Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine." N Engl J Med **369**(18): 1691-1703.
- Wagner, M., C. Redaelli, et al. (2004). "Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma." Br J Surg **91**(5): 586-594.
- Wang, L., K. A. Brune, et al. (2009). "Elevated cancer mortality in the relatives of patients with pancreatic cancer." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **18**(11): 2829-2834.
- Watanabe, I., S. Sasaki, et al. (2004). "Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer." Pancreas **28**(2): 160-165.
- Wittekind, C., C. Compton, et al. (2009). "A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status." Cancer **115**(15): 3483-3488.
- Wittekind, C. M., H. (2010). TNM: Klassifikation maligner Tumoren, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
- Yeo, C. J., J. L. Cameron, et al. (1995). "Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients." Ann Surg **221**(6): 721-731; discussion 731-723.
- Zimmermann, C., G. Folprecht, et al. (2011). "Neoadjuvant therapy in patients with pancreatic cancer: a disappointing therapeutic approach?" Cancers (Basel) **3**(2): 2286-2301.
- Zwiener, I., M. Blettner, et al. (2011). "Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications." Dtsch Arztebl Int **108**(10): 163-169.

## **7 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen jenen und insbesondere Lale Kayikci und Jörg Heßling danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Promotionsarbeit beigetragen haben.



## 8 Lebenslauf

Name: Mona Fatema Rohm-Heßling, geb. Hossain  
geb. am: 16.07.72 in Faridpur/Bangladesch

### Schulausbildung

---

1985-1992 Dillmann Gymnasium Stuttgart

### Freiwilliges Soziales Jahr

---

09/92-08/1993 Nikolauspflege, Stuttgart  
Bildungsstätte für Blinde und Sehbehinderte

### Studium und Berufsausbildung

---

1993-1995 Medizin-Studium an der Albert-Einstein Universität Ulm

1995-2000 Medizin-Studium an der Freien Universität Berlin

### Famulaturen

---

03/1996 Baton Rouge Medical Center, USA-Innere Medizin

08-09/1997 Medical College Hospital Faridpur, Bangladesch - Innere  
Medizin

02/1998 Praxis Dres. Appy/Molt/Schreiber, Stuttgart - Neuro-  
logie/Psychiatrie

02-03/1999 Internationales Akupunktur Zentrum Peking, China, Aku-  
punktur/Moxibution/Tuina Massage

### **Praktisches Jahr**

---

10/99-02/2000	Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Neurologie
02-04/2000	St. Joseph Krankenhaus, Berlin, Chirurgie
04-06/2000	New Ham General Hospital London, Großbritannien; Chirurgie
06-09/2000	Krankenhaus Neukölln, Berlin; Innere Medizin

### **Beruflicher Werdegang**

---

02/2001- 03/2009	Klinikum Stuttgart Katharinenhospital, Zentrum für Innere Medizin, Assistenzärztin
02/2007- 03/2009	Klinikum Stuttgart Katharinenhospital, Schwerpunktausbildung Hämatologie und internistische Onkologie
08/2007	Fachärztin für Innere Medizin
05/2008	Zusatzbezeichnung Palliativmedizin
04/2009- 07/2009	Klinik Öschelbronn, Innere Medizin, Fachärztin
07/2009- 11/2009	Praktikum an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Studienzentrale CML
11/2009- 09/2013	Marienhospital Stuttgart, Inneren Medizin III, Schwerpunkt Hämatologie/ Onkologie und Palliativmedizin, Oberärztin
02/2010	Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und internistische Onkologie
10/2013	Poster auf dem Jahreskongress der DGHO "Pankreaskarzinom - Erfahrung an einem Zentrum mit 317 Patienten"

- 
- 09/2013-11/14 Elternzeit
- 11/14-02/15 Vivantes Klinikum Neukölln/Berlin, Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Oberärztin
- Seit 04/15 Onkologische Schwerpunktpraxis am Segelfliegerdamm, Berlin

## **9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der am Marienhospital Stuttgart unter Betreuung von Prof. Dr. C. Denzlinger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte Zusammenarbeit mit Prof. Dr. C. Denzlinger.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung des Onkologischen Schwerpunktes Stuttgarts, eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Berlin, den