

Aus der Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prognosefaktoren beim rezidivierenden Pankreaskarzinom -  
eine gepoolte Analyse aus den CONKO-Studien

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Weckwerth

aus Minden

Datum der Promotion: 18.12.2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
Zusammenfassung.....	VIII
Abstract.....	X
1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	1
1.3 Histopathologie.....	2
1.4 Pathophysiologie.....	3
1.5 Klassifikation und Stadien.....	3
1.6 Klinik.....	4
1.7 Diagnostik.....	5
1.7.1 Bildgebung.....	5
1.7.2 Serummarker.....	6
1.8 Therapie.....	6
1.8.1 Kurative Therapie.....	7
1.8.1.1 Operation.....	7
1.8.1.2 Adjuvante Chemotherapie.....	8
1.8.1.3 Adjuvante Chemoradiotherapie.....	9
1.8.1.4 Rezidiv.....	10
1.8.2 Palliative Therapie.....	10
2. Fragestellung.....	13
3. Material und Methoden.....	14
3.1 Patientenkollektiv.....	14
3.1.1 CONKO-001.....	14

3.1.2 CONKO-005 .....	14
3.1.3 CONKO-006 .....	15
3.2 Patientendaten .....	15
3.2.1 Rezidiv .....	16
3.2.2 Karnofsky-Index .....	16
3.3 Statistische Auswertung .....	17
3.3.1 Gruppeneinteilung der Patienten .....	17
3.3.2 Statistische Testverfahren .....	17
4. Ergebnisse .....	19
4.1 Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs .....	19
4.1.1 Beschreibung des Rezidivs .....	20
4.1.2 Tumorcharakteristika .....	21
4.1.2.1 Tumorcharakteristika in Abhängigkeit des Rezidivs .....	22
4.1.3 Operationsmethode und postoperative Parameter .....	27
4.1.3.1 Operationsmethode und postoperative Parameter in Abhängigkeit von der Lokalisation des Rezidivs .....	30
4.1.4 Adjuvante Chemotherapie .....	35
4.1.4.1 Adjuvante Chemotherapie in Abhängigkeit des Rezidivs .....	37
4.1.5 Palliative Therapie .....	41
4.1.5.1 Palliative Therapie in Abhängigkeit des Rezidivs .....	44
4.2 Überlebensanalyse .....	44
4.2.1 Allgemeine Charakteristika .....	45
4.2.2 Rezidivcharakteristika .....	45
4.2.2.1 Lebermetastasen .....	47
4.2.2.2 Lokalrezidiv .....	48
4.2.2.3 Peritonealmetastasen .....	49
4.2.2.4 Lungenmetastasen .....	50

4.2.3 Tumorcharakteristika .....	51
4.2.4 Operationsmethode und postoperative Parameter .....	53
4.2.3 Adjuvante Chemotherapie .....	56
4.2.4 Palliative Therapie .....	59
4.3 Multivariate Analyse .....	62
5. Diskussion .....	66
5.1 Einleitung .....	66
5.2 Unterschiede innerhalb der Studienkohorte .....	66
5.3 Unterschiede Studienkohorte zu bekannten Daten .....	67
5.4 Diskussion der Ergebnisse .....	68
5.5 Zusammenfassung und Ausblick .....	78
6. Literaturverzeichnis .....	80
7. Anhang .....	90
8. Eidesstattliche Versicherung .....	97
9. Curriculum Vitae .....	98
10. Danksagung .....	100

## **Abkürzungsverzeichnis**

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Cancer Associated Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CONKO	Charité Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
FF	5-Fluorouracil/Folinsäure
FOLFIRINOX	Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin
G	Grading
HR	Hazard Ratio
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
KI	Konfidenzintervall
OFF	Kombinationschemotherapie aus Oxaliplatin, 5-Fluorouracil/Folinsäure
OS	Overall Survival
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
R	Resektionsstatus
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation
5-FU	5-Fluorouracil

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms [78] .....	12
<b>Abbildung 2:</b> Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	15
<b>Abbildung 3:</b> Zeitstrahl mit erhobenen Patientendaten .....	16
<b>Abbildung 4:</b> Anzahl der betroffenen Organe zum Zeitpunkt des Rezidivs .....	20
<b>Abbildung 5:</b> Lokalisation des Rezidivs bei Befall eines Organs .....	21
<b>Abbildung 6:</b> Tumorgröße und Lymphknotenstatus der Gesamtkohorte.....	22
<b>Abbildung 7:</b> Lage Primärtumor in Abhängigkeit von Peritonealmetastasen (in %) .....	23
<b>Abbildung 8:</b> Lage Primärtumor in Abhängigkeit von Lungenmetastasen (in %) .....	23
<b>Abbildung 9:</b> Grading in Abhängigkeit von Lebermetastasen in Prozent .....	26
<b>Abbildung 10:</b> Grading in Abhängigkeit von Lokalrezidiv in Prozent .....	26
<b>Abbildung 11:</b> Grading in Abhängigkeit von Lungenmetastasen.....	27
<b>Abbildung 12:</b> CA 19-9 postoperativ und Karnofsky-Index für die Gesamtkohorte .....	29
<b>Abbildung 13:</b> Operationsmethode in Korrelation zu Lokalrezidiv (in%) .....	30
<b>Abbildung 14:</b> Operationsmethode in Korrelation zu Peritonealmetastasen (in %).....	31
<b>Abbildung 15:</b> Operationsmethode in Korrelation zu Lungenmetastasen (in %) .....	31
<b>Abbildung 16:</b> Resektionsstatus in Abhängigkeit des Lokalrezidivs (in %) .....	32
<b>Abbildung 17:</b> Gemcitabin-Einzelgaben und Vollständigkeit der adjuvanten Therapie	36
<b>Abbildung 18:</b> Studienarm in Abhängigkeit von Lebermetastasen (in %) .....	37
<b>Abbildung 19:</b> Studienarm in Abhängigkeit vom Lokalrezidiv (in %) .....	38
<b>Abbildung 20:</b> Anzahl palliativer Therapielinien der Gesamtkohorte.....	42
<b>Abbildung 21:</b> Beschreibung der Firstline-Therapie .....	42
<b>Abbildung 22:</b> Überleben ab Rezidiv nach Anzahl der Rezidivlokalisationen.....	46
<b>Abbildung 23:</b> Gesamtüberleben ab OP bei einem befallenen Organ .....	47
<b>Abbildung 24:</b> OS ab Rezidiv nach Lebermetastasen.....	48
<b>Abbildung 25:</b> Rezidiv-freies Überleben nach Lokalrezidiv .....	49
<b>Abbildung 26:</b> Gesamtüberleben ab Rezidivdiagnose nach Peritonealmetastasen .....	50
<b>Abbildung 27:</b> Gesamtüberleben ab Rezidiv nach Lungenmetastasen.....	51
<b>Abbildung 28:</b> Gesamtüberleben ab Operation nach Lymphknotenstatus .....	52
<b>Abbildung 29:</b> Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt nach Grading .....	53
<b>Abbildung 30:</b> Gesamtüberleben ab Operation nach CA 19-9 postoperativ .....	55
<b>Abbildung 31:</b> Gesamtüberleben ab Operation nach Karnofsky-Index .....	56
<b>Abbildung 32:</b> Gesamtüberleben ab Operation nach Studienarm.....	57

<b>Abbildung 33:</b> Gesamtüberleben ab Rezidiv nach Gemcitabin-Gaben .....	58
<b>Abbildung 34:</b> Gesamtüberleben ab Rezidiv nach vollständiger adjuvanter Therapie .	59
<b>Abbildung 35:</b> Gesamtüberleben ab Rezidiv nach Anzahl palliativer Therapielinien....	60
<b>Abbildung 36:</b> Gesamtüberleben ab Rezidiv nach Bestrahlung .....	61
<b>Abbildung 37:</b> Gesamtüberleben nach Operation nach Art der palliativen Firstline .....	62

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> TNM-Klassifikation nach UICC 2002 [28] .....	4
<b>Tabelle 2:</b> Klassifikation der Tumorstadien nach AJCC 2010 [26] .....	4
<b>Tabelle 3:</b> Karnofsky-Aktivitätsindex [27] .....	17
<b>Tabelle 4:</b> Gesamte Studienkohorte .....	19
<b>Tabelle 5:</b> Beschreibung der Tumorcharakteristika der Gesamtkohorte .....	22
<b>Tabelle 6:</b> Lokalisation des Primärtumors in Abhängigkeit des Rezidivs .....	24
<b>Tabelle 7:</b> Tumorgroße in Abhängigkeit des Rezidivs .....	24
<b>Tabelle 8:</b> Lymphknotenstatus in Abhängigkeit des Rezidivs.....	25
<b>Tabelle 9:</b> Grading in Abhängigkeit vom Rezidiv.....	27
<b>Tabelle 10:</b> Studienteilnehmer nach Resektionsstatus .....	28
<b>Tabelle 11:</b> Beschreibung der Operationsmethode und postoperativer Parameter.....	29
<b>Tabelle 12:</b> Operationsmethode in Abhängigkeit des Rezidivs .....	31
<b>Tabelle 13:</b> Resektionsstatus in Abhängigkeit des Rezidivs .....	33
<b>Tabelle 14:</b> Ca 19-9 postoperativ in Abhängigkeit des Rezidivs .....	33
<b>Tabelle 15:</b> Karnofsky-Index in Abhängigkeit des Rezidivs.....	34
<b>Tabelle 16:</b> Beschreibung der Charakteristika der adjuvanten Therapie.....	36
<b>Tabelle 17:</b> Studienarm in Abhängigkeit des Rezidivs .....	38
<b>Tabelle 18:</b> Gemcitabin-Einzelgaben in Abhängigkeit des Rezidivs.....	39
<b>Tabelle 19:</b> Vollständigkeit der adjuvanten Therapie in Abhängigkeit des Rezidivs.....	40
<b>Tabelle 20:</b> Abstand zwischen OP und Chemotherapie in Abhängigkeit des Rezidivs .	40
<b>Tabelle 21:</b> Beschreibung der palliativen Therapie für die Gesamtkohorte .....	43
<b>Tabelle 22:</b> Palliative Firstline-Therapie nach Studie .....	43
<b>Tabelle 23:</b> Anzahl der palliativen Therapielinien in Abhängigkeit des Rezidivs .....	44
<b>Tabelle 24:</b> Multivariate Analyse für OS ab Rezidiv .....	63
<b>Tabelle 25:</b> Multivariate Analyse nach Imputation.....	64



## **Zusammenfassung**

Das Pankreaskarzinom ist eine der aggressivsten Tumorformen. Trotz intensiver Forschung bleibt die Prognose schlecht. Selbst bei initial kurativen Therapieeinsatz, welcher nur bei rund 20 % der Patienten bei Diagnosestellung möglich ist, entwickeln über 60 % der Patienten ein Rezidiv. Die Lokalisation des Rezidivs unterscheidet sich meist individuell. Diese Arbeit thematisiert in Zusammenschau mit anderen Tumormerkmalen die Lage des Rezidivs und ihren möglichen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf.

Es wurden die Daten von 912 Studienpatienten retrospektiv analysiert. Die Daten der Patienten der adjuvanten Chemotherapie-Studien CONKO-001, CONKO-005 und CONKO-006 wurden von Juli 1998 bis Dezember 2013 erhoben. Alle Patienten wurden in Form einer Resektion initial kurativ behandelt. In Abhängigkeit der Rezidivlokalisierung wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt und nach verschiedenen Merkmalen vergleichend mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. In univariaten und multivariaten Analysen interessierte anschließend, welche Faktoren insbesondere das Überleben ab Rezidiv signifikant beeinflussen.

Von 912 untersuchten Patienten konnten bei 689 eindeutige Rezidivlokalisationen zugeordnet werden. Patienten mit Lebermetastasen konnten häufiger schlecht differenzierte Tumoren zugeordnet werden ( $p=0,002$ ), Patienten mit Lungenmetastasen gut differenzierte Tumoren ( $p=0,029$ ). Ein Lokalrezidiv ist häufiger bei Patienten mit einem R1-Status aufgetreten ( $p=0,004$ ). In der univariaten Analyse konnten 11 Faktoren nachgewiesen werden, welche signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Rezidiv zeigten. Nach multivariater Analyse blieben das Auftreten von Lungenmetastasen (keine vs. nur;  $p=0,024$ ), der postoperative Lymphknoten-Status (N0 vs. N1+N2;  $p=0,005$ ), das Grading (G1+G2 vs. G3;  $p=0,001$ ), die Operationsmethode (KW vs. LR;  $p=0,016$ ), der postoperativ ermittelte CA 19-9 Wert ( $\leq 37$  U/ml vs.  $> 37$  U/ml;  $p=0,039$ ), die Vollständigkeit der adjuvanten Therapie (ja vs. nein;  $p<0,001$ ) und die Art der palliativen Chemotherapie (Gem vs. keine;  $p<0,001$ ) als signifikante Einflussfaktoren bestehen.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Ergebnisse dieser Arbeit nachweisen, dass die Lokalisation des Rezidivs Einfluss auf das weitere Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom hat. Eine Einteilung der Patienten auf Grundlage ihres Metastasierungsmusters wäre durchaus sinnvoll. Eine Unterteilung der M-Kategorie der TNM-Klassifikation, wie es bereits bei neuroendokrinen Tumoren des GI-Trakts und

Kolon-, Rektum- und Appendix-Karzinomen der Fall ist, wäre auch für das Pankreaskarzinom in Erwägung zu ziehen.

Zusätzlich konnten sechs weitere Faktoren nachgewiesen werden, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Rezidiv hatten (Lymphknotenstatus, Grading, Operationsmethode, postoperativer CA 19-9 Wert, vollständige adjuvante Chemotherapie und palliative Therapie).

## **Abstract**

Pancreatic cancer is one of the most aggressive tumors. Despite intensive research, the prognosis remains poor. Even with initial curative approach, which is only possible in approximately 20 % of the cases at the time of initial diagnosis, more than 60 % of the patients have relapse. The localisation of recurrence usually differs individually. This work discusses the location of recurrence in addition with other tumor characteristics and its possible influence on further course of disease.

Data was obtained from the clinical trials CONKO-001, CONKO-005 and CONKO-006 including 912 study patients, collected from July 1998 to December 2013 and analyzed retrospectively. All patients were initially treated curatively by surgical tumor resection. Depending on the location of relapse patients were then divided into groups, which were statistically analysed using chi-square test. Additionally univariate and multivariate tests were executed to show which factors in particular had significant influence on survival after relapse.

Out of 912 examined patients, 689 showed definite recurrence localisation. Patients with liver metastases were more likely to have low grade tumors ( $p = 0.002$ ), whereas patients with lung metastases were more likely to have high grade tumors ( $p = 0.029$ ). Local recurrence has been more common in patients with a R1-status ( $p = 0.004$ ). In the univariate analysis 11 factors were detected, which showed significant influence on the survival after relapse. After multivariate analysis lung metastases (no vs. only;  $p = 0.024$ ), lymph node status (N0 vs. N1 + N2;  $p = 0.005$ ), grading (G1 + G2 vs. G3;  $p = 0.001$ ) the surgical procedure (Kausch-Whipple vs. Left Resection;  $p = 0.016$ ), the postoperatively determined CA 19-9 value ( $\leq 37$  U/ml vs.  $> 37$  U/ml,  $p = 0.039$ ), the completeness of adjuvant therapy (yes vs. no,  $p < 0.001$ ) and palliative chemotherapy (Gemcitabin vs. none,  $p < 0.001$ ) remained as significant factors.

In summary, the results of this study show that the localization of recurrence influences the further survival of patients with pancreatic cancer. A classification of patients on basis of their pattern of recurrence would make sense. A subdivision of the M category of TNM classification, as it is already done for neuroendocrine tumors of the GI tract and colon, rectum and appendiceal cancer, could be considered for pancreatic cancer, too.

Additionally, six other characteristics were identified which had significant impact on overall survival after relapse (lymph node status, grading, surgical procedure, postoperative CA 19-9, completed adjuvant therapy, palliative chemotherapy).

## **1. Einleitung**

Das Pankreaskarzinom ist eine der bösartigsten Tumorerkrankungen. Folgend wird in das Krankheitsbild eingeführt.

### **1.1 Epidemiologie**

Im Jahr 2013 sind in Deutschland 8.480 Frauen und 8.660 Männer an Bauchspeicheldrüsenkrebs neu erkrankt. Die Anzahl der Sterbefälle war mit 16.601 ähnlich hoch. Das liegt vor allem darin begründet, dass die Prognose der Erkrankung sehr schlecht ist. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt lediglich bei 9 % für beide Geschlechter. Damit hat das Pankreaskarzinom eine der niedrigsten Überlebensraten unter allen Krebsdiagnosen. Im Jahr 2013 lag das mittlere Erkrankungsalter für Frauen bei 74,1 Jahren. Männern erkrankten im Schnitt mit 70,4 Jahren. [1]

Bauchspeicheldrüsenkrebs soll bis 2030 sowohl in Deutschland als auch in den USA zweithäufigste Ursache für einen Krebs-assoziierten Tod sein. Im Jahr 2014 stand Bauchspeicheldrüsenkrebs noch an vierter Stelle. Hierbei ist vor allem für Frauen ein Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen. [2–4]

### **1.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

Die genaue Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist ungeklärt. Gesichert ist, dass viele verschiedene Faktoren für das Auftreten von Bauchspeicheldrüsenkrebs verantwortlich sind. Zu diesen Risikofaktoren gehören unter anderem Rauchen [5], höheres Lebensalter [6], Übergewicht [7], chronische Pankreatitis [8], Diabetes mellitus [9] und hereditäre Prädispositionen.[10]

Rauchen gilt als anerkannter Risikofaktor. [5] In einer britischen Studie aus dem Jahr 2011 wurde geschätzt, dass 26,2 % der Pankreaskarzinome bei Männern und 31,0 % Pankreaskarzinome der Frauen auf das Rauchen zurückzuführen sind. [11] Sogar gelegentliches Rauchen sowie passives Rauchen zum Beispiel in der Arbeitsumgebung über 20 Jahre lang führte zu einem signifikanten Risikoanstieg an Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken. [6] Im Vergleich zu Nichtrauchern haben Raucher ein bis zu 80 % höheres Risiko zu erkranken. Nach Beendigung des Nikotinkonsums gleicht sich das Erkrankungsrisiko frühestens nach 10 Jahren wieder dem des Nichtrauchers an. [6,11]

Übergewicht und Fettleibigkeit mit einem BMI über 25 im jungen Erwachsenenalter führt zu einem signifikanten Risikoanstieg an Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken. [7]

Außerdem gilt Übergewicht auch als prognostischer Faktor. Erkrankte mit Übergewicht leben kürzer und haben ein 15 % höheres Risiko zu sterben. [12] Der genaue Mechanismus, mit dem Übergewicht die Prognose von Bauchspeicheldrüsenkrebs negativ beeinflusst, ist nicht geklärt. Eine mögliche Theorie ist die erhöhte Expression der Adipozyten-Triglycerid-Lipase bei Erkrankten mit Übergewicht. Diese erhöhte Expression ist assoziiert mit vermehrtem stromalen Wachstum des Pankreaskarzinoms. [13]

Diabetes mellitus und Bauchspeicheldrüsenkrebs sind eng miteinander verbunden. Diabetes mellitus kann dabei Risikofaktor und Folge des malignen Tumors sein. [14] Besonders ein erst kurzzeitig bestehender Diabetes mellitus (unter zwei Jahren) kann auf Bauchspeicheldrüsenkrebs hinweisen. Bei einem länger bestehendem Diabetes mellitus (über neun Jahre) erhöht sich das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken nicht. [9] Darüber hinaus ist für krebserkrankte Patienten, die an Diabetes mellitus leiden und mit Metformin behandelt werden, ein Überlebensvorteil von 19 % beschrieben gegenüber Patienten, die kein Metformin einnehmen. [15]

Die chronische Pankreatitis ist als eine langanhaltende Entzündung der Bauchspeicheldrüse assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs. [8] In einer Meta-Analyse von Raimondi et. Al. liegt das relative Risiko für Patienten, die bereits an einer chronischen Pankreatitis leiden, bei 13,2 %. Besonders die hereditäre oder auch familiäre Pankreatitis prädisponiert für Bauchspeicheldrüsenkrebs. Bei diesen Patienten liegt das relative Risiko bei 69,0 %. [16]

Weitere genetische Risikofaktoren sind das familiäre Pankreaskarzinom, bei dem mindestens zwei Verwandte ersten Grades erkrankt sind. Circa 10 % der Patienten mit Pankreaskarzinom sind von einer hereditären Prädisposition betroffen. Zu dieser gehören unter anderem Keimbahnmutationen im BRCA2-Gen und PALB2-Gen.[10] [17]

### **1.3 Histopathologie**

Das Pankreas ist eine retroperitoneal gelegene Drüse, die sowohl exokrine als auch endokrine Anteile besitzt, wobei der exokrine Anteil überwiegt. Makroskopisch lässt sich die Bauchspeicheldrüse in eine Kopf-, Körper- und Schwanzregion unterscheiden. Die häufigsten Formen des Pankreaskarzinoms gehen vom exokrinen Anteil, bestehend aus den Gangepithelien der großen und kleinen Drüsenausführungsgänge, aus und werden als duktale Adenokarzinome klassifiziert. [18] Duktale Adenokarzinome machen 85-90 % aller pankreatischen Neoplasien aus. Histologische Varianten des duktales Adenokarzinoms sind unter anderem das muzinös nichtzystische Adenokarzinom, das

Siegelringkarzinom, das adenosquamöse Karzinom und das undifferenzierte anaplastische Karzinom. Zu den Karzinomen des exokrinen Pankreas gehören neben dem duktalem Adenokarzinom beispielsweise Zystadenokarzinome und Azinuszellkarzinome. [19], [20] Auf maligne Tumoren des endokrinen Anteils wird in dieser Arbeit nicht eingegangen.

Um das duktales Adenokarzinom patho-histologisch in Analogie zu anderen Tumorerkrankungen zu klassifizieren, wurde ein System zur Beurteilung der Gewebedifferenzierung etabliert. Es umfasst die Grade 1, 2 und 3, wobei Tumore 3. Grades die geringste und Tumore 1. Grades die höchste Differenzierung aufweisen. Histologisch werden glanduläre Differenzierung, Muzinproduktion, Anzahl der Mitosen und nukleäre Atypien eingeschätzt. Die jeweils niedrigste Differenzierung in den einzelnen Kategorien führt zur Gradeinteilung. [21,22]

#### **1.4 Pathophysiologie**

Innerhalb der letzten Jahre wurden drei verschiedene Vorgängerläsionen identifiziert, die zur Entstehung des duktalem Adenokarzinoms führen können: die pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN), die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) und die muzinöse zystische Neoplasie (MCN). Durch Anhäufung von Mutationen entsteht aus diesen Läsionen schließlich der maligne Tumor. [17], [23], [24] Die häufigste Mutation, in über 95 % der Fälle, ist die Mutation im KRAS-Onkogen. [25] Zu weiteren häufigen Veränderungen in der Zelle, die zu Bauchspeicheldrüsenkrebs führen, gehören die Telomerverkürzung und ein Verlust der Tumorsuppressorgene CDKN2A, TP53 und SMAD4. [17]

#### **1.5 Klassifikation und Stadien**

Um Therapieentscheidungen zu fällen und eine Prognose zu stellen, wird das Pankreaskarzinom in die TNM-Klassifikation eingeteilt, auf deren Grundlage eine weitere Stadieneinteilung erfolgt. Die TNM-Klassifikation ist international gebräuchlich und beschreibt die anatomische Ausbreitung des Tumors. Sie wird durch die Union internationale contre le cancer (UICC) definiert. Die Größe und Ausbreitung des Primärtumors ist mit dem Buchstaben T bezeichnet, die Beteiligung regionärer Lymphknoten mit N und das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen mit M. [19] In **Tabelle 1** ist die TNM-Klassifikation nach UICC 2002 dargestellt. Die weitere Stadieneinteilung wird zusätzlich durch die American Joint Committee on Cancer (AJCC) formuliert und ist in

**Tabelle 2** näher beschrieben. [26] Um prognostische Aussagen im klinischen Alltag treffen zu können, ist es wichtig, ob der Tumor lokal begrenzt und resektabel, lokal fortgeschritten und nicht resektabel oder bereits metastasiert ist. [27]

**Tabelle 1:** TNM-Klassifikation nach UICC 2002 [28]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf das Pankreas, $\leq 2$ cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf das Pankreas, $> 2$ cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tabelle 2:** Klassifikation der Tumorstadien nach AJCC 2010 [26]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Alle N	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

## 1.6 Klinik

Die Klinik des Pankreaskarzinoms kann sehr unspezifisch sein.[29] Zu den Symptomen gehören beispielsweise Rückenschmerzen, abdominelle Beschwerden, Gewichtsverlust und neu aufgetretener Diabetes mellitus oder eine Glukoseintoleranz. [9], [27] Um eine bestmögliche Prognose zu erhalten, ist es bedeutsam, den malignen Tumor so früh wie möglich zu diagnostizieren. Allerdings sind nur circa 20 % der Tumoren in den frühen Stadien symptomatisch. [30]

Die häufigste Lokalisation des Bauchspeicheldrüsenkrebs ist im Pankreaskopf. Hierbei kann es zu einem Verschlussikterus mit Gelbfärbung der Skleren und der Haut, Juckreiz

und Lethargie kommen. Weitere Komplikationen sind Obstruktion, Pankreatitis sowie Magenentleerungsstörungen. [17] Zu den körperlichen Untersuchungsbefunden, die auf eine fortgeschrittene Erkrankung hinweisen, gehören Aszites, eine Vergrößerung der Leber, die insbesondere für Lebermetastasen spricht, und eine vergrößerte Virchow-Drüse, welche allgemein auf streuende Tumoren des Abdomens hinweist. [27] Auch bei seltenen Befunden, wie Thrombosen, Panniculitis oder Depression, sollte an die Differentialdiagnose des Pankreaskarzinoms gedacht werden. [17]

## **1.7 Diagnostik**

Die Diagnostik des Bauchspeicheldrüsenkrebses besteht aus einer klinischen Untersuchung und anschließenden apparativen Diagnostik. Dabei werden bildgebende Verfahren genutzt und Blutwerte bestimmt. Zur Sicherung der Diagnose wird eine Gewebeprobe benötigt. [27]

### **1.7.1 Bildgebung**

Um die unspezifischen klinischen Symptome initial einzugrenzen, eignet sich eine Abdomensonografie. Diese ist kostengünstig und nicht-invasiv, jedoch stark abhängig vom Untersucher. Trotzdem eignet sie sich gut für eine erste Differentialdiagnose von Pankreastumoren. [31]

Bei klinischem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom ist die Computertomografie (CT) mit Kontrastmittel die Methode der Wahl. Das Verfahren eignet sich, um einen möglichen Tumor darzustellen. Die CT hat eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Detektion des malignen Tumors. [32] Zusätzlich kann das umliegende Gewebe beurteilt werden und eine Aussage zur Metastasierung und Resektabilität gemacht werden. [27], [33] Eine Alternative zur Computertomografie stellt die Magnetresonanztomografie dar. Ein Vorteil der Methode ist, dass kein Kontrastmittel benötigt wird. Außerdem können kleine undefinierte Leberläsionen teilweise besser dargestellt werden. [27] Im direkten Vergleich zur CT gibt es allerdings keinen Unterschied in der Genauigkeit der diagnostischen Methode. [34] Eine Sonderform ist die Magnetresonanztomografie-Cholangiopankreatikographie. Hier werden das Gallengangsystem und die Hauptausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse dargestellt. Der Vorteil gegenüber der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP), bei der ebenfalls Gallen- und Pankreasgänge dargestellt werden, ist die fehlende Invasivität. [27] Die Sensitivität der beiden Verfahren ist gleichwertig. [35] Die Vorteile der ERCP bestehen in der Möglichkeit der sofortigen therapeutischen Intervention, z.B. Stentplatzierung bei Gangobstruktion durch den



Tumor. Außerdem kann bei diesem Verfahren Gewebe zur histologischen Begutachtung gewonnen werden. [33] Um besonders kleine Läsionen zu detektieren, wird die Endosonografie genutzt. [27] Auch hier kann während der Untersuchung durch eine Feinnadelpunktion Gewebe gewonnen werden, um die Diagnose des Pankreaskarzinoms histologisch zu sichern. Zusätzlich kann eine Aussage über die Infiltration in Blutgefäße, umliegende Lymphknoten und Nachbarorgane getroffen werden. [36]

### **1.7.2 Serummarker**

Der wichtigste Serummarker für das Pankreaskarzinom ist das Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9). [27] Dieser Serummarker eignet sich trotz hoher Sensitivität und Spezifität für das Pankreaskarzinom nicht als Screeninginstrument in der asymptomatischen Bevölkerung auf Grund eines niedrigen positiven Vorhersagewerts. [37] Bei asymptomatischen Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes kann eine CA 19-9 Bestimmung als Bauchspeicheldrüsenkrebs-Screening sinnvoll sein. [38] Die Bestimmung des CA 19-9 kann für eine Prognoseeinschätzung genutzt werden. Ein niedriger präoperativer und postoperativer CA 19-9-Wert bei Patienten mit resezierbarem Tumor spricht beispielsweise für längeres Überleben. [38], [39] Außerdem sind niedrigere CA 19-9 Level assoziiert mit einem geringeren Tumorstadium. [41] Bei Patienten mit vollständiger Resektion kann eine Erhöhung des Werts für ein asymptomatisches Rezidiv sprechen. [27] CA 19-9-Spiegel können ein Ansprechen der Therapie voraussagen und werden daher genutzt, um den klinischen Verlauf von Patienten mit Chemotherapie zu überwachen. [41]–[43] Nachteil des CA 19-9 Serummarkers ist, dass er nicht von allen Patienten gebildet wird. So können Patienten mit negativen Lewis-Antigen (a-/b-) kein CA 19-9 synthetisieren. [17]

Ein weiterer Serummarker, der für die Verlaufskontrolle und Prognoseabschätzung genutzt werden kann, ist das Carcinoembryonale Antigen (CEA). [39] Die Sensitivität ist sehr viel niedriger als die von CA 19-9, die Spezifität ist dafür geringfügig höher. [45]

### **1.8 Therapie**

Die Behandlung von Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs sollte durch multidisziplinäre Teams an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Die Zusammenarbeit von Chirurgen, Onkologen, Radiologen, Gastroenterologen, Schmerzspezialisten und weiteren Expertengruppen gewährleistet die bestmögliche Therapie. Je nachdem wie fortgeschritten die Erkrankung ist, werden verschiedene

Behandlungskonzepte verfolgt. Auf Basis der Diagnostik werden die Tumore in lokal begrenzt, lokal fortgeschritten und metastasiert eingeteilt. [27]

### **1.8.1 Kurative Therapie**

Zum Zeitpunkt der Diagnose ist der Tumor nur bei unter 20 % der Patienten lokal begrenzt und damit resektabel. [46] Die einzig potenziell kurative Behandlungsform besteht in der operativen Entfernung.

#### **1.8.1.1 Operation**

Um die Resektabilität des Tumors zu definieren, hat das US-amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2009 Kriterien veröffentlicht, die auch von der deutschen Leitlinie empfohlen werden. [47][48] Als entscheidend gilt die Infiltration von umliegenden Arterien und Venen.

Ziel der Resektion ist eine Resektion im Gesunden, eine sogenannte R0-Resektion, bei der mikroskopisch und makroskopisch kein erkennbares Residuum überbleibt. Bei einer R1-Resektion bleiben mikroskopisch Residuen des Tumors am Resektionsrand zurück. [27] Bei R2-Resektionen bleibt auch makroskopisch Tumorgewebe zurück. [17] Die Unterscheidung zwischen R0- und R1-Resektionen wird nicht einheitlich gehandhabt. Häufig wird R0 (oder R0 wide) in europäischen Studien wie folgt definiert: Der Abstand von Tumorgewebe und Resektionsrand muss größer sein als einen Millimeter. Ist der Abstand kleiner oder gleich einem Millimeter wird von R0 narrow oder R1 gesprochen. [48][49] In den USA und Kanada wird eine R1-Resektion definiert, wenn kein Abstand zwischen Tumorgewebe und Resektionsrand besteht. [49,51]

Die Operation sollte möglichst in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die jährlich mindestens über 15 Pankreasresektionen durchführen. [10] Die Operationsmethode ist abhängig von der Lokalisation des Pankreaskarzinoms. Ist das Karzinom im Kopf der Bauchspeicheldrüse lokalisiert, kann die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (modifizierte Whipple-Operation/PPPD) oder die klassische Whipple-Operation mit partieller Entfernung des Magens durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Überleben als gleichwertig anzusehen. [52] Bei Karzinomen im Körper oder Schwanz der Bauchspeicheldrüse wird eine distale Pankreatektomie mit Entfernung der Milz angestrebt. [46] In einigen Fällen ist die totale Pankreatektomie erforderlich. [10] Um ein adäquates pathologisches Staging zu gewährleisten, sollten zusätzlich mindestens zwölf Lymphknoten bei der Operation entfernt werden. [28][46]

### 1.8.1.2 Adjuvante Chemotherapie

Um das Langzeitergebnis nach der Operation zu verbessern, wird eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen. [48] Empfohlen wird, nach der CONKO-001 Studie, ein Intervall zwischen Operation und Chemotherapie von sechs Wochen und eine Fortführung über sechs Monate mit dem Wirkstoff Gemcitabin. [53][54] Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind laut der aktuellen Leitlinie unter anderem ein schlechter Allgemeinzustand oder unkontrollierte Infektionen. Damit wird in der CONKO-001 Studie, die 368 Patienten einschließt, das krankheitsfreie Überleben (13,4 vs. 6,7 Monate) und das Gesamtüberleben (22,8 vs. 20,2 Monate) signifikant gesteigert im Vergleich zu Patienten ohne anschließende Therapie. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben steigert sich bei Gemcitabin-Monotherapie auf 20,7 % verglichen mit 10,4 % ohne Therapie. [54] Als Alternative zu einer Gemcitabin-Monotherapie eignet sich der Wirkstoff 5-Fluoruracil (5-FU) in Kombination mit Folinsäure. Die ESPAC-3 Studie zeigt, dass sich beide Wirkstoffe hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens und der Lebensqualität nicht unterscheiden. Allerdings ist die Gemcitabin-Monotherapie in Bezug auf Stomatitis und Diarrhoe besser verträglich. [55] Eine nachfolgende Analyse der Studienergebnisse der ESPAC-3 Studie ermittelt, dass eine Verzögerung des Therapiebeginns der adjuvanten Chemotherapie um bis zu zwölf Wochen keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, wichtiger ist die komplette Durchführung der Therapie über sechs Monate. [56] In einer japanischen Studie (JASPAC-1) an 385 Patienten wird die Überlegenheit von S-1, einem Kombinationsmedikament aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil, gegenüber von Gemcitabin demonstriert. Patienten mit Gemcitabin-Monotherapie zeigen ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 24,4 % verglichen mit 44,1 % der Patienten, die S-1 erhalten. [57] Ob die Wirksamkeit von S-1 in europäische Patienten vergleichbar gut ist, steht noch aus. In der ESPAC-4 Studie, die 730 Patienten aus 92 europäischen Zentren einschließt, wird die Gemcitabin-Monotherapie vergleichend zur Kombination aus Capecitabin (5-FU Vorstufe) und Gemcitabin untersucht. [58] Diese Kombination zeigt bereits Vorteile in Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. [59] Bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom führt die Kombination der Wirkstoffe zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, nicht aber des krankheitsfreien Überlebens. [58] Die CONKO-005 Studie vergleicht eine Kombination von Gemcitabin und Erlotinib mit der Monotherapie Gemcitabin bei Patienten, die ausschließlich R0 reseziert sind. [60] Erlotinib

ist ein Inhibitor der EGF-Rezeptor Tyrosinkinase („epidermal growth factor“) und führt ebenfalls in der Kombination mit Gemcitabin bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zu Überlebensvorteilen. [61] Allerdings kann eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom unter der Kombination nicht gezeigt werden. [60]

Die CONKO-006 Studie untersucht das Überleben ausschließlich für R1 Patienten bei verlängerter adjuvanter Chemotherapie von 12 Zyklen und vergleicht die Kombination von Gemcitabin mit dem Proteinkinaseinhibitor Sorafenib zu Gemcitabin mit Placebo. Die Kombination aus Gemcitabin und Sorafenib kann das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben nicht verbessern. [62]

In der französisch-kanadischen PRODIGE 24 Studie wird die adjuvante Gemcitabin Monotherapie mit einem modifizierten FOLFIRINOX-Schema (Chemotherapieregime aus 5-Fluorouracil, Leukovorin, Irinotecan und Oxaliplatin) an Patienten mit R0 und R1-Resektion verglichen. Sowohl das krankheitsfreie Überleben, als auch das Gesamtüberleben nach drei Jahren kann durch eine Therapie mit modifiziertem FOLFIRINOX signifikant verlängert werden. Allerdings wird die Gemcitabin Monotherapie besser vertragen, schwerwiegende Nebenwirkungen von Grad 3-4 treten in diesem Behandlungsarm seltener auf. [63]

Die APACT-Studie vergleicht die Kombination aus nab-Paclitaxel und Gemcitabin mit der Gemcitabin-Monotherapie. In einem aktuell veröffentlichten Abstract der Studie kann Krankheits-freies Überleben und Gesamtüberleben durch die Kombinationstherapie nicht eindeutig verbessert werden. Damit stellt die Kombination aus nab-Paclitaxel und Gemcitabin eher keine Alternative zu der Nebenwirkungs-reichen Therapie mit FOLFIRINOX dar. [64] [65]

### **1.8.1.3 Adjuvante Chemoradiotherapie**

Eine adjuvante Chemoradiotherapie kombiniert die medikamentöse Chemotherapie mit einer zusätzlichen Bestrahlung der Bauchspeicheldrüse. Allerdings führt die Bestrahlung nicht zu einem Überlebensvorteil und wird somit außerhalb von Studien nicht empfohlen. [48] Parikh et. al. konnte zeigen, dass adjuvante Chemoradiotherapie das Vorkommen von Lokalrezidiven signifikant verringert, nicht aber das Auftreten von Fernmetastasen. Daher kann das Langzeitüberleben bei Patienten mit Chemoradiotherapie nicht positiv beeinflusst werden. [66] Auch für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

fürhte eine Chemoradiotherapie gegenüber einer Chemotherapie allein zu keinem Überlebensvorteil. [67]

#### **1.8.1.4 Rezidiv**

Trotz Operation und adjuvanter Chemotherapie kommt es bei den meisten Patienten zu einem Rezidiv. Häufig sind Lokalrezidive, die wieder in der Bauchspeicheldrüse oder dem Operationsgebiet auftreten, und Lebermetastasen. Jedoch kann es auch zu Metastasen in Peritoneum, Lymphknoten, Lunge, Knochen und anderen Organen kommen. [58][68] Daten weisen darauf hin, dass Patienten, die ausschließlich ein Rezidiv der Lunge erleiden, signifikant länger leben. [69][69][70] Patienten mit isoliertem pulmonalem Rezidiv können sogar von einer operativen Entfernung dieser Herde profitieren. [71][72] Daten hierfür sind jedoch stark limitiert, da Lungenmetastasen selten auftreten.

#### **1.8.2 Palliative Therapie**

Nach Auftreten eines Rezidivs befinden sich Patienten, die initial kurativ mittels Operation und adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, in einer sogenannten palliativen Situation. Eine Chemotherapie kommt vor allem für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand infrage. Sie kann hier zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zu einer Verlängerung des Überlebens beitragen und sollte möglichst zeitnah bei Zustimmung des Patienten erfolgen. [27,48] Therapiestandard war viele Jahre eine Chemotherapie mit Gemcitabin. Diese wurde 1997 zugelassen und führte, neben einer diskreten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf circa sechs Monate und einer 1- Jahres-Überlebensrate auf 18%, zu einer Verbesserung der Lebensqualität. [73] Die Kombination von Gemcitabin mit Erlotinib führt zu einer weiteren Verlängerung des Überlebens, wobei nur Patienten profitieren, die eine Hautreaktion entwickeln. Kommt es nicht zu einem Exanthem, sollte Erlotinib abgesetzt werden. In der Studie von Moore et. al. aus dem Jahr 2007 liegt das Gesamtüberleben nach einem Jahr unter Kombinationstherapie mit Erlotinib bei 23 % und unter Monotherapie bei 17 %. [61] Als palliative Therapie ist auch eine Chemotherapie mit FOLFIRINOX möglich. Diese Therapie kommt vorrangig für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand in Betracht, da die Therapie mit einer erhöhten Toxizität einhergeht. In der Studie von Conroy et. al. von 2011 liegt das mediane Gesamtüberleben bei FOLFIRINOX-Therapie bei 11,1 Monaten verglichen mit 6,8 Monaten bei Gemcitabin-Monotherapie. Auch das Progressions-freie Überleben steigert sich unter FOLFIRINOX-Therapie signifikant. Die Ansprechrate auf FOLFIRINOX liegt bei 31,6% verglichen zu 9,4% unter Gemictabin.

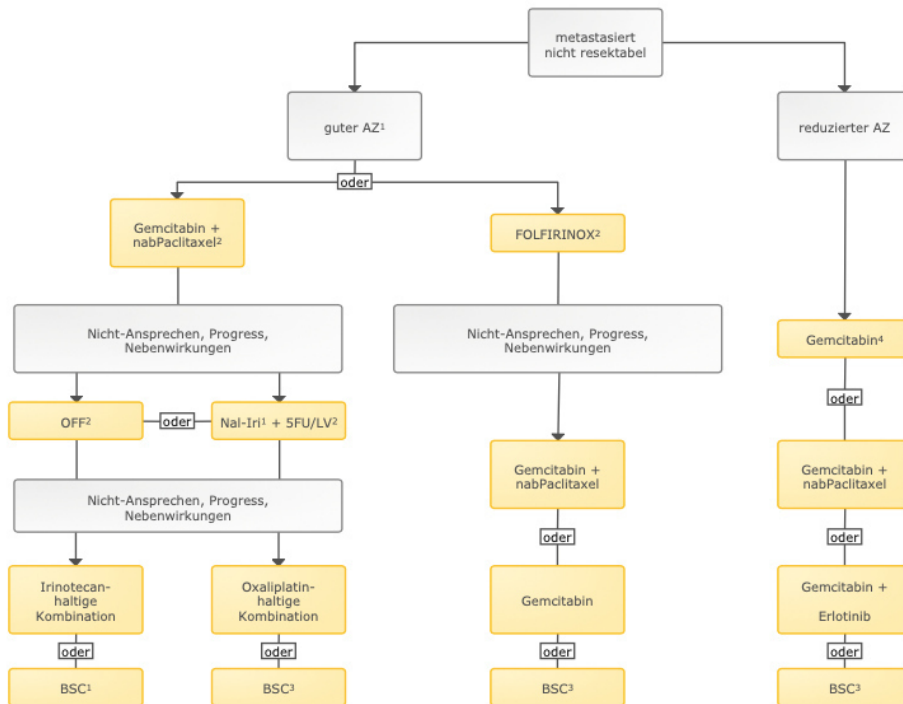
Damit führt die Therapie mit FOLFIRINOX zu einer eindeutigen Verbesserung in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms. [74] Eine Kombination mit nab-Paclitaxel (Albumin-gebundenes Paclitaxel) ist der Gemcitabin-Monotherapie ebenfalls überlegen. Von Hoff et. al. kann in der MPACT-Studie aus dem Jahr 2013 zeigen, dass das Gesamtüberleben nach einem Jahr unter dieser Kombinationstherapie bei 35 % gegenüber 22 % bei einer Gemcitabin- Monotherapie liegt. Die Ansprechrate auf diese Kombinationstherapie liegt bei 23% verglichen mit 7% unter Monotherapie. [75]

Es gibt noch weitere Gemcitabin-basierte Chemotherapie- Regimes, beispielsweise mit Oxaliplatin, Cisplatin oder Capecitabin. Diese werden jedoch nach der aktuell gültigen Leitlinie nicht als Standard für die Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms empfohlen. In Einzelfällen können Patienten davon profitieren. [48]

Kommt es unter der Erstlinien-Therapie zu einem Progress, so kann bei einem guten Allgemeinzustand und Patientenwunsch eine Zweitlinien-Therapie angeschlossen werden. Die Wahl der Zweitlinien-Therapie sollte in Abhängigkeit zur Erstlinien-Therapie erfolgen. [27] Nach einem Versagen der Gemcitabin-Monotherapie ergibt sich die Behandlung mit einer Kombination von Oxaliplatin, Folinsäure und 5-Fluorouracil (OFF). Die CONKO-003 Studie untersucht die Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms nach Gemcitabin-Monotherapie und vergleicht OFF mit FF. Sowohl das mediane Gesamtüberleben (5,9 vs. 3,3 Monate, Hazard Ratio: 0,66), als auch das Progressions-freie Überleben (2,9 vs. 2,0 Monate, Hazard Ratio: 0,69) werden durch eine Therapie mit OFF verlängert. [76] In der NAPOLI-1 Studie kann ein Vorteil der Kombination aus nanoliposomalen Irinotecan mit 5-FU/Folinsäure gegenüber 5-FU/Folinsäure allein nach Gemcitabin-haltiger Erstlinientherapie aufgezeigt werden. Das Progression-freie Überleben (3,1 vs. 1,5 Monate, Hazard Ratio: 0,56) als auch das mediane Gesamtüberleben (6,1 vs. 4,2 Monate, Hazard Ratio: 0,67) kann durch eine Zweitlinientherapie mit dieser neuen Kombinationstherapie gesteigert werden. [77]

Zusammenfassend wird deutlich, dass die palliative Therapie des Pankreaskarzinoms vor allem von der Konstitution des Patienten abhängt. So gilt FOLFIRINOX seit 2011 als Standard für Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Ebenso ist seit 2013 eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und nab-Paclitaxel möglich. Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand kommt die Monotherapie mit Gemcitabin in Betracht. Außerdem können Kombinationstherapien mit nab-Paclitaxel oder Erlotinib überlegt werden. Wird eine Zweitlinien-Therapie angeschlossen, sollte diese auf die Erstlinien-

Therapie abgestimmt sein. Die **Abbildung 1** veranschaulicht diesen Algorithmus für die palliative Therapie des Pankreaskarzinoms.



Legende:

<sup>1</sup> AZ – Allgemeinzustand; <sup>2</sup> medikamentöse Tumortherapie; BSC – Best Supportive Care; FOLFIRINOX – 5Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin; nab-Paclitaxel – an Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel; nal-Irinotecan – nanoliposomales Irinotecan; OFF - 5Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin; <sup>2</sup> nur bei Patienten in gutem AZ; <sup>3</sup> BSC – Best Supportive Care; <sup>4</sup> Symptomlinderung möglich, keine Verlängerung der Überlebenszeit; <sup>5</sup> bei Auftreten von Rash ist die Fortsetzung einer Therapie mit Erlotinib sinnvoll;

**Abbildung 1:** Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms [78]

## **2. Fragestellung**

Das duktales Adenokarzinom ist die häufigste Form des Pankreaskarzinoms. Die Prognose für Patienten mit initial kurativem Behandlungsansatz, bestehend aus Operation und adjuvanter Chemotherapie, ist trotz intensiver Forschung schlecht. Bis zu 85% der Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom bekommen nach der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv. [54] Auch wenn in aktuellen Chemotherapie-Studien eine Reduktion der Rezidiv-Patienten auf 60% möglich ist, sind weitere Verbesserungen der Lebensqualität und des Langzeitüberlebens von Betroffenen anzustreben. [63] Um individualisierte Therapien und exaktere Prognoseeinschätzungen zu ermöglichen, ist die Identifizierung von verschiedenen Tumor-Subtypen dringend notwendig. Bis heute ist es beim Pankreaskarzinom nicht gelungen klinische Faktoren oder molekularpathologische Biomarker zur Therapiestratifizierung zu identifizieren.

In dieser Arbeit sollen verschiedene Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom und initial kurativem Behandlungsansatz untersucht werden. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der Rezidivlokalisierung. In einigen Studien konnte bereits ein positiver Einfluss auf das Überleben von Patienten mit einem isolierten pulmonalen Rezidiv nachgewiesen werden. [69,70] Ist dieses Ergebnis auch in einer anderen Studienpopulation reproduzierbar? Wird das Überleben von Patienten durch andere Metastasierungsmuster positiv oder negativ beeinflusst?

Welche Parameter unterscheiden Patienten mit verschiedenen Rezidivlokalisationen?

Sind Metastasierungsmuster von anderen Tumoreigenschaften ableitbar?

Kann anhand der Lokalisation des Rezidivs eine Prognose abgeleitet werden?



## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Das untersuchte Patientenkollektiv dieser Arbeit setzt sich aus den Patienten der Studien CONKO-001, CONKO-005 und CONKO-006 zusammen, die ein Rezidiv entwickelt haben. Alle drei Studien sind randomisierte prospektiv dokumentierte Phase II/III Studien mit einer strukturierten Datenerfassung und Follow up Dokumentation. In diesen Studien wird der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten untersucht, die an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind. Bei allen Patienten ist das Karzinom initial kurativ mittels Operation entfernt wurden. Die **Abbildung 2** zeigt die genaue Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Studien.

#### **3.1.1 CONKO-001**

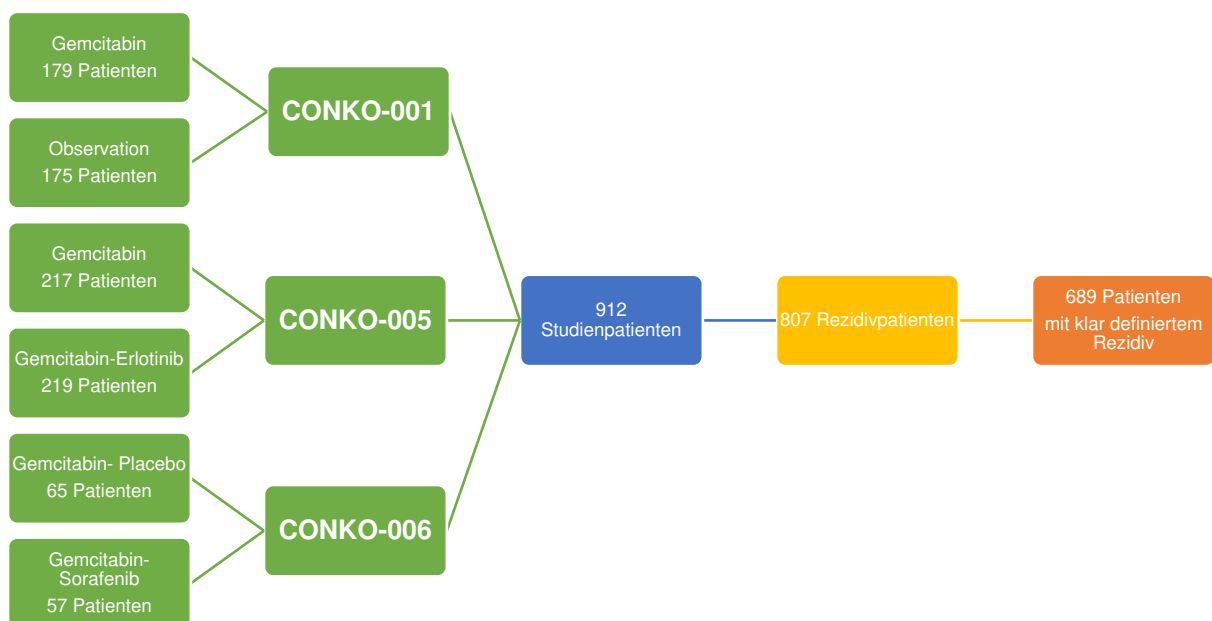
Die CONKO-001 Studie ist eine offene, randomisiert kontrollierte, multizentrische Phase III Studie, in die von Juli 1998 bis Dezember 2004 insgesamt 368 Patienten eingeschlossen werden konnten. Es erfolgte eine randomisierte Aufteilung in zwei Therapie-Arme. Nach operativer Entfernung des histologisch gesicherten Pankreaskarzinoms schloss sich entweder die Nachbeobachtung oder eine adjuvante Chemotherapie mit sechs Zyklen Gemcitabin an. Von initial 368 randomisierten Patienten waren 354 geeignet und konnten analysiert werden. Davon befanden sich 179 Patienten in der Gemcitabin-Gruppe und 175 Patienten in der Observations-Gruppe. Für Patienten im Gemcitabin Arm war das Rezidiv-freie und das Gesamtüberleben signifikant verbessert.

#### **3.1.2 CONKO-005**

Die CONKO-005 Studie ist eine prospektive, randomisiert kontrollierte, multizentrische Phase III Studie mit zwei Behandlungsarmen. Es konnten von April 2008 bis Juli 2013 insgesamt 450 Patienten für die Studie identifiziert werden. Davon waren 436 Patienten geeignet und wurden randomisiert. Es erfolgte eine Aufteilung in 2 Arme. Eine Gruppe erhielt nach operativer Entfernung des Adenokarzinoms mit R0-Status insgesamt sechs Zyklen Gemcitabin, während die andere Gruppe eine Kombination aus sechs Zyklen Gemcitabin mit dem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib bekam. In der Gemcitabin-Gruppe befanden sich 217 Patienten und in der Gemcitabin-Erlotinib-Gruppe 219 Patienten. Die Hinzunahme von Erlotinib erbrachte keinen Vorteil für die Patienten in Bezug auf das Rezidiv-freie Überleben und auf das Gesamtüberleben.

### 3.1.3 CONKO-006

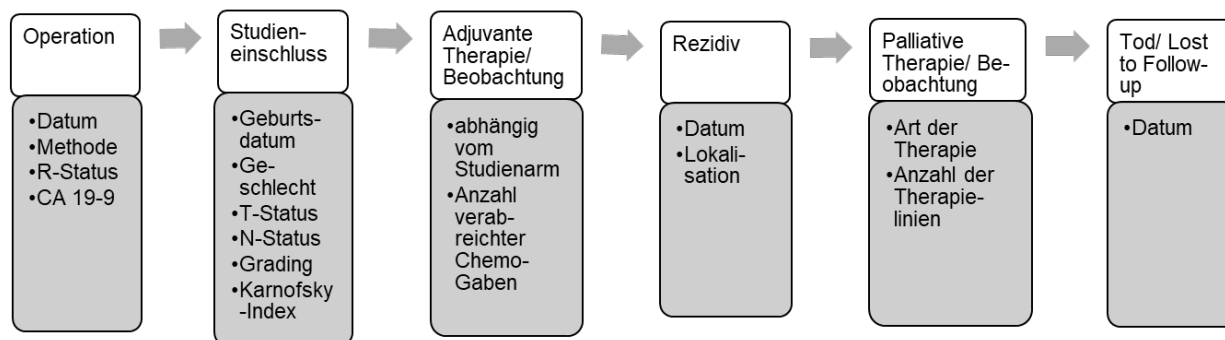
Die CONKO-006 Studie ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase IIb Studie mit zwei Behandlungsarmen. Von Februar 2008 bis September 2013 konnten insgesamt 122 auswertbare Patienten rekrutiert werden. Ein Patientengruppe erhielt nach der operativen Entfernung eines Adenokarzinoms des Pankreas mit R1-Status insgesamt zwölf Zyklen Gemcitabin mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib. Die andere Gruppe erhielt zwölf Zyklen Gemcitabin plus Placebo. In der Gemcitabin-Placebo-Gruppe befanden sich 65 Patienten, in der Gemcitabin-Sorafenib-Gruppe 57 Patienten. Die Hinzunahme von Sorafenib ergab für die R1 Patienten keinen relevanten Vorteil in Bezug auf das Rezidiv-freie Überleben oder das Gesamtüberleben.



**Abbildung 2:** Zusammensetzung des Patientenkollektivs

### 3.2 Patientendaten

Die Patientendaten wurden im Rahmen der oben beschriebenen klinischen Studien erhoben. In **Abbildung 3** ist ein Zeitstrahl erkennbar, der die Eckpunkte des Krankheitsverlaufes der analysierten Studienpatienten beschreibt. Zu den Rahmenpunkten sind jeweils die erhobenen Parameter aufgelistet, auf welchen diese Arbeit beruht. Der Beobachtungszeitraum beginnt mit der Operation der Studienpatienten und endet mit dem Tod oder einem „Lost to follow up“. Die eventuell verabreichte palliative Therapie wurde sehr heterogen von den verschiedenen Zentren dokumentiert, da dies nicht Hauptaugenmerk der Studien war.



**Abbildung 3:** Zeitstrahl mit erhobenen Patientendaten

### 3.2.1 Rezidiv

In allen 3 Studien erfolgt eine zentrale Erfassung der klinischen Daten. Es wurde jeweils das Rezidivdatum in einem Online-Formular in den verschiedenen Zentren erfasst. Die Rezidivlokalisierung (auch mehrere Angaben auf einmal waren möglich) konnte zusätzlich in einem Freitextfeld in jeder Studiendokumentation eingetragen werden. Anhand der Textfelder konnten die Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Dabei konnte nach der Anzahl der Rezidivorte und nach der Lokalisation der einzelnen Rezidive unterschieden werden. Eine Ausnahme in der Datenerfassung bildet die CONKO-001 Studie. Hier wurde das Rezidiv schriftlich auf einem Formular erfasst, welches dann nachträglich in ein dafür vorgesehenes Computerprogramm eingetragen wurde.

Für Patienten der CONKO-001 Studie war die Angabe der Freitextfelder nicht immer eindeutig, z.B. „Fernmetastase, >1 Lokalisation“. Daher wurden die Papierakten nochmals auf genauere Angaben überprüft. Dies war nur für das Studienzentrum an der Charité Universitätsmedizin Berlin möglich. Für elf Patienten konnten in den Akten genaue Angaben über die Lokalisation des Rezidivs entnommen werden.

### 3.2.2 Karnofsky-Index

Um den Allgemeinzustand der Patienten bei Studieneinschluss zu beurteilen, wurde der Karnofsky-Index für alle drei Studien verwendet. Ein Performance-Status von mindestens 60% war nötig, um in CONKO-005 oder CONKO-006 eingeschlossen werden zu können. Für eine Teilnahme an CONKO-001 war ein Performance-Status von mindestens 50 % nötig. **Tabelle 3** zeigt die Zuordnung der Karnofsky-Indices zu ihrer klinischen Bedeutung.

**Tabelle 3:** Karnofsky-Aktivitätsindex [27]

Index	Funktionszustand des Patienten
100	Normal; keine Beschwerden; keine Krankheitszeichen
90	Normale Leistungsfähigkeit; minimale Krankheitssymptome
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung; geringe Krankheitssymptome
70	Unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit; versorgt sich selbst
60	Gelegentliche Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung möglich
50	Ständige Unterstützung und häufige ärztliche Hilfe erforderlich
40	Überwiegend bettlägerig; spezielle Pflege und Unterstützung notwendig
30	Dauernd bettlägerig; Hospitalisierung indiziert, nicht akut lebensbedrohlich erkrankt
20	Schwerkrank; Hospitalisierung notwendig; aktive supportive Therapie erforderlich
10	Moribund/Präfinalität, rasch fortschreitende terminale Erkrankung
0	Tod

### 3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt durch das Programm SPSS 25.0. Das Programm wird außerdem zur grafischen Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Alle anderen Grafiken zur deskriptiven Statistik des Patientenkollektivs werden mittels Microsoft Excel 2017 erstellt.

#### 3.3.1 Gruppeneinteilung der Patienten

Zu Beginn der Analyse werden die Patienten in Rezidivgruppen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgt jeweils in drei Gruppen pro häufig betroffenes Organ. Exemplarisch für die Leber bedeutet das: Patienten mit nur Lebermetastasen vs. Patienten mit Leber- und anderen Metastasen vs. Patienten ohne Leberbefall. Die entstandenen Gruppen werden nach den allgemeinen Tumorcharakteristika, nach der Operationsmethode und postoperativen Parametern und nach der adjuvanten und palliativen Therapie verglichen und auf signifikante Unterschiede untersucht. Bei fehlenden Angaben der untersuchten Parameter bezieht sich die relative Häufigkeit auf die tatsächlich vorhandenen Daten. Daher kann die Patientenzahl für einzelne Parameter schwanken.

#### 3.3.2 Statistische Testverfahren

Mittels statistischer Testverfahren wird jeweils die Nullhypothese, also  $H_0$ , es besteht kein Unterschied, überprüft. Dabei wird für die kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Auf eine ausreichend große erwartete Häufigkeit in jeder Zelle wird

geachtet. Bei einem errechneten p-Wert  $\leq 0,05$  wird die Nullhypothese verworfen. Das Ergebnis wird als statistisch signifikant verschieden betrachtet.

Zur Untersuchung des medianen Überlebens der verschiedenen Rezidivgruppen wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Mittels des Log-Rank-Tests können die Überlebensraten univariat miteinander verglichen werden. Es werden jeweils drei unterschiedliche Überlebenszeiten untersucht. Es wird die Überlebenszeit ab Operation, die Überlebenszeit ab Rezidiv und das Rezidiv-freie Überleben beschrieben. Da vorrangig der Einfluss des Rezidivs interessiert, ist die Überlebenszeit ab Rezidiv am aussagekräftigsten. Wenn bei Studienpatienten kein Zeitpunkt des Todes ermittelbar ist, so wird zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Für die multivariate Analyse wird die Cox-Regression verwendet. Es werden Parameter berücksichtigt, die im univariaten Modell einen signifikanten Einfluss (Log-Rank-Test:  $p \leq 0,05$ ) auf das Überleben zeigen oder in der Literaturrecherche als signifikant beschrieben werden. Da die verwendeten Daten für die Cox-Regression unvollständig sind und unter 85 % liegen, wird zusätzlich eine Cox-Regression nach multipler Imputation mittels SPSS durchgeführt. Mittels der multiplen Imputation kann der Datensatz vervollständigt werden und erlangt somit eine größere Aussagekraft. Das jeweils berechnete Hazard wird mit seinem zugehörigen 95%igem Konfidenzintervall angegeben. Das Signifikanzniveau wird auch für die Regressionsanalyse nach Cox mit  $p \leq 0,05$  definiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs

An allen drei Studien CONKO-001, CONKO-005 und CONKO-006 haben insgesamt 912 Patienten teilgenommen. Bei dieser Gruppe kam es insgesamt bei 807 Patienten zu einem Rezidiv, das entspricht 88,5 %. Bei 689 Patienten wurde die Lokalisation des Rezidivs genau beschrieben, weshalb in dieser Arbeit lediglich dieses Patientenkollektiv näher betrachtet wird. **Tabelle 4** beschreibt das gesamte Patientenkollektiv, aus denen die 689 Patienten isoliert wurden.

**Tabelle 4:** Gesamte Studienkohorte

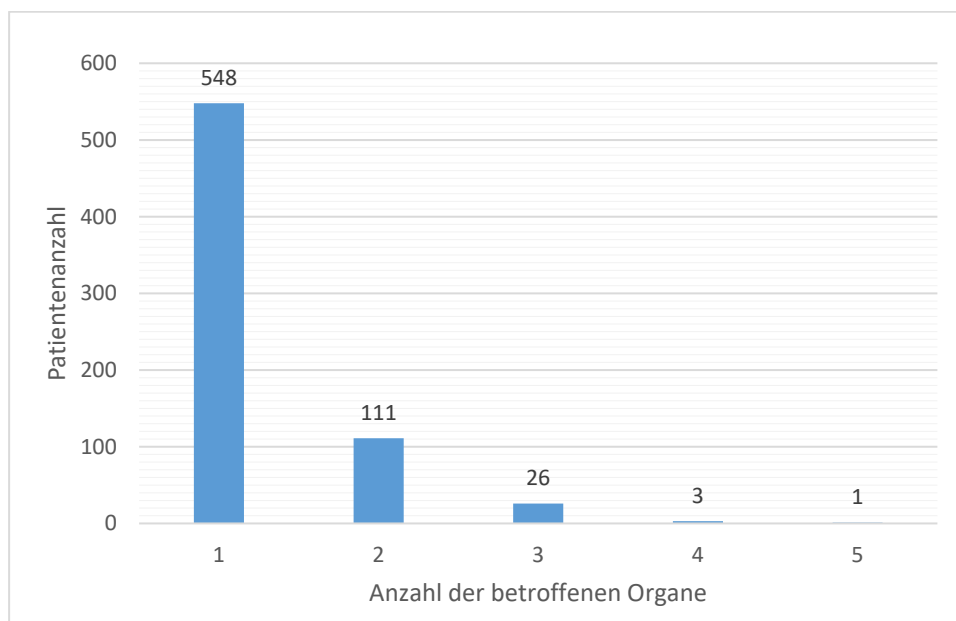
	CONKO-001 (Range/ %)		CONKO-005 (Range/ %)		CONKO-006 (Range/ %)	
	Gem	Ob.	Gem+Erlo	Gem	Gem+Sora	Gem+P
Patientenanzahl	179	175	219	217	57	65
medianes Alter in Jahren	62 (34-82)	62 (36-81)	63 (28-82)	65 (24-82)	63 (38-78)	63 (43-80)
medianer Karnofsky-Index, %	80 (60-100)	80 (50-100)	90 (60-100)	90 (60-100)	90 (70-100)	90 (60-100)
Geschlecht						
Frauen	74 (41)	77 (44)	91 (42)	98 (45)	24 (42)	27 (42)
Männer	105 (59)	98 (56)	128 (58)	119 (55)	33 (58)	38 (58)
Tumor-Status						
T1+T2	25 (14)	24 (14)	27 (12)	30 (14)	2 (3)	2 (3)
T3+T4	154 (86)	151(86)	192 (88)	187 (86)	55 (97)	63 (97)
Lymphknotenstatus						
N0	52 (29)	48 (27)	79 (36)	73 (34)	8 (14)	10 (15)
N1+N2	127 (71)	127 (73)	140 (64)	144 (66)	49 (86)	55 (85)
Resektionsstatus						
R0	145 (81)	148 (85)	219 (100)	217 (100)	0 (0)	0 (0)
R1	34 (19)	27 (15)	0 (0)	0 (0)	57 (100)	65 (100)
Grading						
G1+G2	113 (64)	105 (60)	140 (64)	137 (63)	33 (58)	33 (51)
G3	63 (35)	67 (38)	72 (33)	74 (34)	24 (42)	31 (48)
unbekannt	3 (2)	3 (2)	7 (3)	6 (3)	0 (0)	1 (2)
Rezidivrate	145 (81)	163 (93)	177(80,8)	184 (84,8)	56 (98,2)	64 (98,5)

	CONKO-001 (Range/ %)		CONKO-005 (Range/ %)		CONKO-006 (Range/ %)	
	Gem	Ob.	Gem+Erl	Gem	Gem+Sora	Gem+P
medianes krankheitsfreies Überleben in Monaten	13,4 (95% KI, 11,6-15,3)	6,7 (95% KI, 6,0-7,5)	11,4 (95% KI, 9,6-13,2)	11,4 (95% KI, 9,2-13,6)	8,5 (95% KI, 6,6-10,5)	9,3 (95% KI, 8,3-10,4)
	p < 0,001		p=0,26		p=0,814	
medianes Gesamtüberleben in Monaten	22,8 (95% KI, 18,5-27,2)	20,2 (95% KI, 17,7-22,8)	24,5 (95% KI, 21,1-27,8)	26,5 (95% KI, 22,4-30,6)	17,6 (95% KI, 12,2-23,1)	17,6 (95% KI, 12,2-23,1)
	p = 0,01		p = 0,61		p=0,481	

Insgesamt waren 58,5 % der Rezidivpatienten männlich (403/689) und 41,5 % (286/689) weiblich. Das mediane Alter der gesamten Kohorte lag zum Zeitpunkt der Operation bei 62 Jahren (34-81 Jahre), das mittlere Alter lag bei 61,4 Jahren. Frauen waren im Median zum OP-Zeitpunkt mit 61,7 Jahren etwa ein Jahr älter als Männer mit 61,2 Jahren.

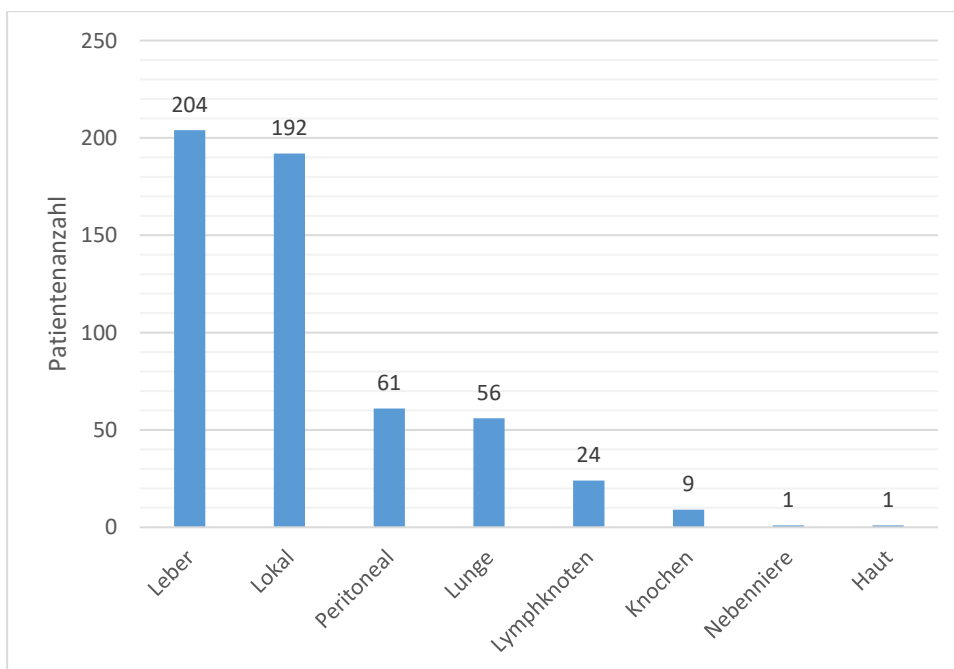
#### 4.1.1 Beschreibung des Rezidivs

Bei den meisten Patienten (548/689, 79,5 %) war bei der ersten Detektion eines Rezidivs nur ein Organ betroffen. Bei 16,1 % (111/689) waren bereits zwei Organe befallen. Der Befall von drei Organen wurde bei 3,8 % (26/689) und der Befall von vier Organen bei 0,4 % der Patienten (3/689) beobachtet. Ein Patient (0,2 %) war bereits in fünf Organen metastasiert. In **Abbildung 4** sind die Ergebnisse grafisch dargestellt.



**Abbildung 4:** Anzahl der betroffenen Organe zum Zeitpunkt des Rezidivs

Bei Patienten mit einem Rezidiv in nur einem Organ, war dieses am häufigsten in der Leber lokalisiert (204/548, 37,2 %). Dicht gefolgt von Lokalrezidiven (192/548, 35,0 %). Wesentlich seltener waren Peritoneal- (61/548, 11,1 %), Lungen- (56/548, 10,2 %), Lymphknoten- (24/548, 4,4 %) und Knochenmetastasen (9/548, 1,6 %). Jeweils ein Patient bekam Metastasen in der Nebenniere und in der Haut (je 1/548, 0,2 %). Die Ergebnisse sind in **Abbildung 5** für Patienten mit nur einem Organbefall grafisch dargestellt. Im Anhang 1 ist die komplette Aufteilung der Patienten nach ihrem Rezidiv in einer Tabelle zusammengefasst.

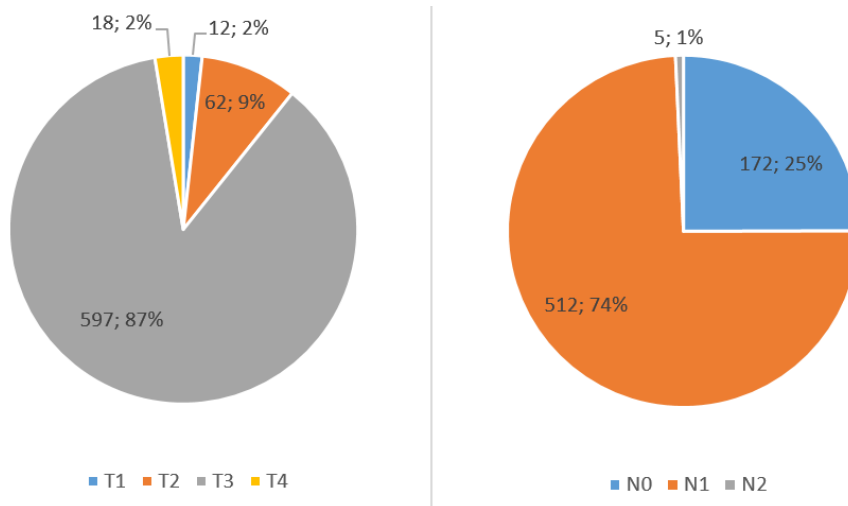


**Abbildung 5:** Lokalisation des Rezidivs bei Befall eines Organs

#### 4.1.2 Tumorcharakteristika

In **Tabelle 5** ist die Aufteilung der Tumorcharakteristika Lokalisation des Primärtumors, T-Status, N-Status und Grading für die Gesamtkohorte beschrieben. Am häufigsten war das Pankreaskarzinom im Pankreaskopf lokalisiert (88,7 %, 566/638). Die Tumorgröße ist bei 86,6 % der Patienten mit T3 beschrieben (597/689) und damit am häufigsten. Der Lymphknotenstatus entspricht bei den meisten Patienten einem N1 Status (74,3 % 512/689). Das Grading ist bei der Mehrheit der Patienten mit G2 klassifiziert worden (58,1 %, 393/677). Die weitere Aufteilung ist in **Tabelle 5** zu finden. Außerdem wurden die Verteilung der Tumorgröße und die des Lymphknotenstatus für die Gesamtkohorte in **Abbildung 6** grafisch dargestellt.





**Abbildung 6:** Tumorgröße und Lymphknotenstatus der Gesamtkohorte

**Tabelle 5:** Beschreibung der Tumorcharakteristika der Gesamtkohorte

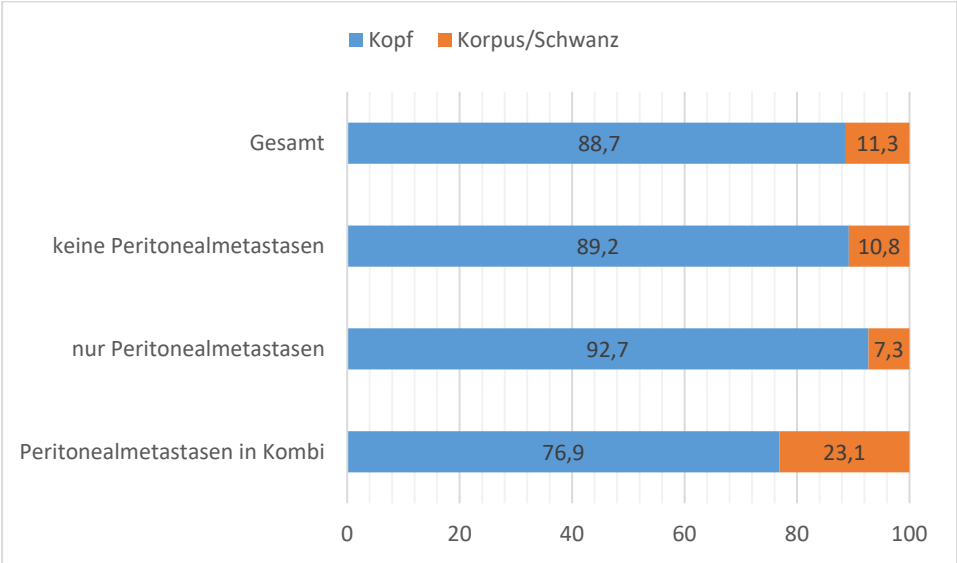
Tumorcharakteristika	Patientenanzahl (%)
<b>Primärtumor</b>	
Kopf	566 (88,7)
Korpus/Schwanz	72 (11,3)
<i>Gesamt</i>	638 (100)
<b>Tumorgröße</b>	
T1	12 (1,7)
T2	62 (9,0)
T3	597 (86,6)
T4	18 (2,6)
<b>Lymphknotenstatus</b>	
N0	172 (25,0)
N1	512 (74,3)
N2	5 (0,7)
<b>Grading</b>	
G1	18 (2,7)
G2	393 (58,1)
G3	266 (39,3)
<i>Gesamt</i>	677 (100)

#### 4.1.2.1 Tumorcharakteristika in Abhängigkeit des Rezidivs

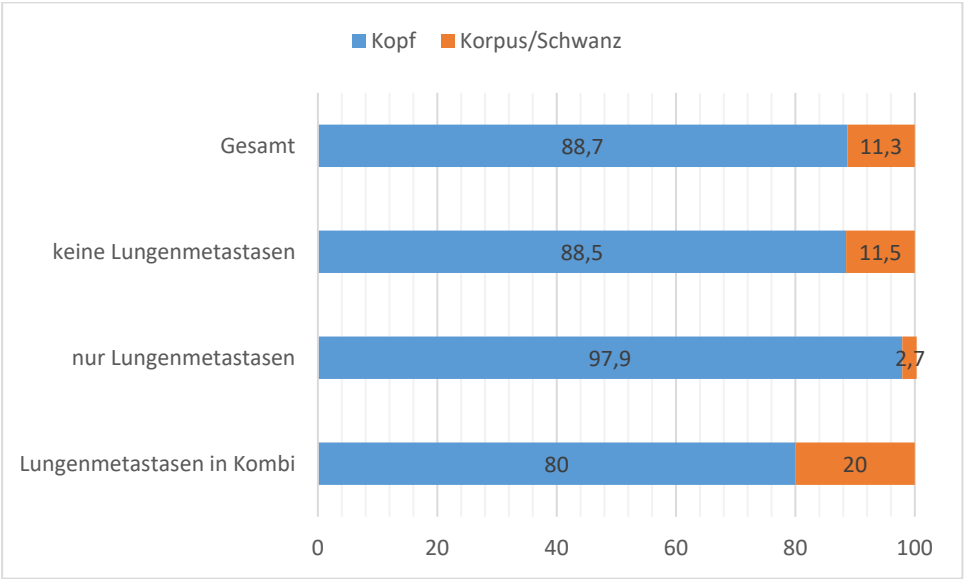
##### Lokalisation des Primärtumors

In **Tabelle 6** ist die Lokalisation des Rezidivs in Abhängigkeit des Primärtumors beschrieben. Die Unterschiede hinsichtlich der Lage des Primärtumors und des Rezidivs sind bei Peritonealmetastasen ( $p=0,041$ ) und Lungemetastasen ( $p=0,037$ ) signifikant unterschiedlich. So haben Patienten mit Lungenmetastasen fast ausschließlich den

Primärtumor im Pankreaskopf lokalisiert (97,9 %, 46/47). Eine Lokalisation im Schwanz- oder Korpusbereich ist im Vergleich zu Patienten ohne Lungenmetastasen (11,5 % 64/556) und besonders zu Patienten mit Lungenmetastasen in Kombination mit anderen Metastasen (20,0 % 7/35) häufiger. Ähnlich ist es bei Patienten mit Peritonealmetastasen. Eine Lokalisation des Primärtumors im Pankreaskopf ist bei Patienten, die ausschließlich Peritonealmetastasen als erstes Rezidiv erlitten haben, häufiger (92,7 % 51/55). Zur besseren Darstellung ist die Verteilung für Peritonealmetastasen in **Abbildung 7** und für Lungenmetastasen in **Abbildung 8** aufgetragen.



**Abbildung 7:** Lage Primärtumor in Abhängigkeit von Peritonealmetastasen (in %)



**Abbildung 8:** Lage Primärtumor in Abhängigkeit von Lungenmetastasen (in %)

**Tabelle 6:** Lokalisation des Primärtumors in Abhängigkeit des Rezidivs

		Kopf (%)	Korpus/Schwanz (%)	Chi-Quadrat-Test
Lebermetastase	keine Lebermetastase	326 (89,6)	38 (10,4)	p=0,708
	nur Lebermetastase	168 (88,0)	23 (12,0)	
	Lebermetastase in Kombi	72 (86,7)	11 (13,3)	
Lokalrezidiv	kein Lokalrezidiv	326 (88,8)	41 (11,2)	p=0,886
	nur Lokalrezidiv	165 (89,2)	20 (10,8)	
	Lokalrezidiv in Kombi	75 (87,2)	11 (12,8)	
Peritonealmetastasen	keine Peritonealmetastasen	485 (89,2)	59 (10,8)	<b>p=0,041</b>
	nur Peritonealmetastasen	51 (92,7)	4 (7,3)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	30 (76,9)	9 (23,1)	
Lungenmetastasen	keine Lungenmetastasen	492 (88,5)	64 (11,5)	<b>p=0,037</b>
	nur Lungenmetastasen	46 (97,9)	1 (2,7)	
	Lungenmetastasen in Kombi	28 (80,0)	7 (20,0)	

## Tumorgröße

Wird die Tumorgröße in Abhängigkeit des Rezidivs untersucht, werden keine signifikanten Unterschiede ersichtlich. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 7** zu sehen.

**Tabelle 7:** Tumorgröße in Abhängigkeit des Rezidivs

		T1+T2 (%)	T3+T4 (%)	Chi-Quadrat-Test
Lebermetastase	keine Lebermetastase	46 (11,6)	351 (88,4)	p=0,425
	nur Lebermetastase	22 (10,8)	182 (89,2)	
	Lebermetastase in Kombi	6 (6,8)	82 (93,2)	
Lokalrezidiv	kein Lokalrezidiv	47 (11,7)	354 (88,3)	p=0,297
	nur Lokalrezidiv	21 (10,9)	171 (89,1)	
	Lokalrezidiv in Kombi	6 (6,3)	90 (93,8)	
Peritonealmetastasen	keine Peritonealmetastasen	58 (9,9)	527 (90,1)	p=0,233
	nur Peritonealmetastasen	10 (16,4)	51 (83,6)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	6 (14,0)	37 (86,0)	
Lungenmetastasen	keine Lungenmetastasen	67 (11,3)	528 (88,7)	p=0,183
	nur Lungenmetastasen	2 (3,6)	54 (96,4)	
	Lungenmetastasen in Kombi	5 (13,2)	33 (86,8)	

## Lymphknotenstatus

In **Tabelle 8** ist die Korrelation zwischen postoperativen Lymphknotenstatus und Rezidivlokalisierung untersucht. Es ergeben sich laut des Chi-Quadrat-Tests keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 8:** Lymphknotenstatus in Abhängigkeit des Rezidivs

		N0 (%)	N1+N2 (%)	Chi-Quadrat-Test
Lebermetastase	keine Lebermetastase	99 (24,9)	298 (75,1)	p=1,000
	nur Lebermetastase	51 (25,0)	153 (75,0)	
	Lebermetastase in Kombi	22 (25,0)	66 (75,0)	
Lokalrezidiv	kein Lokalrezidiv	98 (24,4)	303 (75,6)	p=0,830
	nur Lokalrezidiv	51 (26,6)	141 (73,4)	
	Lokalrezidiv in Kombi	23 (24,0)	73 (76,0)	
Peritonealmetastasen	keine Peritonealmetastasen	138 (23,6)	447 (76,4)	p=0,142
	nur Peritonealmetastasen	20 (32,8)	41 (67,2)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	14 (32,6)	29 (67,4)	
Lungenmetastasen	keine Lungenmetastasen	153 (25,7)	442 (74,3)	p=0,423
	nur Lungenmetastasen	10 (17,9)	46 (82,1)	
	Lungenmetastasen in Kombi	9 (23,7)	29 (76,3)	

## Grading

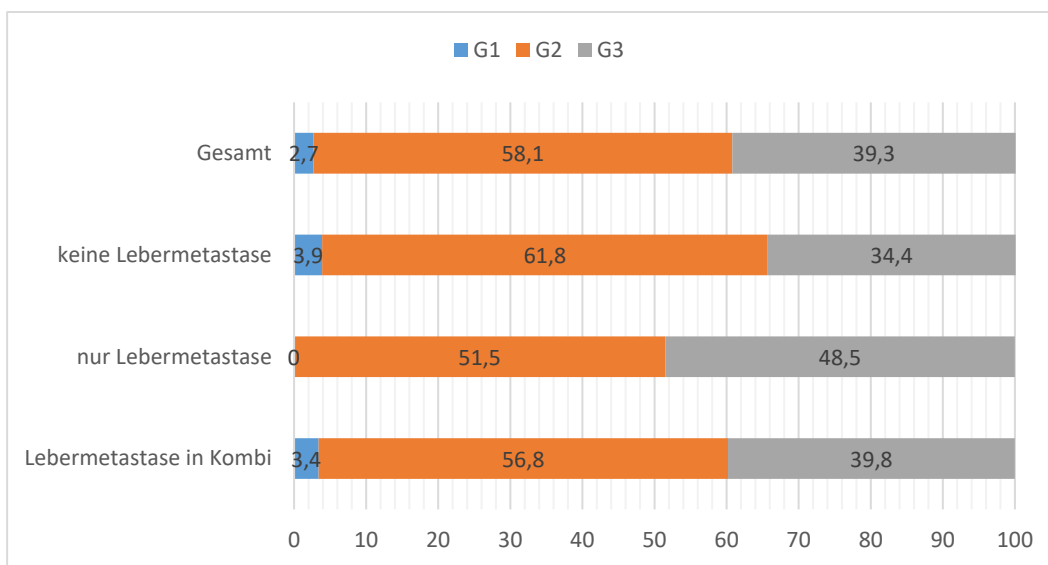
Wird die Korrelation zwischen Grading und Rezidivlokalisierung untersucht, so ergeben sich für Lebermetastasen ( $p=0,002$ ), Lokalrezidive ( $p=0,008$ ) und Lungenmetastasen ( $p=0,029$ ) signifikante Ergebnisse. Einen Überblick der Ergebnisse zeigt **Tabelle 9**.

Patienten mit Lebermetastasen weisen ein höheres Grading auf als Patienten ohne Lebermetastasen. Ein G3-Status wird bei 48,5 % (98/202) der Patienten, die Lebermetastasen ausbilden, beschrieben, während nur 34,4 % (133/387) der Patienten ohne Lebermetastasen einen G3-Status zugeteilt bekommen. Die weitere Aufteilung des Gradings nach Lebermetastasen ist grafisch in **Abbildung 9** dargestellt.

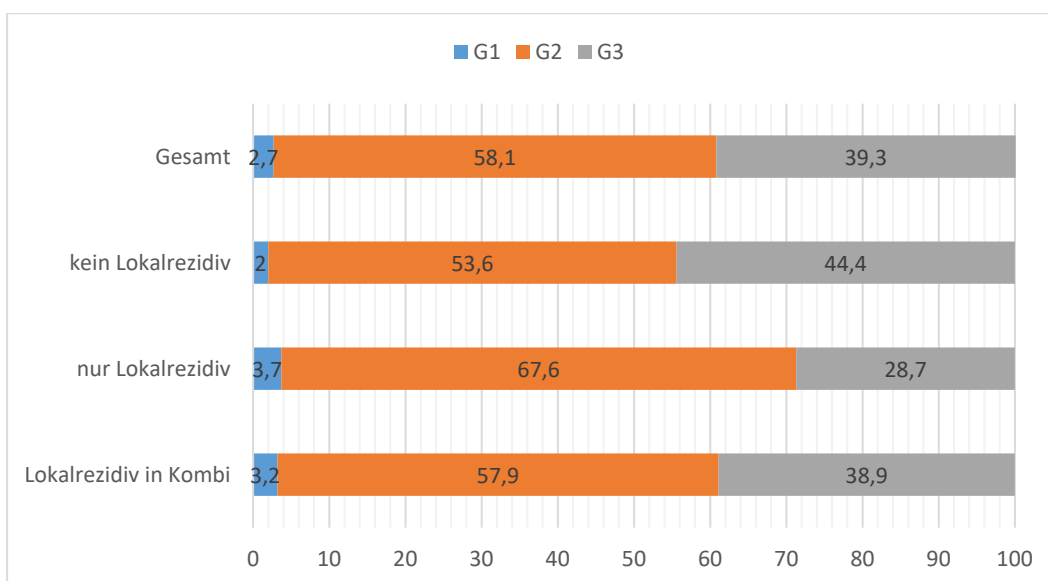
In **Abbildung 10** ist das Grading nach Lokalrezidiv aufgetragen. Patienten, die nur ein Lokalrezidiv ausbilden, wurden mit einem niedrigeren Grading beschrieben. So haben 61,3 % der Patienten (134/188) mit Lokalrezidiv ein Grading von G1 oder G2 zugeteilt bekommen, während Patienten ohne Lokalrezidiv nur in 55,6 % der Fälle (219/394) mit G1 oder G2 beschrieben wurden. 61,1 % der Patienten (58/95), die zum Zeitpunkt der

Detektion des Rezidivs bereits mehrfach metastasiert waren und unter anderem ein Lokalrezidiv beschrieben wurde, konnte ein niedriges Grading von G1 oder G2 zugeordnet werden.

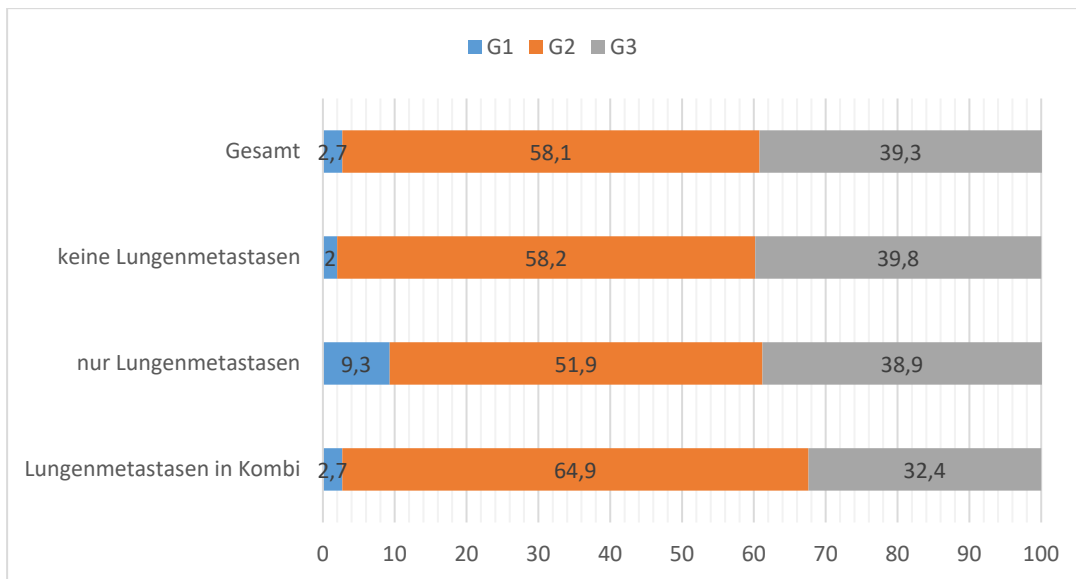
Wird die Korrelation zwischen Grading und Lungenmetastasen untersucht, fällt auf, dass 9,3 % der Patienten mit Lungenmetastasen (5/54) ein Grading von G1 zugeordnet bekamen. Damit ist der G1-Status unter Patienten mit Lungenmetastasen besonders häufig vertreten. Patienten, die ein Rezidiv in Kombination mit Lungenmetastasen ausbilden, (67,6 %, 25/37) kann insgesamt ein besseren Grading von G1 oder G2 zugeordnet werden. Die Aufteilung des Gradings nach Lungenmetastasen ist in **Abbildung 11** dargestellt.



**Abbildung 9:** Grading in Abhängigkeit von Lebermetastasen in Prozent



**Abbildung 10:** Grading in Abhängigkeit von Lokalrezidiv in Prozent



**Abbildung 11:** Grading in Abhängigkeit von Lungenmetastasen

**Tabelle 9:** Grading in Abhängigkeit vom Rezidiv

		G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	Chi-Quadrat-Test
Leber- metastase	keine Lebermetastase	15 (3,9)	239 (61,8)	133 (34,4)	<b>p=0,002</b>
	nur Lebermetastase	0 (0)	104 (51,5)	98 (48,5)	
	Lebermetastase in Kombi	3 (3,4)	50 (56,8)	35 (39,8)	
Lokal- rezidiv	kein Lokalrezidiv	8 (2,0)	211 (53,6)	175 (44,4)	<b>p=0,008</b>
	nur Lokalrezidiv	7 (3,7)	127 (67,6)	54 (28,7)	
	Lokalrezidiv in Kombi	3 (3,2)	55 (57,9)	37 (38,9)	
Peritoneal- metastasen	keine Peritonealmetastasen	15 (2,6)	239 (59,0)	221 (38,4)	p=0,819
	nur Peritonealmetastasen	2 (3,4)	32 (54,2)	25 (42,4)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	1 (2,3)	22 (51,2)	20 (46,5)	
Lungen- metastasen	keine Lungenmetastasen	12 (2,0)	341 (58,2)	233 (39,8)	<b>p=0,029</b>
	nur Lungenmetastasen	5 (9,3)	28 (51,9)	21 (38,9)	
	Lungenmetastasen in Kombi	1 (2,7)	24 (64,9)	12 (32,4)	

#### 4.1.3 Operationsmethode und postoperative Parameter

In **Tabelle 11** sind folgende Parameter für die Gesamtkohorte beschrieben: Operationsmethode, R-Status, Tumormarker CA 19-9 und Karnofsky-Index. Am

häufigsten (50,4 %, 337/668) wurde eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPPD) durchgeführt. Nur bei 30 von 668 Patienten (4,5 %) wurde die komplette Bauchspeicheldrüse entfernt.

Patienten mit einem R0-Status finden sich in der Gesamtkohorte häufiger (78,1 %, 538/689). Dies mag darin begründet liegen, dass Studienpatienten der CONKO-005 ausschließlich einen R0-Status aufwiesen. Außerdem überwiegt der Anteil von CONKO-001 Patienten mit R0-Status. Die Kohorte der CONKO-006 Patienten bestand ausschließlich aus R1- Resezierten. Die genaue Einteilung der Studienpatienten nach Resektionsstatus kann **Tabelle 10** entnommen werden.

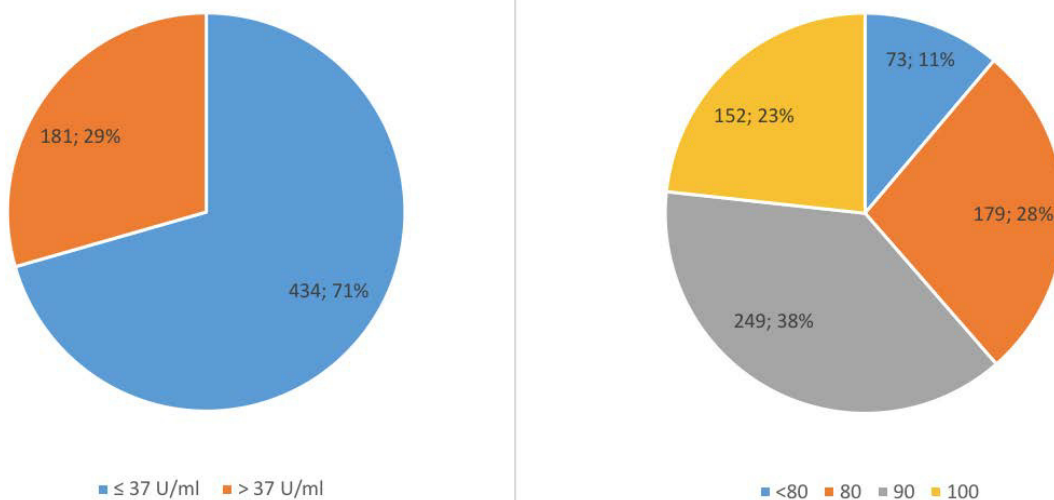
**Tabelle 10:** Studienteilnehmer nach Resektionsstatus

	R0	R1
CONKO-001	226	51
CONKO-005	312	0
CONKO-006	0	100

Der postoperative CA 19-9 Wert war bei der Mehrheit (70,6 %, 434/615) nicht erhöht. Lediglich 29,4 % der Studienpatienten (181/615) wiesen erhöhte CA 19-9 Werte postoperativ auf.

Der Karnofsky-Index wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung vor der Studienteilnahme bestimmt. Das bedeutet, dass dieser Wert vor Gabe der ersten adjuvanten Chemotherapie und nach der Operation bemessen wurde. Am häufigsten (38,1 %, 249/653) wurde ein Karnofsky-Index von 90 vergeben. Karnofsky-Werte unter 80 wurden bei 73/653 Patienten (11,2 %) vergeben.

Die Verteilung der postoperativen CA 19-9 Werte und des Karnofsky-Index ist in **Abbildung 12** dargestellt.



**Abbildung 12:** CA 19-9 postoperativ und Karnofsky-Index für die Gesamtkohorte

**Tabelle 11:** Beschreibung der Operationsmethode und postoperativer Parameter

Operation und postop. Parameter	Patientenzahl (%)
<b>Operationsmethode</b>	
Kausch-Whipple	229 (34,3)
Linksresektion	72 (10,8)
pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion	337 (50,4)
totale Pankreatektomie	30 (4,5)
Gesamt	668
<b>Resektionsstatus</b>	
R0	538 (78,1)
R1	151 (21,9)
<b>CA 19-9 post-OP</b>	
≤ 37 U/ml	434 (70,6)
> 37 U/ml	181 (29,4)
Gesamt	615
<b>Karnofsky-Index</b>	
<80	73 (11,2)
80	179 (27,4)
90	249 (38,1)
100	152 (23,3)
Gesamt	653



### 4.1.3.1 Operationsmethode und postoperative Parameter in Abhängigkeit von der Lokalisation des Rezidivs

#### Operationsmethode

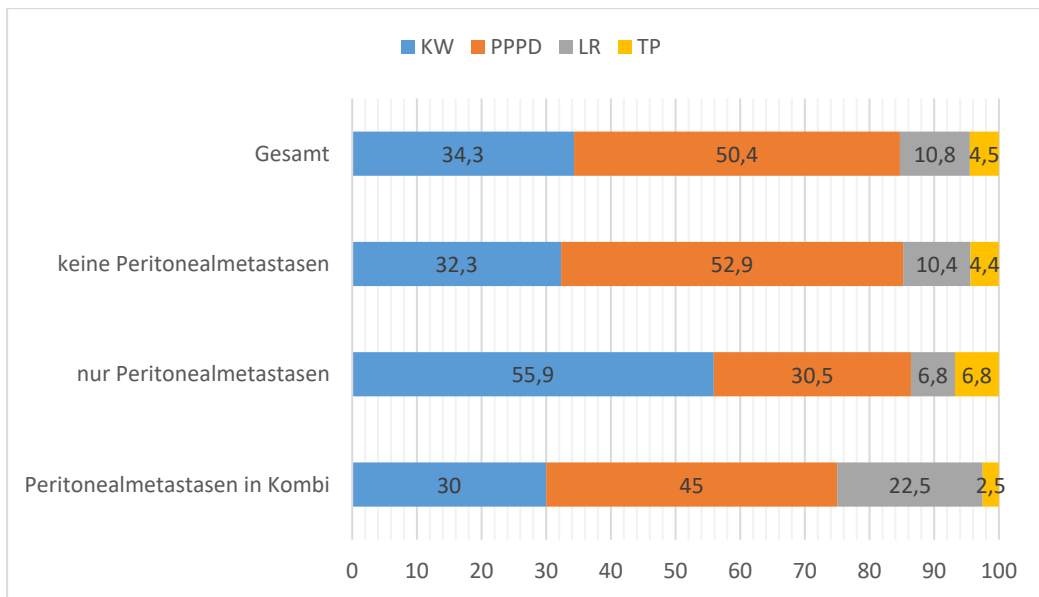
In **Tabelle 12** ist die Operationsmethode in Abhängigkeit von der Lokalisation des Rezidivs beschrieben. Signifikante Ergebnisse finden sich bei Lokalrezidiv ( $p=0,029$ ), Peritonealmetastasen ( $p=0,001$ ) und Lungenmetastasen ( $p=0,014$ ).

In **Abbildung 13** ist die Operationsmethode in Abhängigkeit vom Lokalrezidiv grafisch dargestellt. Es ist erkennbar, dass Patienten mit Lokalrezidiv, unabhängig, ob zum Zeitpunkt der Detektion des Rezidivs nur ein Lokalrezidiv oder auch andere Metastasen vorlagen, häufiger (56,7 %, 106/187 und 56,7 %, 51/90) einer PPPD unterzogen wurden. Patienten, die erstmalig nur Peritonealmetastasen ausbildeten, wurden zu 55,9 % (33/59) nach Kausch-Whipple operiert. Damit ist der Anteil von Kausch-Whipple-Operationen in dieser Untergruppe am höchsten. Die weitere Verteilung der Operationsmethoden nach Peritonealmetastasen ist in **Abbildung 14** dargestellt.

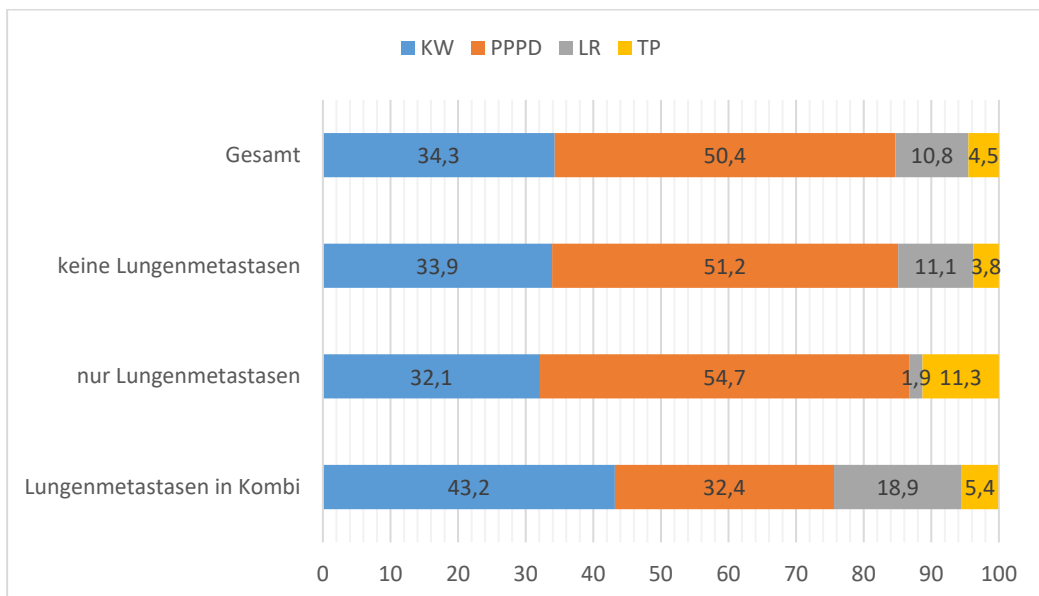
Patienten ausschließlich mit Lungenmetastasen zum Zeitpunkt der Rezidivbeschreibung erhielten in 54,7 % (29/54) der Fälle eine PPPD. Besonders selten (1,9 %, 1/54) wurde in dieser Patientengruppe eine Linksresektion durchgeführt. Die weitere Aufteilung der Operationsmethode nach Lungenmetastasen ist in **Abbildung 15** zu erkennen.



**Abbildung 13:** Operationsmethode in Korrelation zu Lokalrezidiv (in%)



**Abbildung 14:** Operationsmethode in Korrelation zu Peritonealmetastasen (in %)



**Abbildung 15:** Operationsmethode in Korrelation zu Lungenmetastasen (in %)

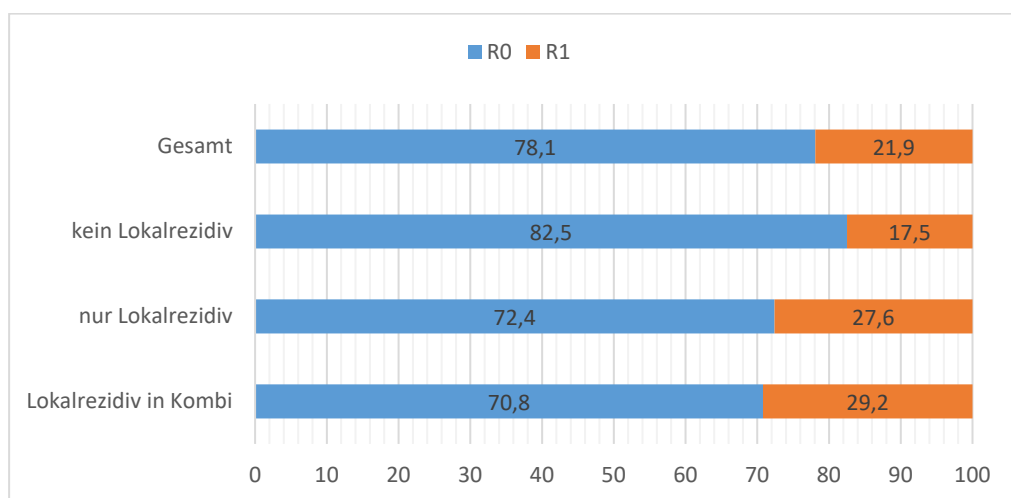
**Tabelle 12:** Operationsmethode in Abhängigkeit des Rezidivs

		KW (%)	LR (%)	PPPD (%)	TP (%)	Chi-Quadrat-Test
Lebermetastase	keine Lebermetastase	136 (35,5)	38 (9,9)	190 (49,6)	19 (5,0)	p=0,914
	nur Lebermetastase	63 (31,7)	23 (11,6)	105 (52,8)	8 (4,0)	
	Lebermetastase in Kombi	30 (34,9)	11 (12,8)	42 (48,8)	3 (3,5)	

		KW (%)	LR (%)	PPPD (%)	TP (%)	Chi- Quadrat- Test
Lokalrezidiv	kein Lokalrezidiv	146 (37,3)	41 (10,5)	180 (46,0)	24 (6,1)	<b>p=0,029</b>
	nur Lokalrezidiv	59 (31,6)	20 (10,7)	106 (56,7)	2 (1,1)	
	Lokalrezidiv in Kombi	24 (26,7)	11 (12,2)	51 (56,7)	4 (4,4)	
Peritoneal- metastasen	keine Peritonealmetastasen	184 (32,3)	59 (10,4)	301 (52,9)	25 (4,4)	<b>p=0,001</b>
	nur Peritonealmetastasen	33 (55,9)	4 (6,8)	18 (30,5)	4 (6,8)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	12 (30,0)	9 (22,5)	18 (45,0)	1 (2,5)	
Lungen- metastasen	keine Lungenmetastasen	196 (33,9)	64 (11,1)	296 (51,2)	22 (3,8)	<b>p=0,014</b>
	nur Lungenmetastasen	17 (32,1)	1 (1,9)	29 (54,7)	6 (11,3)	
	Lungenmetastasen in Kombi	16 (43,2)	7 (18,9)	12 (32,4)	2 (5,4)	

### Resektionsstatus

Wird der Resektionsstatus in Abhängigkeit von der Lokalisation des Rezidivs untersucht, so findet sich ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,004$ ) für Patienten mit Lokalrezidiv. Diese haben signifikant häufiger einen R1-Status als Patienten ohne Lokalrezidiv (72,4 % 139/192 bzw. 70,8 % 68/96 vs. 82,5 % 331/401). Dieser Zusammenhang wird In **Abbildung 16** verdeutlicht. Die gesamten Ergebnisse der Untersuchung zeigt **Tabelle 13**.



**Abbildung 16:** Resektionsstatus in Abhängigkeit des Lokalrezidivs (in %)

**Tabelle 13:** Resektionsstatus in Abhängigkeit des Rezidivs

		R0 (%)	R1 (%)	Chi-Quadrat-Test
Leber- metastase	keine Lebermetastase	302 (76,1)	95 (23,9)	p=0,147
	nur Lebermetastase	169 (82,8)	35 (17,2)	
	Lebermetastase in Kombi	67 (76,1)	21 (23,9)	
Lokal- rezidiv	kein Lokalrezidiv	331 (82,5)	70 (17,5)	<b>p=0,004</b>
	nur Lokalrezidiv	139 (72,4)	53 (27,6)	
	Lokalrezidiv in Kombi	68 (70,8)	28 (29,2)	
Peritoneal- metastasen	keine Peritonealmetastasen	460 (78,6)	125 (21,4)	p=0,594
	nur Peritonealmetastasen	47 (77,0)	14 (23,0)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	31 (72,1)	12 (27,9)	
Lungen- metastasen	keine Lungenmetastasen	462 (77,6)	133 (22,4)	p=0,776
	nur Lungenmetastasen	45 (80,4)	11 (19,6)	
	Lungenmetastasen in Kombi	31 (81,6)	7 (18,4)	

### CA 19-9-Wert postoperativ

In **Tabelle 14** ist der postoperative CA 19-9 Wert in Abhängigkeit der Lokalisation des Rezidivs untersucht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

**Tabelle 14:** Ca 19-9 postoperativ in Abhängigkeit des Rezidivs

		≤37 U/ml (%)	>37 U/ml (%)	Chi-Quadrat-Test
Leber- metastase	keine Lebermetastase	249 (70,1)	106 (29,9)	p=0,836
	nur Lebermetastase	132 (72,1)	51 (27,9)	
	Lebermetastase in Kombi	53 (68,8)	24 (31,2)	
Lokal- rezidiv	kein Lokalrezidiv	252 (71,0)	103 (29,0)	p=0,789
	nur Lokalrezidiv	124 (71,3)	50 (28,7)	
	Lokalrezidiv in Kombi	58 (67,4)	28 (32,6)	
Peritoneal- metas- tasen	keine Peritonealmetastasen	370 (70,5)	155 (29,5)	p=0,985
	nur Peritonealmetastasen	36 (70,6)	15 (29,4)	

		≤37 U/ml (%)	>37 U/ml (%)	Chi- Quadrat- Test
	Peritonealmetastasen in Kombi	28 (71,8)	11 (28,2)	
Lungen- metastasen	keine Lungenmetastasen	381 (70,9)	156 (29,1)	p=0,086
	nur Lungenmetastasen	27 (58,7)	19 (41,3)	
	Lungenmetastasen in Kombi	26 (81,3)	6 (18,8)	

## Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index wurde in Abhängigkeit zur Rezidivlokalisierung untersucht. **Tabelle 15** zeigt die zugehörigen Ergebnisse. Es konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

**Tabelle 15:** Karnofsky-Index in Abhängigkeit des Rezidivs

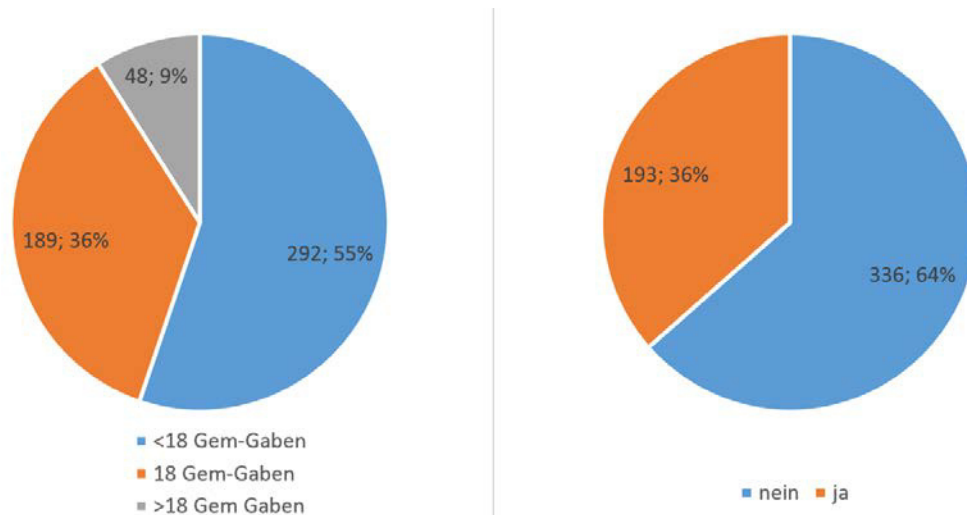
		<80 (%)	80 (%)	90 (%)	100 (%)	Chi- Quadrat- Test
Lebermetastase	keine Lebermetastase	42 (11,2)	98 (26,1)	147 (39,2)	88 (23,5)	p=0,187
	nur Lebermetastase	26 (13,5)	60 (31,1)	70 (36,3)	37 (19,2)	
	Lebermetastase in Kombi	5 (5,9)	21 (24,7)	32 (37,6)	27 (31,8)	
Lokalrezidiv	kein Lokalrezidiv	50 (13,2)	112 (29,5)	129 (33,9)	89 (23,4)	p=0,118
	nur Lokalrezidiv	18 (10,0)	44 (24,4)	77 (42,8)	41 (22,8)	
	Lokalrezidiv in Kombi	5 (5,4)	23 (24,7)	43 (46,2)	22 (23,7)	
Peritoneal- metastasen	keine Peritonealmetastasen	62 (11,2)	151 (27,2)	214 (38,6)	128 (23,1)	p=0,309
	nur Peritonealmetastasen	9 (15,8)	19 (33,3)	15 (26,3)	14 (24,6)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	2 (4,9)	9 (22,0)	20 (48,8)	10 (24,4)	
Lungen- metastasen	keine Lungenmetastasen	62 (11,0)	154 (27,3)	216 (38,2)	133 (23,5)	p=0,190
	nur Lungenmetastasen	9 (17,6)	18 (35,3)	14 (27,5)	10 (19,6)	
	Lungenmetastasen in Kombi	2 (5,4)	7 (18,9)	19 (51,4)	9 (24,3)	

#### 4.1.4 Adjuvante Chemotherapie

In diesem Kapitel wird die adjuvante Therapie, welche die Patienten erhielten, beschrieben. In **Tabelle 16** wird die Aufteilung in die Studienarme und damit die erhaltene adjuvante Chemotherapie, die Anzahl der erhaltenen Gemcitabin Einzeldosen, die Vollständigkeit der adjuvanten Therapie und der zeitliche Abstand zwischen Operation und Chemotherapie für die Gesamtkohorte beschrieben.

Insgesamt haben die meisten Patienten (45,3 %, 312/689) an der CONKO-005 Studie teilgenommen. Es erhielten 22,9 % (158/689) eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin und Erlotinib. Diese Gruppe bildet den größten Studienarm. Die wenigsten Patienten haben an der CONKO-006 Studie teilgenommen. Insgesamt 100 Patienten (14,5 %) erhielten ihre adjuvante Chemotherapie im Rahmen dieser Studie. Eine besondere Untergruppe bilden die Patienten der CONKO-001 Studie, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten. Insgesamt 148 Patienten (21,5 %) wurden somit nach ihrer Operation ausschließlich beobachtet bis zum Zeitpunkt ihres Rezidivs. Alle anderen 541 Patienten (78,5 %) erhielten eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin allein oder einer Kombination aus Gemcitabin.

Um einen Eindruck von der Menge der erhaltenen adjuvanten Chemotherapie zu erhalten, wurde die Menge der Einzelgaben von Gemcitabin untersucht. Für 530 von 689 Patienten lag diese Information vor. Die adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin im Rahmen der CONKO-001 und der CONKO-005 Studie bestand insgesamt aus sechs Zyklen a drei Gaben pro Zyklus. Das entspricht 18 Einzelgaben Gemcitabin. Für Patienten der CONKO-006 Studie war eine adjuvante Chemotherapie von zwölf Zyklen mit Gemcitabin vorgesehen, also insgesamt 36 Einzelgaben. Das heißt alle Patienten, die über 18 Gemcitabin-Gaben erhalten haben, sind Teilnehmer der CONKO-006 Studie. Aus diesem Grund wurde die Variable der Vollständigkeit der adjuvanten Chemotherapie geschaffen. Eine Vollständigkeit der adjuvanten Chemotherapie war dann erreicht, wenn alle Gemcitabin Gaben erhalten wurden. Für CONKO-001 und CONKO-005 Patienten ist dies nach 18 Gaben erreicht, für CONKO-006 Patienten erst nach 36 Gaben. 36,4 % der Patienten (193/530) erhielten ihre gesamte adjuvante Chemotherapie. Der größte Teil (63,6 %, 337/530) erhielt die adjuvante Therapie allerdings nicht vollständig. Der Zusammenhang ist in **Abbildung 17** dargestellt.



**Abbildung 17:** Gemcitabin-Einzelgaben und Vollständigkeit der adjuvanten Therapie

Um die adjuvante Therapie weiter zu untersuchen, wurde der zeitliche Abstand zwischen Operation und Chemotherapie betrachtet. Dabei wurden alle Patienten des Beobachtungsarms der CONKO-001 Studie ausgeschlossen. Von 534 Patienten erhielten 279 (52,2 %) die Chemotherapie innerhalb von sechs Wochen oder weniger. Die anderen 255 Patienten (47,8 %) erhielten die adjuvante Therapie nach über sechs Wochen.

**Tabelle 16:** Beschreibung der Charakteristika der adjuvanten Therapie

Charakteristikum der adjuvanten Therapie	Patientenzahl (%)
Studienarm	
005-Gem	154 (22,4)
005-Gem+Erlotinib	158 (22,9)
006- Gem+Placebo	56 (8,1)
006- Gem+Sorafenib	44 (6,4)
001- Gem	129 (18,7)
001- Observation	148 (21,5)
Anzahl erhaltener Gemcitabin-Einzeldosen	
<18	292 (55,2)
18	189 (35,7)
>18	48 (9,1)
Gesamt	529
Adjuvante Therapie vollständig	
nein	336 (63,5)
ja	193 (36,5)
Gesamt	529

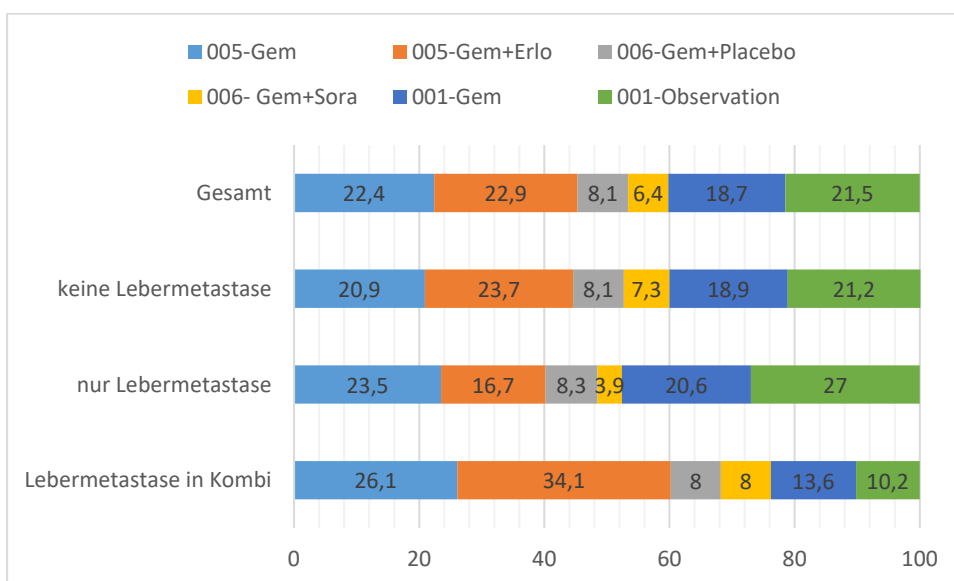
Charakteristikum der adjuvanten Therapie	Patientenzahl (%)
Zeit zwischen Operation und Chemotherapie	
≤ 6 Wochen	279 (52,2)
> 6 Wochen	255 (47,8)
Gesamt	534

#### 4.1.4.1 Adjuvante Chemotherapie in Abhängigkeit des Rezidivs

##### Studienarm

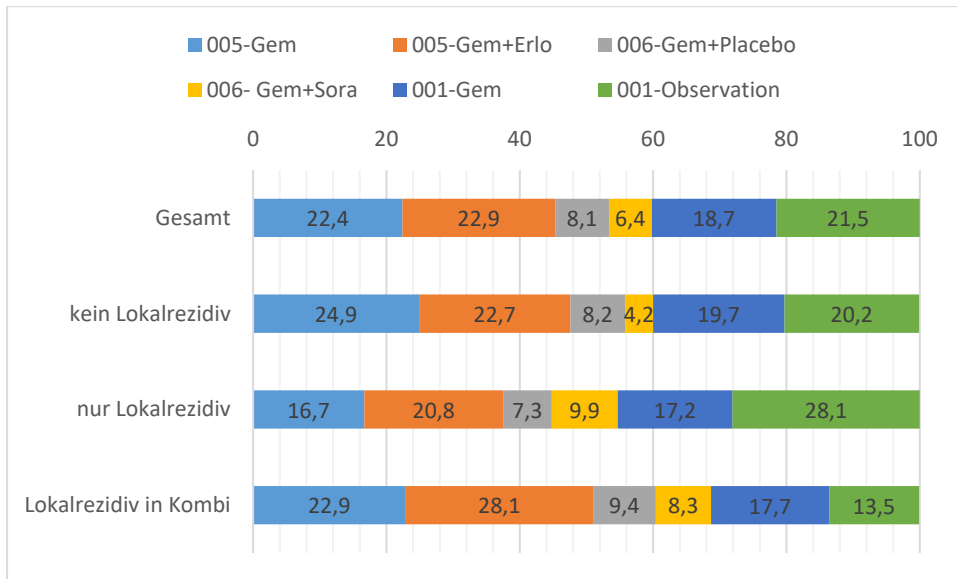
Wird der Studienarm in Abhängigkeit vom Rezidiv untersucht, ergeben sich für Lebermetastasen ( $p=0,016$ ) und Lokalrezidiv ( $p=0,024$ ) signifikante Ergebnisse. Die Resultate sind in **Tabelle 17** vollständig dargestellt. Patienten mit Lebermetastase und anderen Metastaskombinationen zum Zeitpunkt der Rezidivdetektion befanden sich zu 34,1 % (30/88) und damit besonders häufig im Arm der CONKO-005 Studie, welche Gemcitabin und Erlotinib adjuvant erhielt. Im Gegensatz dazu waren Patienten, die nur Lebermetastasen ausbildeten am häufigsten (27 %, 55/204) in der Beobachtungsgruppe der CONKO-001 Studie zu finden. Patienten ohne Lebermetastase zum Zeitpunkt der ersten Rezidivbeschreibung erhielten am häufigsten (23,7 %, 94/397) Gemcitabin und Erlotinib innerhalb der CONKO-005 Studie. Die Patientengruppe ohne Lebermetastasen ähnelte der Gesamtpopulation am meisten. Die Resultate sind in **Abbildung 18** grafisch dargestellt.

Bei der Aufteilung der Studienarme nach Lokalrezidiv verhält es sich ähnlich der Aufteilung nach Lebermetastasen. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 19** zu finden.



**Abbildung 18:** Studienarm in Abhängigkeit von Lebermetastasen (in %)





**Abbildung 19:** Studienarm in Abhängigkeit vom Lokalrezidiv (in %)

**Tabelle 17:** Studienarm in Abhängigkeit des Rezidivs

		005-Gem	005-Gem + Erlo	006-Gem+ Placebo	006-Gem + Sora	001-Gem	001-Observation	Chi-Quadrat-Test
Lebermetastasen	keine Lebermetastase	83 (20,9)	94 (23,7)	32 (8,1)	29 (7,3)	75 (18,9)	84 (21,2)	<b>p=0,016</b>
	nur Lebermetastase	48 (23,5)	34 (16,7)	17 (8,3)	8 (3,9)	42 (20,6)	55 (27,0)	
	Lebermetastase in Kombi	23 (26,1)	30 (34,1)	7 (8,0)	7 (8,0)	12 (13,6)	9 (10,2)	
Lokalrezidiv	kein Lokalrezidiv	100 (24,9)	91 (22,7)	33 (8,2)	17 (4,2)	79 (19,7)	81 (20,2)	<b>p=0,024</b>
	nur Lokalrezidiv	32 (16,7)	40 (20,8)	14 (7,3)	19 (9,9)	33 (17,2)	54 (28,1)	
	Lokalrezidiv in Kombi	22 (22,9)	27 (28,1)	9 (9,4)	8 (8,3)	17 (17,7)	13 (13,5)	
Peritonealmetastasen	keine Peritonealmetastasen	136 (23,2)	131 (22,4)	44 (7,5)	38 (6,5)	106 (18,1)	130 (22,2)	p=0,185
	nur Peritonealmetastasen	10 (16,4)	11 (18,0)	6 (9,8)	4 (6,6)	16 (26,2)	14 (23,0)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	8 (18,6)	16 (37,2)	6 (14,0)	2 (4,7)	7 (16,3)	4 (9,3)	

		005-Gem	005-Gem + Erlo	006-Gem+ Placebo	006-Gem + Sora	001-Gem	001-Obser- vation	Chi- Quadrat- Test
Lungenmetastasen	keine Lungenmetastasen	130 (21,8)	130 (21,8)	49 (8,2)	40 (6,7)	109 (18,3)	137 (23,0)	p=0,089
	nur Lungenmetastasen	12 (21,4)	14 (25,0)	5 (8,9)	1 (1,8)	15 (26,8)	9 (16,1)	
	Lungenmetastasen in Kombi	12 (31,6)	14 (36,8)	2 (5,3)	3 (7,9)	5 (13,2)	2 (5,3)	

### Anzahl Gemcitabin-Einzelgaben

In **Tabelle 18** sind die Gemcitabin-Einzelgaben in Abhängigkeit des Rezidivs untersucht. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 18:** Gemcitabin-Einzelgaben in Abhängigkeit des Rezidivs

		< 18 Gaben (%)	18 Gaben (%)	> 18 Gaben (%)	Chi- Quadrat- Test
Leber- metastasen	keine Lebermetastase	168 (54,5)	108 (35,1)	32 (10,4)	p=0,373
	nur Lebermetastase	87 (60,0)	48 (33,1)	10 (6,9)	
	Lebermetastase in Kombi	37 (48,7)	33 (43,4)	6 (7,9)	
Lokal- rezidiv	kein Lokalrezidiv	184 (59,0)	106 (34,0)	22 (7,1)	p=0,131
	nur Lokalrezidiv	65 (47,4)	54 (39,4)	18 (13,1)	
	Lokalrezidiv in Kombi	43 (53,8)	29 (36,3)	8 (10,0)	
Peritoneal- metastasen	keine Peritonealmetastasen	246 (55,3)	160 (36,0)	39 (8,8)	p=0,801
	nur Peritonealmetastasen	27 (57,4)	14 (29,8)	6 (12,8)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	19 (51,4)	15 (40,5)	3 (8,1)	
Lungen- metastasen	keine Lungenmetastasen	242 (53,9)	164 (36,5)	43 (9,6)	p=0,611
	nur Lungenmetastasen	30 (65,2)	13 (28,3)	3 (6,5)	
	Lungenmetastasen in Kombi	20 (58,8)	12 (35,3)	2 (5,9)	

## Vollständigkeit der adjuvanten Therapie

In **Tabelle 19** sind die Ergebnisse dargestellt, die bei der Untersuchung der Vollständigkeit der adjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit des Rezidivs entstanden sind. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Rezidivgruppen festgestellt werden.

**Tabelle 19:** Vollständigkeit der adjuvanten Therapie in Abhängigkeit des Rezidivs

		Nein (%)	Ja (%)	Chi-Quadrat-Test
Lebermetastasen	keine Lebermetastase	195 (63,3)	113 (36,7)	p=0,270
	nur Lebermetastase	98 (67,6)	47 (32,4)	
	Lebermetastase in Kombi	43 (56,6)	33 (43,4)	
Lokalrezidiv	kein Lokalrezidiv	203 (65,1)	109 (34,9)	p=0,572
	nur Lokalrezidiv	82 (59,9)	55 (40,1)	
	Lokalrezidiv in Kombi	51 (63,7)	29 (36,3)	
Peritonealmetastasen	keine Peritonealmetastasen	281 (63,1)	164 (36,9)	p=0,549
	nur Peritonealmetastasen	33 (70,2)	14 (29,8)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	22 (59,5)	15 (40,5)	
Lungenmetastasen	keine Lungenmetastasen	282 (62,8)	167 (37,2)	p=0,724
	nur Lungenmetastasen	31 (67,4)	15 (32,6)	
	Lungenmetastasen in Kombi	23 (67,6)	11 (32,4)	

## Zeitlicher Abstand zwischen Operation und adjuvanter Chemotherapie

Der zeitliche Abstand zwischen Operation und Chemotherapie wurde in Abhängigkeit zum Rezidiv untersucht. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 20** dargestellt.

**Tabelle 20:** Abstand zwischen OP und Chemotherapie in Abhängigkeit des Rezidivs

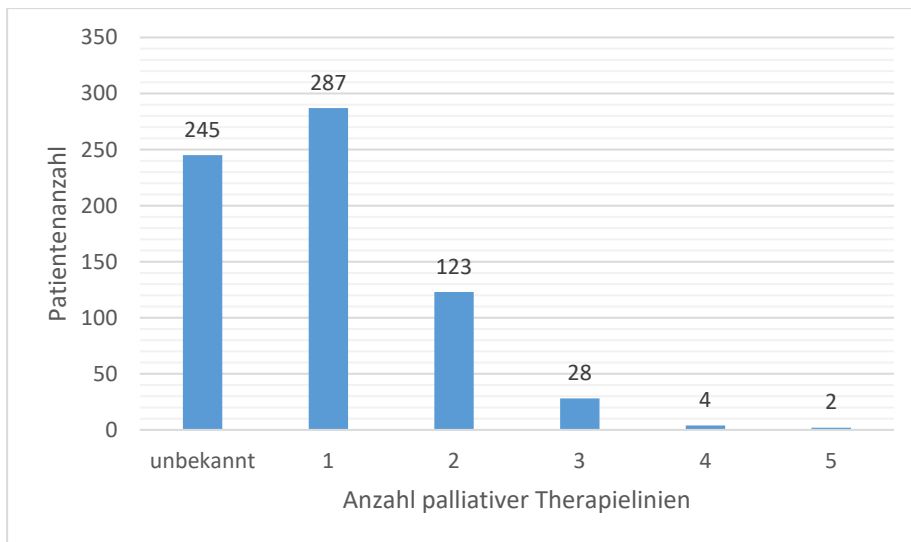
		≤ 6 Wochen (%)	> 6 Wochen (%)	Chi-Quadrat-Test
Lebermetastase	keine Lebermetastase	152 (49,2)	157 (50,8)	p=0,075
	nur Lebermetastase	88 (60,3)	58 (39,7)	
	Lebermetastase in Kombi	39 (49,4)	40 (50,6)	
Lokalrezidiv	kein Lokalrezidiv	167 (53,0)	148 (47,0)	p=0,335
	nur Lokalrezidiv	65 (47,4)	72 (52,6)	
	Lokalrezidiv in Kombi	47 (57,3)	35 (42,7)	

		≤ 6 Wochen (%)	> 6 Wochen (%)	Chi-Quadrat-Test
Peritoneal- metastasen	keine Peritonealmetastasen	232 (51,8)	216 (48,2)	p=0,680
	nur Peritonealmetastasen	24 (51,1)	23 (48,9)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	23 (59,0)	16 (41,0)	
Lungen- metastasen	keine Lungenmetastasen	240 (53,1)	212 (46,9)	p=0,576
	nur Lungenmetastasen	23 (50,0)	23 (50,0)	
	Lungenmetastasen in Kombi	16 (44,4)	20 (55,6)	

#### 4.1.5 Palliative Therapie

Nachdem bei den Studienpatienten ein Rezidiv diagnostiziert wurde, sind sie zum Teil weiter palliativ mit Chemotherapie und/oder Radiatio behandelt. **Tabelle 21** fasst die Parameter der anschließenden palliativen Therapie für die Gesamtkohorte zusammen. Dazu zählen die Anzahl der Therapielinien der Chemotherapie, Bestrahlung und die Art der Firstline-Therapie. Ob Patienten keine Chemotherapie bekommen haben oder diese nur nicht im Follow up verzeichnet wurde, konnte bei den Studienpatienten nicht definitiv festgelegt werden. Daher wurde die Gruppe ohne dokumentierte palliative Therapie als „unbekannt“ benannt.

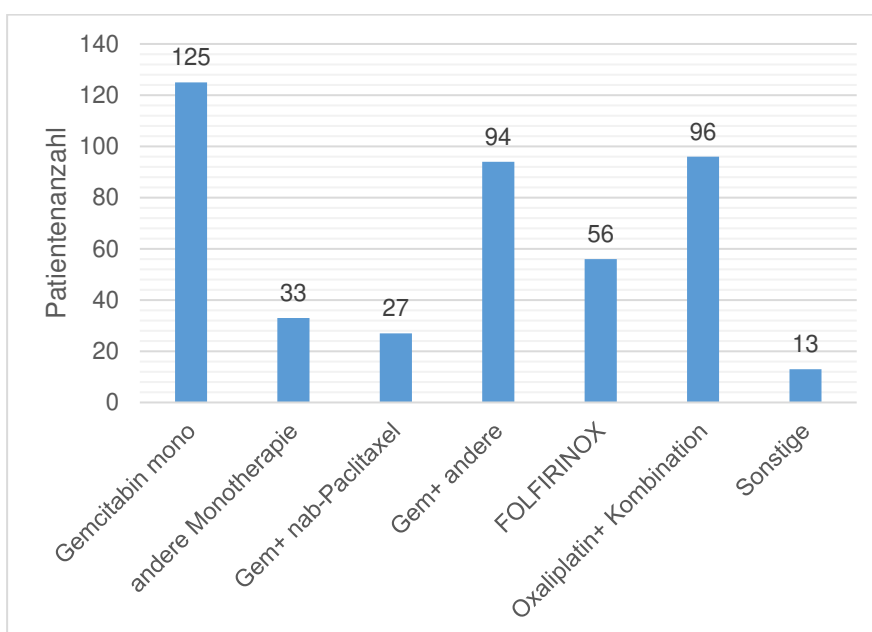
Insgesamt erhielten 64,4 % der Patienten (444/689) palliative Chemotherapie. Die meisten Patienten, nämlich 287/689 (41,7 %), erhielten eine palliative Chemotherapie. Bei den Patienten konnten auch mehrere Therapielinien verzeichnet werden. Zwei Patienten (0,3 %) erhielten sogar fünf verschiedene palliative Chemotherapien. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 20** eingezeichnet.



**Abbildung 20:** Anzahl palliativer Therapielinien der Gesamtkohorte

Im Rahmen der palliativen Therapie wurden 39 Patienten (5,7 %) bestrahlt. Die überwiegende Mehrheit von 650 Patienten (94,3 %) wurde nicht mit Strahlentherapie behandelt.

Die Art der palliativen Firstline-Therapie war sehr unterschiedlich. Die meisten Patienten (18,1 %, 125/444) erhielten eine Monotherapie bestehend aus Gemcitabin. Ähnlich häufig (13,6 %, 94/444 und 13,9 %, 96/444) wurde Gemcitabin in Kombination mit anderen Wirkstoffen verabreicht oder eine Kombination mit Oxaliplatin (außer FOLFIRINOX) gegeben. Seltener Chemotherapien wurden unter „Sonstige“ zusammengefasst. Darin enthalten waren beispielsweise Kombinationstherapien mit Docetaxel. In **Abbildung 21** ist die Firstline-Therapie in Form eines Säulendiagramms veranschaulicht.



**Abbildung 21:** Beschreibung der Firstline-Therapie

**Tabelle 21:** Beschreibung der palliativen Therapie für die Gesamtkohorte

Palliative Therapie	Patientenanzahl (%)
Therapielinien Chemotherapie	
unbekannt	245 (35,6)
1	287 (41,7)
2	123 (17,9)
3	28 (4,1)
4	4 (0,6)
5	2 (0,3)
Bestrahlung	
ja	39 (5,7)
nein	650 (94,3)
Art der palliativen Firstline-Therapie	
Gemcitabin mono	125 (18,1)
andere Monotherapie	33 (4,8)
Gem+ nab-Paclitaxel	27 (3,9)
Gem+ andere	94 (13,6)
FOLFIRINOX	56 (8,1)
Oxaliplatin+ Kombination	96 (13,9)
Sonstige	13 (1,9)
Gesamt	444

Da die drei untersuchten Studien zu verschiedenen Zeiten durchgeführt wurden, ist in **Tabelle 22** die Firstline-Therapie nach Studie aufgeschlüsselt. Es ist zu erkennen, dass sich die Wahl der palliativen Firstline-Therapie über die Zeit gewandelt hat.

**Tabelle 22:** Palliative Firstline-Therapie nach Studie

	CONKO-001 (%)	CONKO-005 (%)	CONKO-006 (%)
Gemcitabin mono	72 (52,9)	46 (19,7)	7 (9,5)
andere Monotherapie	3 (2,2)	21 (9,0)	9 (12,2)
Gem+ nab-Paclitaxel	4 (2,9)	19 (8,1)	4 (5,4)
Gem+ andere	41 (30,1)	34 (14,5)	19 (25,7)
FOLFIRINOX	0 (0)	47 (20,1)	9 (12,2)
Oxaliplatin+ Kombination	10 (7,4)	62 (26,5)	24 (32,4)
Sonstige	6 (4,4)	5 (2,1)	2 (2,7)
gesamt	136 (100)	234 (100)	74 (100)
unbekannt	141	78	26

#### 4.1.5.1 Palliative Therapie in Abhängigkeit des Rezidivs

##### Anzahl palliativer Chemotherapielinien

In **Tabelle 23** ist die Anzahl der Therapielinien der palliativen Chemotherapie in Abhängigkeit der Lokalisation des Rezidivs dargestellt. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der unterschiedlichen Rezidivgruppen.

**Tabelle 23:** Anzahl der palliativen Therapielinien in Abhängigkeit des Rezidivs

		pall. Firstline (%)	mind. Pall. Secondline (%)	Chi-Quadrat-Test
Lebermetastase	keine Lebermetastase	156 (62,2)	95 (37,8)	p=0,366
	nur Lebermetastase	95 (69,3)	42 (30,7)	
	Lebermetastase in Kombi	36 (64,3)	20 (35,7)	
Lokalrezidiv	kein Lokalrezidiv	173 (66,4)	87 (33,6)	p=0,637
	nur Lokalrezidiv	79 (62,7)	47 (37,3)	
	Lokalrezidiv in Kombi	36 (61,0)	23 (39,0)	
Peritonealmetastasen	keine Peritonealmetastasen	250 (64,4)	138 (35,6)	p=0,864
	nur Peritonealmetastasen	22 (68,8)	10 (31,3)	
	Peritonealmetastasen in Kombi	15 (62,5)	9 (37,5)	
Lungenmetastasen	keine Lungenmetastasen	250 (64,6)	137 (35,4)	p=0,948
	nur Lungenmetastasen	22 (66,7)	11 (33,3)	
	Lungenmetastasen in Kombi	15 (62,5)	9 (37,5)	

#### 4.2 Überlebensanalyse

Bei der Überlebensanalyse interessierte jeweils das Gesamtüberleben ab Operation, das Überleben ab Rezidiv und das Rezidiv-freie Überleben. Die exakten Überlebenszeiten und Konfidenzintervalle für das Überleben ab Operation, ab Rezidiv und für die Rezidiv-freie Zeit aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Einflussfaktoren sind im Anhang 2 zu finden.

Das mediane Gesamtüberleben aller 689 Rezidivpatienten lag ab dem Zeitpunkt der Operation bei 21,5 Monaten (95%-KI: 19,9-23,1 Monate). Die Patienten bekamen ihr Rezidiv im Median nach 10,1 Monaten (95%-KI: 9,5-10,6 Monate). Ab dem Zeitpunkt des Rezidivs lag das mediane Überleben aller Patienten bei 9,8 Monaten (95%-KI: 9,1-10,6 Monate).

#### 4.2.1 Allgemeine Charakteristika

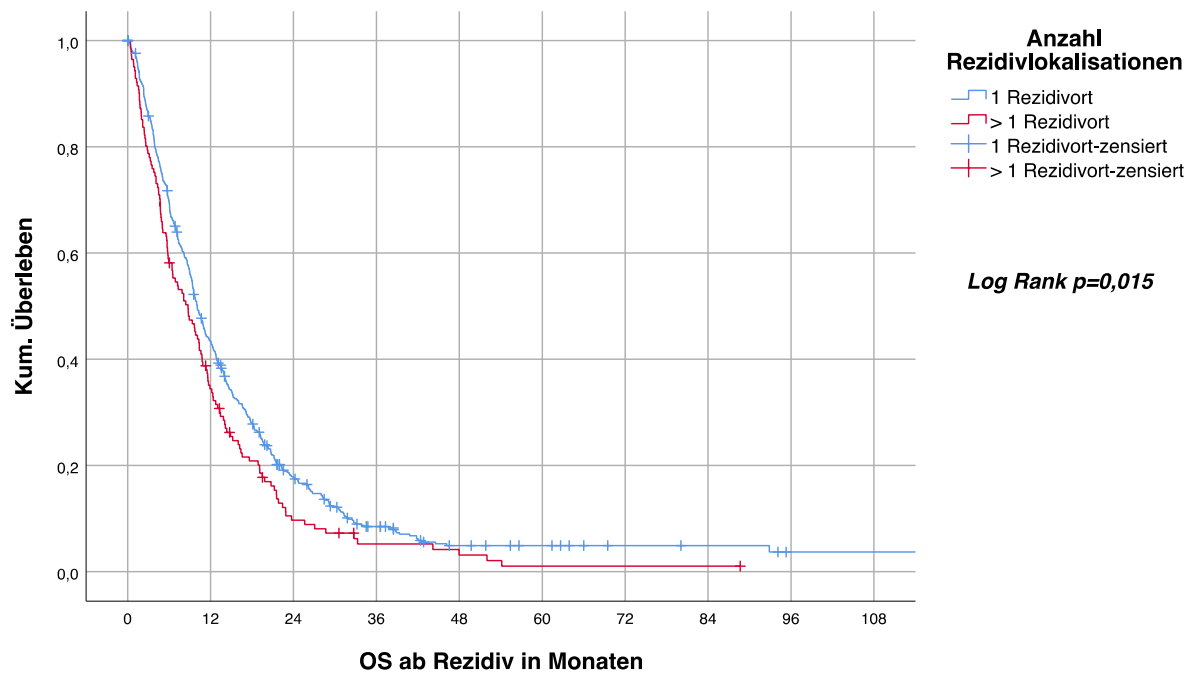
Das Alter zum Zeitpunkt der Operation (<62 Jahre vs. ≥62 Jahre) zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt (22,7 vs. 20,6 Monate,  $p=0,237$ ). Ebenso zeigte das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivfreie Zeit nach der Operation oder das Überleben ab Rezidiv. (10,2 vs. 9,7 Monate  $p=0,347$ ; 10,3 vs. 9,3 Monate,  $p=0,311$ )

Des Weiteren interessierte der Einfluss des Geschlechts. Bei der Analyse zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt (m vs. w: 21,0 vs. 21,8 Monate,  $p=0,226$ ). Der Einfluss des Geschlechts auf die Rezidiv-freie Zeit als auch auf die Überlebenszeit ab Rezidiv war ebenfalls nicht signifikant (10,3 vs. 9,7 Monate,  $p=0,408$ ; 9,5 vs. 10,6 Monate,  $p=0,067$ ).

#### 4.2.2 Rezidivcharakteristika

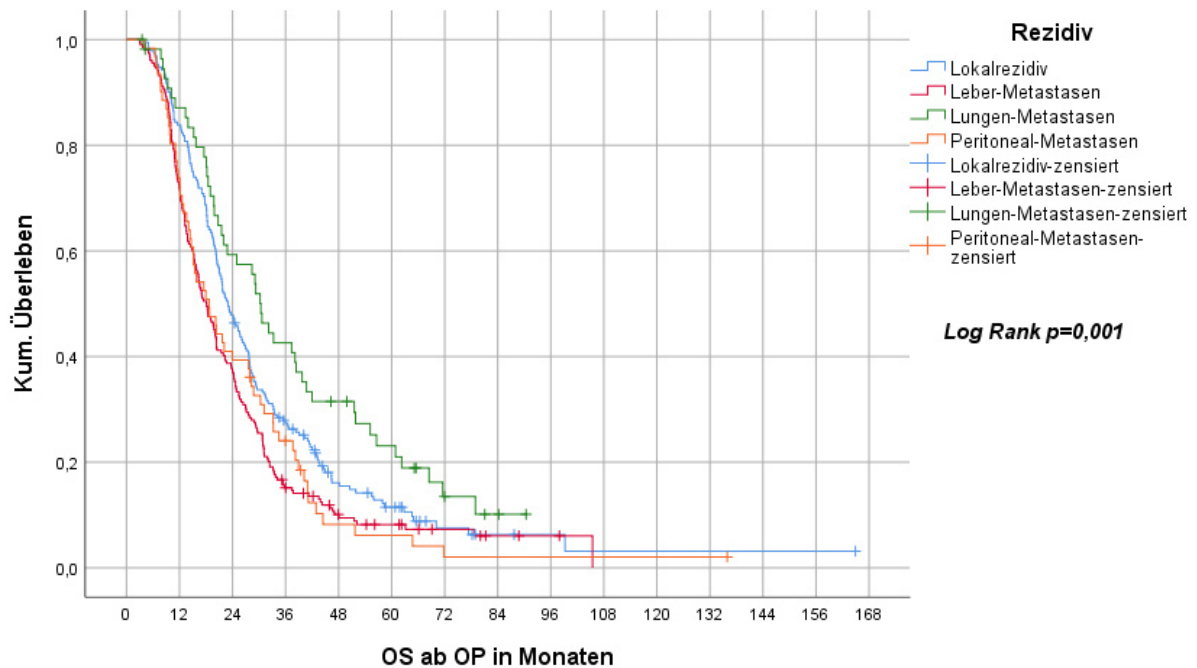
Zuerst wurde der Einfluss von befallenen Organen zum Zeitpunkt der ersten Rezidivbeschreibung auf das Überleben betrachtet. Die Rezidiv-freie Zeit war für Patienten mit nur einem betroffenen Organ mit 10,0 Monaten den Patienten mit mehreren befallenen Organen bei Diagnosestellung mit 10,2 Monaten im Median sehr ähnlich. Der Unterschied war mit  $p=0,386$  nicht signifikant. Allerdings war das Überleben ab Rezidiv für Patienten mit mehreren befallenen Organen im Median 8,7 Monate kürzer als für Patienten mit nur einem Organbefall bei 10,1 Monaten. Der Unterschied ist mit  $p=0,015$  signifikant. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in **Abbildung 22** zu sehen. Auf das Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt ist der Unterschied von 21,5 zu 21,3 Monaten für Patienten mit einem oder mehreren Rezidivorten als nicht signifikant ( $p=0,267$ ) zu werten.





**Abbildung 22:** Überleben ab Rezidiv nach Anzahl der Rezidivlokalisierungen

In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Rezidivlokalisierungen näher untersucht. Zur besseren Übersicht wurden die vier größten Patientengruppen mit nur einem befallenen Organ bei Rezidiv-Diagnose vergleichend in einem Diagramm in **Abbildung 23** dargestellt. Das längste Überleben ab Operationstermin zeigte sich bei den 56 Patienten, die ausschließlich in die Lunge metastasierten. Sie überlebten median 30,4 Monate. Die 192 Patienten nur mit Lokalrezidiv lebten median 23,0 Monate. Die größte Gruppe bildeten Patienten ausschließlich mit Lebermetastasen. Die 204 Patienten lebten median 18,1 Monate ab Operation und damit leider am kürzesten. Die 61 Patienten, die ausschließlich ein peritoneal lokalisiertes Rezidiv bekamen, lebten median 18,7 Monate. Die Unterschiede sind signifikant. ( $p=0,001$ )



**Abbildung 23:** Gesamtüberleben ab OP bei einem befallenen Organ

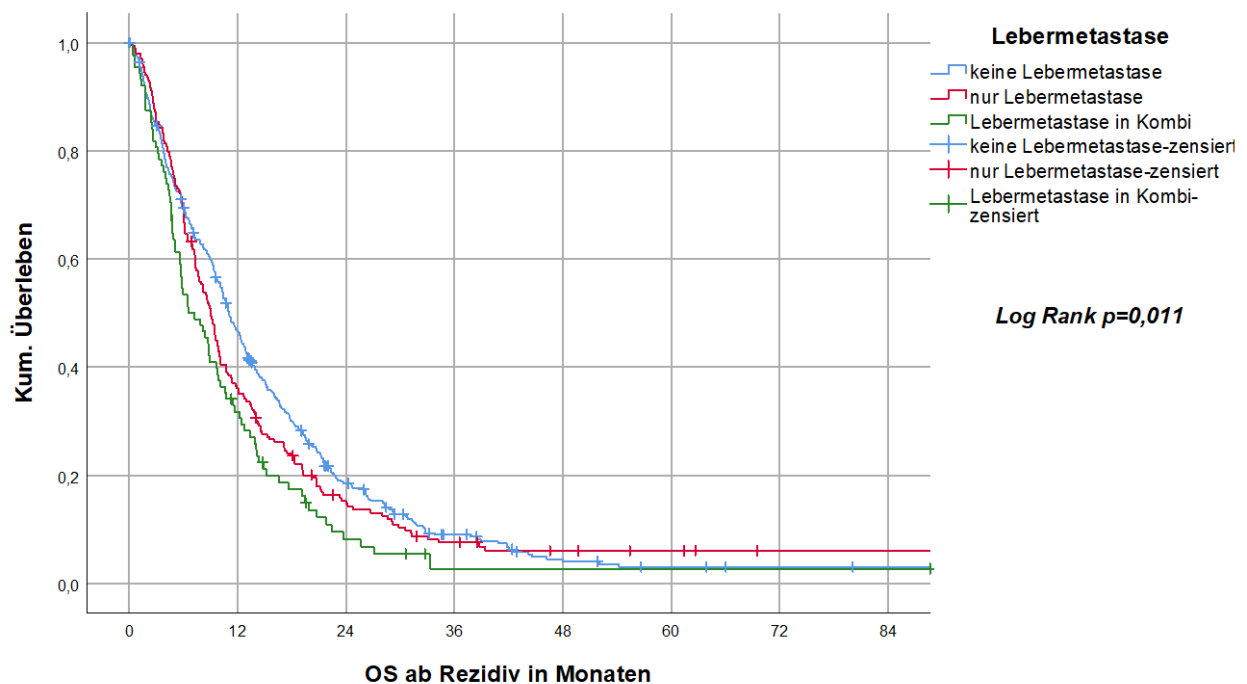
#### 4.2.2.1 Lebermetastasen

Um den Einfluss von Lebermetastasen zu untersuchen, wurden Patientengruppen gebildet, die nur ein Rezidiv in der Leber bei Diagnosestellung aufwiesen, Patienten mit Lebermetastasen und weiteren befallenen Organen und allen anderen (d.h. Patienten ohne Lebermetastasen). Der Einfluss auf das Gesamtüberleben ab Rezidivereignis ist in **Abbildung 24** dargestellt. Nach Feststellung eines Rezidivs überlebten Patienten, die mehrfach unter anderem mit Leberbefall metastasiert waren im Median 6,5 Monate. Patienten nur mit Lebermetastasen waren noch 9,0 Monate am Leben. Am längsten überlebten allerdings Patienten ohne Lebermetastasen (11,0 Monate). Der Einfluss auf das Überleben ab Rezidivzeitpunkt nach Lebermetastasen ist mit  $p=0,011$  signifikant.

Patienten nur mit Lebermetastasen überlebten insgesamt nach der Operation median 18,1 Monate. Patienten ohne Lebermetastasen überlebten dagegen 23,9 Monate. Eine Kombination mit anderen befallenen Organen führte bei den Patienten zu einem medianen Überleben von 19,1 Monaten. Die Unterschiede sind statistisch signifikant mit  $p=0,001$ .

Auch der Einfluss auf das Rezidiv-freie Überleben stellte sich als signifikant mit  $p<0,001$  heraus. Patienten mit Lebermetastasen waren bereits nach 7,3 Monaten metastasiert. Eine Kombination aus Lebermetastasen und anderen Lokalisationen führte nach 10,0

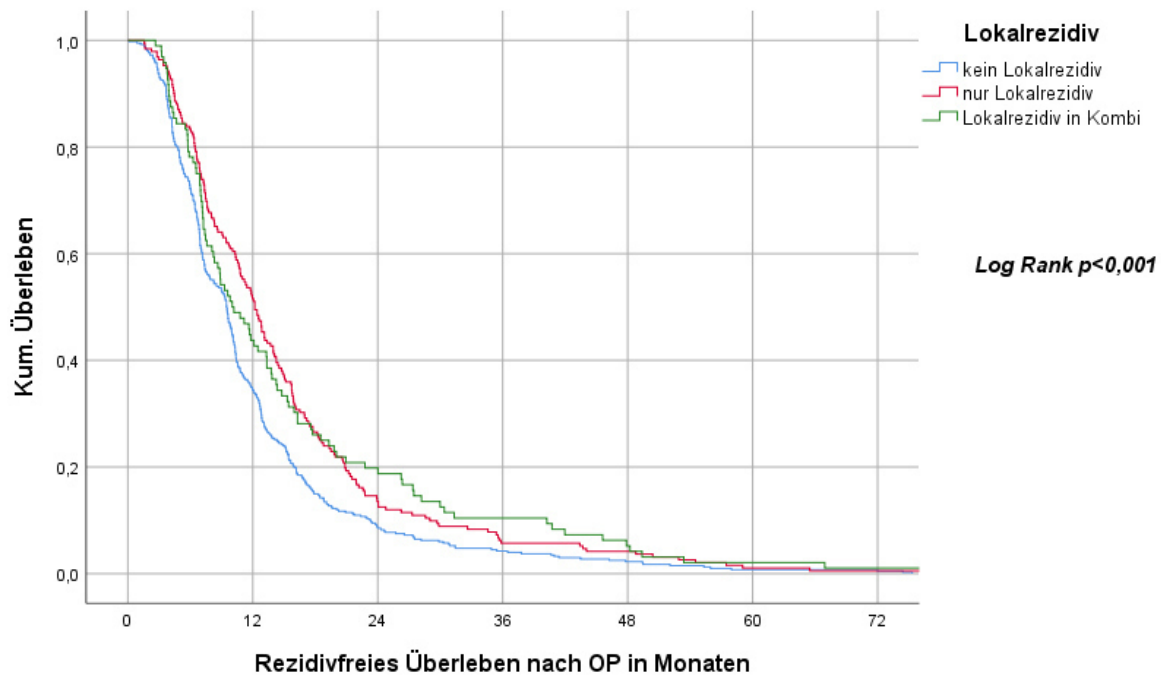
Monaten zum Rezidiv. Alle anderen Studienpatienten metastasierten im Median erst nach 11,5 Monaten.



**Abbildung 24:** OS ab Rezidiv nach Lebermetastasen

#### 4.2.2.2 Lokalrezidiv

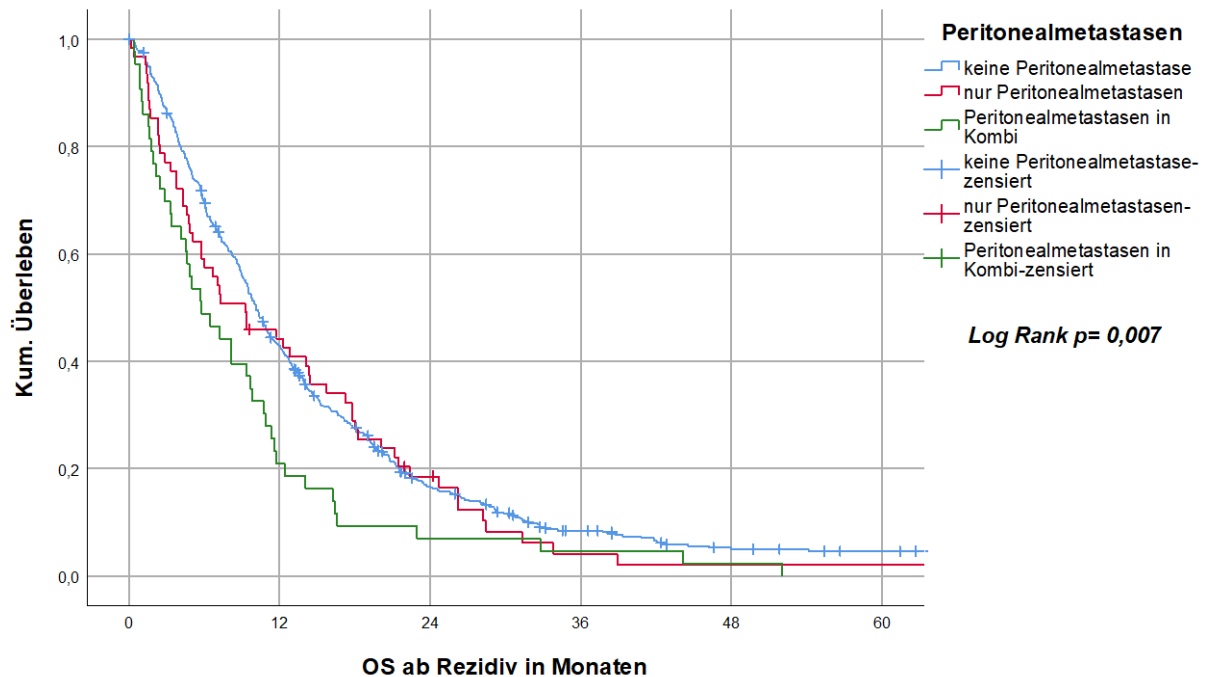
Die Gruppeneinteilung bei Lokalrezidiv erfolgte analog zur Einteilung nach Lebermetastasen. Der Einfluss des Lokalrezidivs auf das Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt erwies sich als nicht signifikant ( $p=0,261$ ). Patienten nur mit Lokalrezidiv oder Lokalrezidiv in Kombination überlebten ab Operationszeitpunkt etwas länger als ohne Lokalrezidiv (23,0 vs. 22,1 vs. 20,3). Der Einfluss auf die Rezidiv-freie Zeit ist mit  $p<0,001$  signifikant. Patienten nur mit Lokalrezidiv bekamen ihr Rezidiv im Median nach 12,2 Monaten. Patienten mit Lokalrezidiv und anderen Kombinationen metastasiert nach 18,6 Monaten. Patienten ohne Lokalrezidiv hatten die kürzeste Rezidiv-freie Zeit von 9,5 Monaten. Der Zusammenhang ist in **Abbildung 25** dargestellt. Auf das Überleben ab Rezidiv gab es keinen signifikanten Effekt ( $p=0,320$ ). Patienten ohne Lokalrezidiv lebten 9,7 Monate, Patienten nur mit Lokalrezidiv 10,4 Monate und Patienten mit einer Lokalrezidiv-Kombination mit 8,4 Monaten am kürzesten.



**Abbildung 25:** Rezidiv-freies Überleben nach Lokalrezidiv

#### 4.2.2.3 Peritonealmetastasen

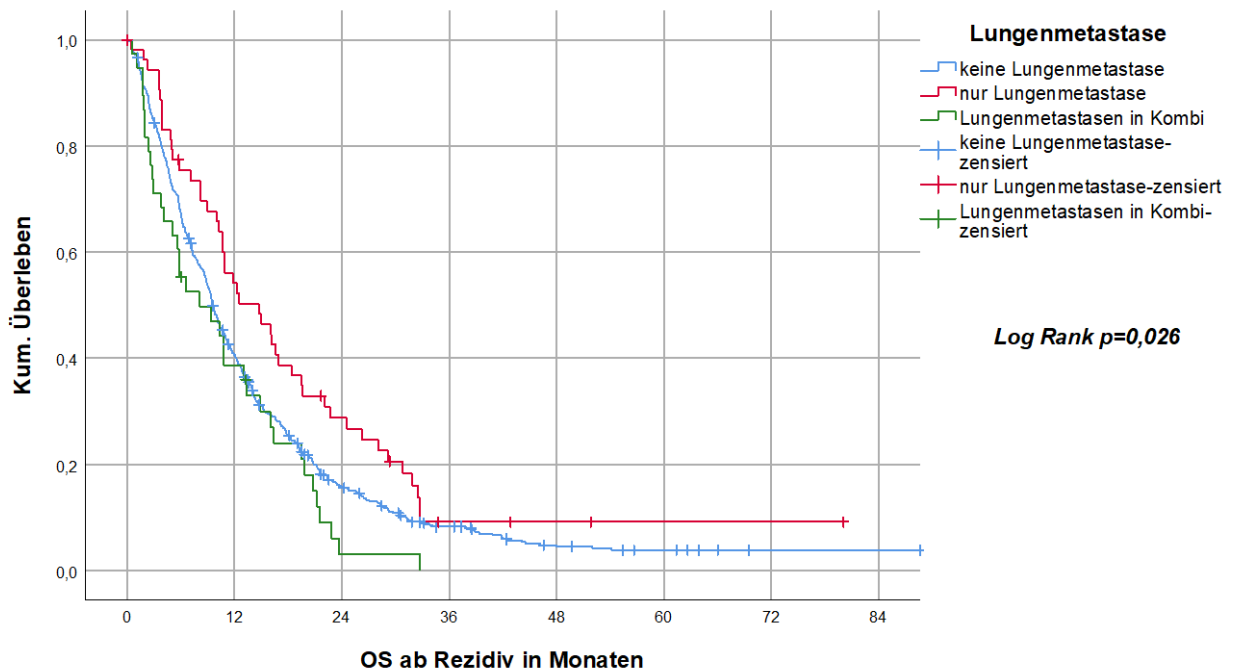
Die Aufteilung der Patienten nach Peritonealmetastasen erfolgt analog der Aufteilung nach Lebermetastasen. Der Einfluss von Peritonealmetastasen auf das Gesamtüberleben ab Operation war für Patienten mit Peritonealmetastasen allein (18,7 Monate) oder einer Kombination mit Peritonealmetastasen (18,1 Monate) um circa drei Monate kürzer als das Überleben ohne Peritonealmetastasen zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose ausgebildet hatten (21,7 Monate). Dieses Ergebnis ist nach dem Log Rank-Test mit  $p=0,085$  als nicht signifikant eingeschätzt. Das Rezidiv-freie Überleben bei Aufteilung nach Peritonealmetastasen war für alle Patienten ähnlich (keine vs. nur vs. Kombi: 10,1 vs. 10,1 vs. 9,8 Monate). Folglich war ein Unterschied mit  $p=0,510$  nicht nachzuweisen. Der Einfluss von Peritonealmetastasen auf das Überleben nach Rezidiv war allerdings vorhanden ( $p=0,007$ ). Patienten ohne Peritonealmetastasen lebten mit 10,1 Monaten nach Rezidivdiagnose am längsten. Patienten nur mit Peritonealmetastasen überlebten im Median 9,2 Monate. Patienten, die eine Kombination mit Peritonealmetastasen aufwiesen, überlebten mit 5,8 Monaten allerdings eher kurz. Dieser Unterschied ist in der Kaplan-Meier-Kurve in **Abbildung 26** ersichtlich.



**Abbildung 26:** Gesamtüberleben ab Rezidivdiagnose nach Peritonealmetastasen

#### 4.2.2.4 Lungenmetastasen

Die Aufteilung der Patienten nach Lungenmetastasen erfolgt analog zur Aufteilung nach Lebermetastasen. Der Einfluss von Lungenmetastasen auf das Gesamtüberleben ab Rezidiv zeigt sich in **Abbildung 27**. Die 56 Patienten, die ausschließlich Metastasen in der Lunge zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose ausgebildet hatten, lebten insgesamt mit 30,4 Monaten am längsten. Patienten mit einer Kombination von Metastasen einschließlich Lungenmetastasen lebten nach OP noch 21,3 Monate. Patienten ohne Lungenmetastasen lebten im Vergleich mit 20,8 Monaten am kürzesten. Dieser Unterschied ist mit  $p=0,005$  signifikant. Auch der Einfluss auf das Rezidiv-freie Überleben und das Überleben nach Rezidivdiagnose wird signifikant ( $p=0,20$ ;  $p=0,026$ ) durch Lungenmetastasen beeinflusst. Patienten nur mit Lungenmetastasen waren 12,2 Monate nach OP metastasiert. Patienten, bei denen eine Kombination mit Lungenmetastasen auftrat, waren im Median nach 10,0 Monaten im Rezidiv. Patienten ohne Lungenmetastasen hatten die kürzeste Rezidiv-freie Zeit mit nur 9,8 Monaten im Median. Nach Rezidivdiagnose lebten Patienten nur mit Lungenmetastasen mit 14,7 Monaten im Vergleich zu Patienten mit mehreren Organmetastasen (8,1 Monate) und Patienten ohne Lungenmetastasen (9,5 Monate) besonders lang.



**Abbildung 27:** Gesamtüberleben ab Rezidiv nach Lungenmetastasen

#### 4.2.3 Tumorcharakteristika

Hier wird der Einfluss auf das Überleben durch die Lokalisation des Primärtumors im Kopf oder Korpus/ Schwanz-Bereich, die Tumorgröße, den Lymphknotenstatus und das Grading untersucht.

##### Lage des Primärtumors

Bei der Untersuchung zur Lage des Primärtumors zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf das Überleben ab Operationszeitpunkt oder ab Rezidivdiagnose (Kopf vs. Korpus/Schwanz: ab OP 21,1 vs. 20,7 Monate,  $p=0,853$ ; ab Rezidiv: 18,1 vs. 19,8 Monate,  $p=0,231$ ). Patienten mit einem Pankreaskarzinom im Kopfbereich der Bauchspeicheldrüse lebten im Median ab Operation etwa einen Monat länger rezidivfrei, als Patienten, mit einem Tumor im Korpus-Schwanz-Bereich (10,2 vs. 9,1 Monate). Der Unterschied wurde im Log Rank Test allerdings als nicht signifikant berechnet ( $p=0,083$ ).

##### Tumorgröße

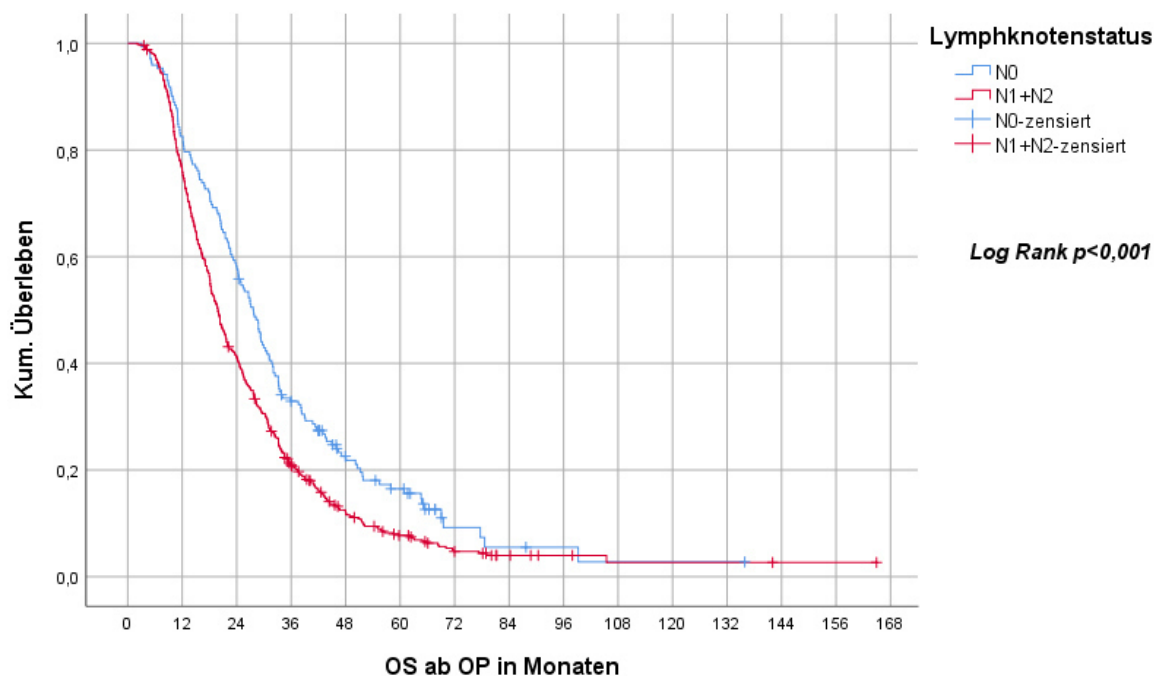
Es wurde der Einfluss der Tumorgröße auf das Überleben analysiert. Dabei wurden Stadium T1 und Stadium T2, sowie Stadium T3 und Stadium T4 zusammengefasst. Die Tumorgröße hatte weder einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt ( $p=0,390$ ) noch auf das Überleben ab Rezidiv ( $p=0,562$ ). Auch das Rezidiv-freie Überleben wurde nicht signifikant beeinflusst ( $p=0,144$ ). War die

Tumorgröße im T3 oder T4 Stadium, war das Gesamtüberleben ab Operation (21,0 Monate) und das Überleben ab Rezidiv (9,5 Monate) etwas verkürzt als für Patienten mit einer kleineren Tumorgröße (ab OP: 24,1 Monate; ab Rezidiv: 10,7 Monate). Ebenso verhielt es für das Rezidiv-freie Überleben (T1+T2 vs. T3+T4: 10,3 vs. 10,0 Monate).

### Lymphknotenstatus

Zur Untersuchung des Einflusses des Lymphknotenstatus auf das Überleben wurde dieser in die Gruppen N0 und N1+ N2 zusammengefasst. Es zeigte sich, dass der Lymphknotenstatus das Gesamtüberleben ab Operation ( $p < 0,001$ ), das Überleben ab Rezidiv ( $p = 0,014$ ), als auch das Rezidiv-freie Überleben ( $< 0,001$ ) signifikant beeinflusst.

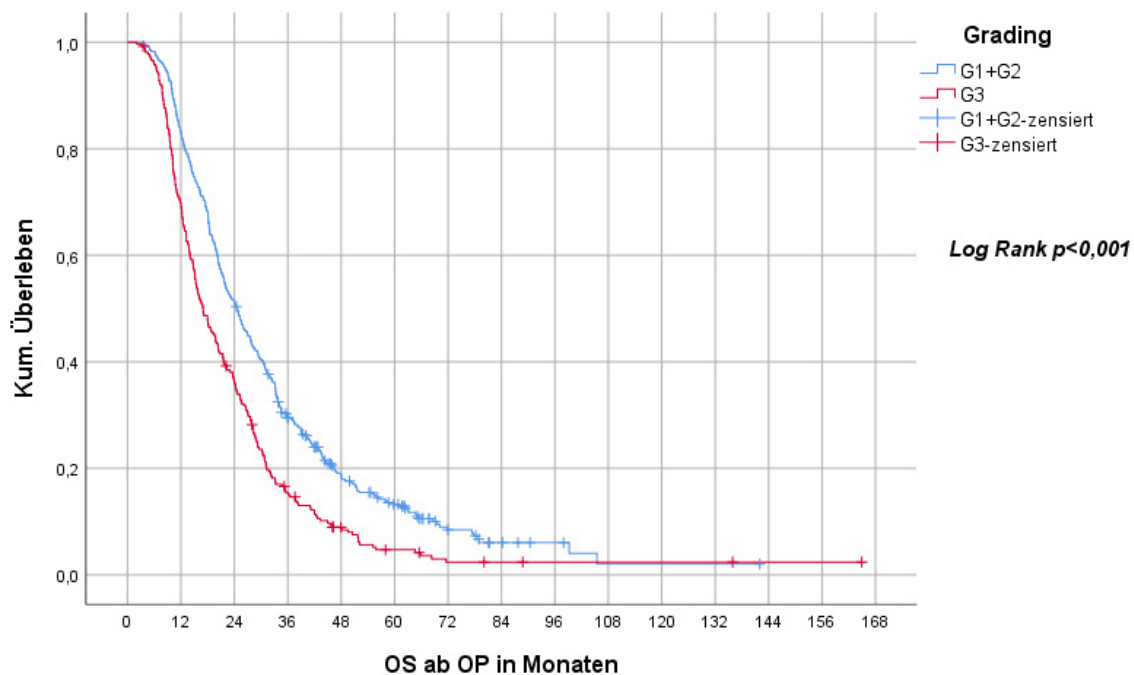
**Abbildung 28** zeigt den Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt. Die Patienten mit einem Lymphknotenstatus von N0 überlebten median 27,6 Monate ab Operationszeitpunkt, während Patienten mit einem höheren Lymphknotenstatus im Median schon nach 19,8 Monaten verstarben. Auch das Überleben ab Rezidiv war für Patienten mit N1 oder N2 Status verkürzt (N0 vs. N1+N2: 11,3 vs. 9,4 Monate). Patienten ohne befallene Lymphknoten waren median 12,1 Monate Rezidiv-frei, während Patienten mit befallenen Lymphknoten ein Rezidiv nach 9,6 Monaten bekamen.



**Abbildung 28:** Gesamtüberleben ab Operation nach Lymphknotenstatus

## Grading

Das Grading wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. In der ersten Gruppe waren Patienten mit niedrigem Grading von G1 und G2 und Patienten mit höherem Grading G3 in der anderen. Der Einfluss des Gradings auf das Überleben war für alle Zeiten, also für das Überleben ab Operationszeitpunkt ( $p < 0,001$ ), für das Überleben ab Rezidiv ( $p < 0,001$ ) und für das Rezidiv-freie Überleben ( $p < 0,001$ ), entscheidend. Patienten mit niedrigerem Grading überlebten insgesamt länger nach Operation (G0+G1 vs. G2: 24,7 vs. 17,0 Monate), nach Rezidiv (G0+G1 vs. G2: 11,3 vs. 8,1 Monate). Auch der Zeitpunkt des Rezidivs war deutlich später als bei Patienten mit höherem Grading (G0+G1 vs. G2: 10,7 vs. 8,3 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt nach Grading zeigt **Abbildung 29**.



**Abbildung 29:** Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt nach Grading

### 4.2.4 Operationsmethode und postoperative Parameter

In diesem Kapitel wird der Einfluss der Operationsmethode, des Resektionsstatus, des postoperativen CA 19-9 Werts und des Karnofsky-Index untersucht.

#### Operationsmethode

Folgende Operationsmethoden sind bei den Studienpatienten durchgeführt worden: Operation nach Kausch-Whipple, pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion, Linksresektion und totale Pankreatektomie. Die Operationsmethode zeigte weder einen



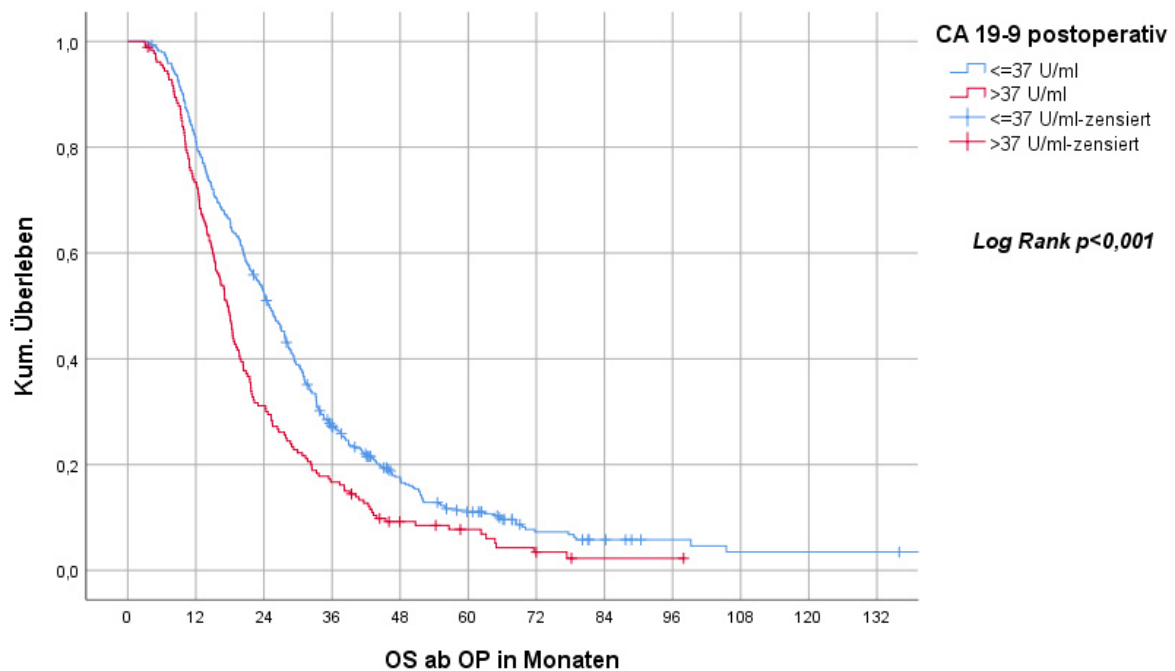
signifikanten Einfluss auf das Rezidiv-freie Überleben ( $p=0,269$ ), noch auf das Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt ( $p=0,195$ ). Für das Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt ist dennoch auffällig, dass Patienten nach totaler Pankreatektomie am längsten lebten (27,6 Monate), gefolgt von Patienten nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion (22,2 Monate). Patienten nach Linksresektion (20,6 Monate) oder nach Kausch-Whipple Operation (20,2 Monate) lebten im Vergleich eine kürzere Zeit.

### **Resektionsstatus**

Der Einfluss des Resektionsstatus auf das Überleben erwies sich weder für das Gesamtüberleben ab Operation ( $p=0,146$ ) noch für das Überleben ab Rezidiv ( $p=0,149$ ) als signifikant. Auch das Rezidiv-freie Überleben wurde nicht signifikant beeinflusst ( $p=0,325$ ). Patienten mit einem R0-Status überlebten ab Operation, als auch ab Rezidiv median länger (R0 vs. R1, ab OP: 21,9 vs. 19,0 Monate; ab Rezidiv: 10,1 vs. 8,5 Monate). Auch ein Rezidiv wurde bei R0-Patienten median später diagnostiziert (R0 vs. R1: 10,2 vs. 9,4 Monate).

### **CA 19-9 postoperativ**

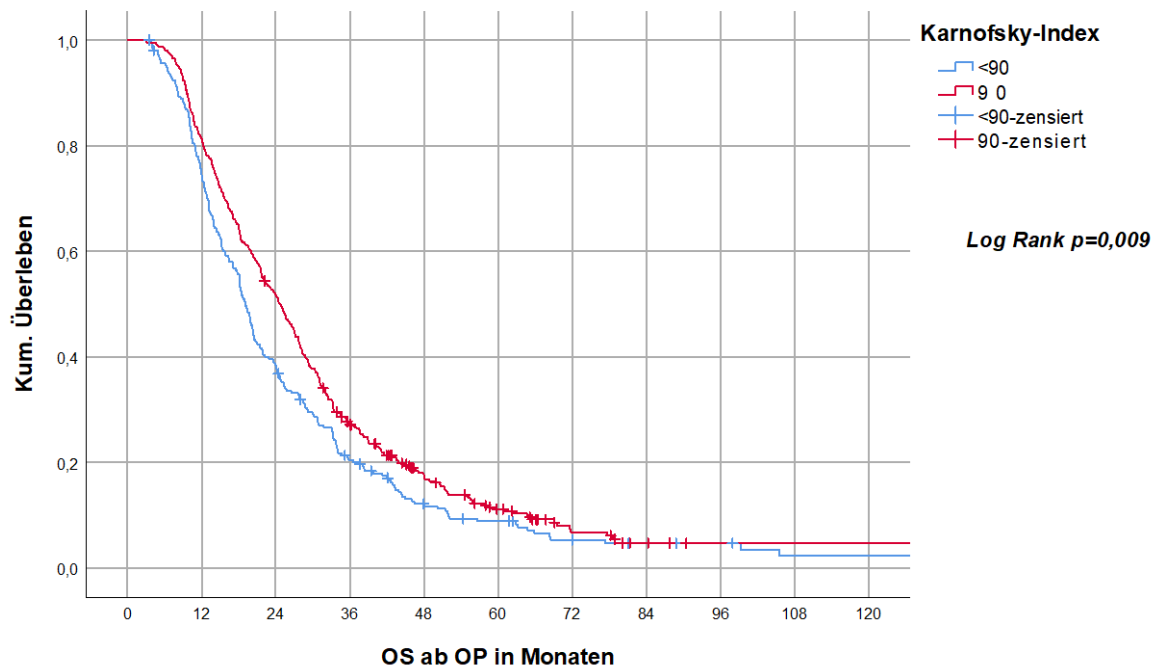
Der postoperative CA 19-9 Wert zeigte einen signifikanten Einfluss ( $p<0,001$ ) auf das Überleben ab Operation, dieser Zusammenhang ist in **Abbildung 30** veranschaulicht. Patienten mit einem erhöhten CA 19-9 Wert lebten nach der Operation median 17,5 Monate, während Patienten mit niedrigeren CA 19-9 Werten 24,9 Monate nach der Operation überlebten. Der Einfluss ist auch nachweisbar bei der Überlebenszeit nach Rezidiv. Patienten mit erhöhten CA 19-9 Werten postoperativ lebten nach Rezidivdiagnose 8,2 Monate während Patienten mit niedrigeren CA 19-9 Werten 10,8 Monate nach Rezidiv überlebten ( $p=0,002$ ). Mit der Rezidiv-freien Zeit verhält es sich ähnlich. Patienten mit erhöhtem CA 19-9 postoperativ bekamen ein Rezidiv im Median 8,5 Monate nach Operation. Patienten mit niedrigeren CA 19-9 Werten bekamen ein Rezidiv nach 10,8 Monaten. Dieser Unterschied ist statistisch mit  $p<0,001$  signifikant.



**Abbildung 30:** Gesamtüberleben ab Operation nach CA 19-9 postoperativ

### Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index wurde zum Zeitpunkt der Studienrandomisation vor Erhalt der adjuvanten Therapie und nach der Operation bestimmt. Die Patienten mit niedrigerem Karnofsky Index wurden in einer Gruppe mit Werten unter 90 zusammengefasst. Die andere Gruppe bildeten Patienten mit Werten gleich oder über 90. Der Karnofsky-Index war für 653 Patienten verfügbar. Er zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Rezidivfreie Überleben ab Operation ( $p=0,010$ ). Patienten mit niedrigerem Karnofsky-Index bekamen folglich eher ein Rezidiv als Patienten mit höheren Werten ( $<90$  vs.  $\geq 90$ : 9,5 vs. 10,7 Monate). Der Effekt ist auch auf das Gesamtüberleben ab Operation nachweisbar ( $p=0,009$ ). Patienten mit niedrigerem Karnofsky-Index nach der Operation überlebten 19,1 Monate, während Patienten mit höheren Werten median 24,7 Monate überlebten. Dieser Zusammenhang ist in **Abbildung 31** veranschaulicht. Auf das Überleben nach Rezidiv hat der postoperativ befundete Karnofsky-Index keinen signifikanten Einfluss ( $<90$  vs.  $\geq 90$ : 9,2 vs. 10,7 Monate,  $p=0,070$ ).



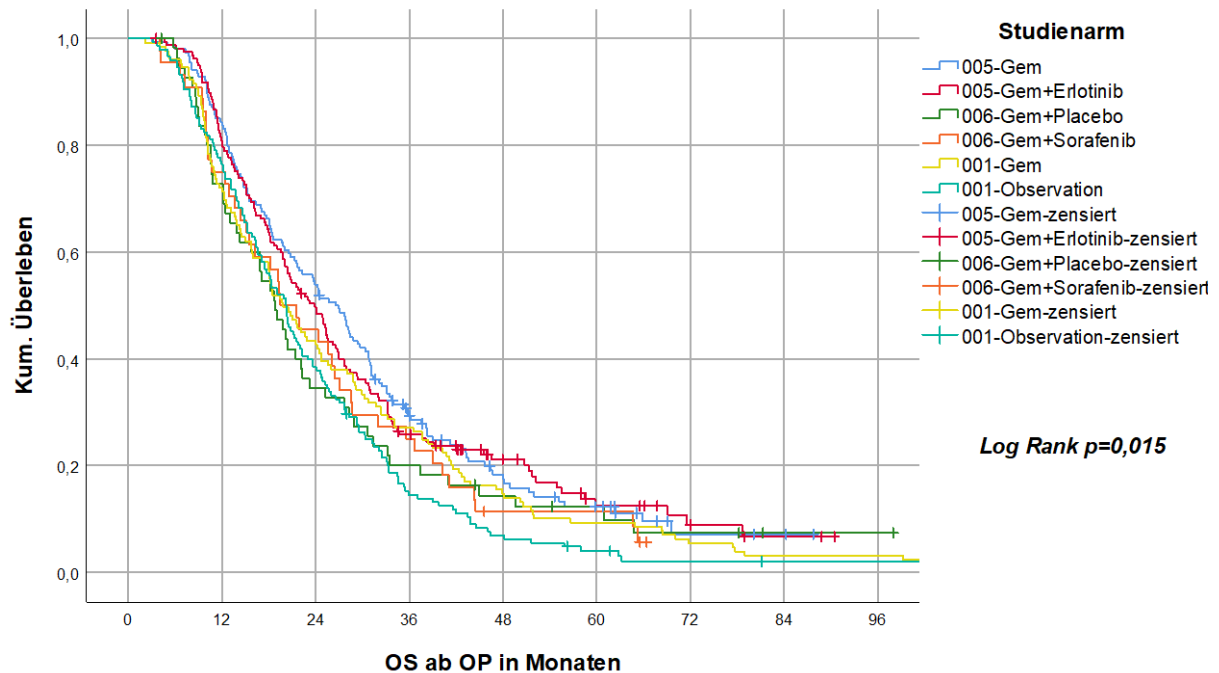
**Abbildung 31:** Gesamtüberleben ab Operation nach Karnofsky-Index

#### 4.2.3 Adjuvante Chemotherapie

In diesem Kapitel wird der Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben diskutiert. Es wird der Studienarm, die Anzahl der erhaltenen Gemcitabin-Gaben, die Vollständigkeit der adjuvanten Chemotherapie und der Abstand zwischen Operation und Chemotherapie betrachtet.

##### Studienarm

Der Einfluss des Studienarms war für das Gesamtüberleben ab Operation ( $p=0,015$ ), ab Rezidiv ( $p=0,018$ ) und für das Rezidiv-freie Überleben ( $p<0,001$ ) signifikant nachweisbar. In **Abbildung 32** ist exemplarisch das Gesamtüberleben ab Operation dargestellt. Auffällig ist, dass insgesamt CONKO-005 Patienten am längsten median überlebten. Patienten, die nur Gemcitabin innerhalb der CONKO-005 Studie erhielten, lebten 26,6 Monate und damit am längsten. Gefolgt von CONKO-005 Patienten, die eine Kombination aus Gemcitabin und Erlotinib erhielten. Sie lebten median 23,9 Monate. Patienten, die an der CONKO-006 Studie teilnahmen, lebten am kürzesten. Sie überlebten 18,8 Monate bzw. 19,5 Monate nach Operation. Patienten der CONKO-001 Studie waren somit im Mittelfeld. Das bedeutet, dass Patienten ohne adjuvante Therapie mit 20,2 Monaten länger lebten als CONKO-006 Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten. Die Überlebensdaten ab Rezidiv und für die Rezidiv-freie Zeit finden sich in Anhang 2.

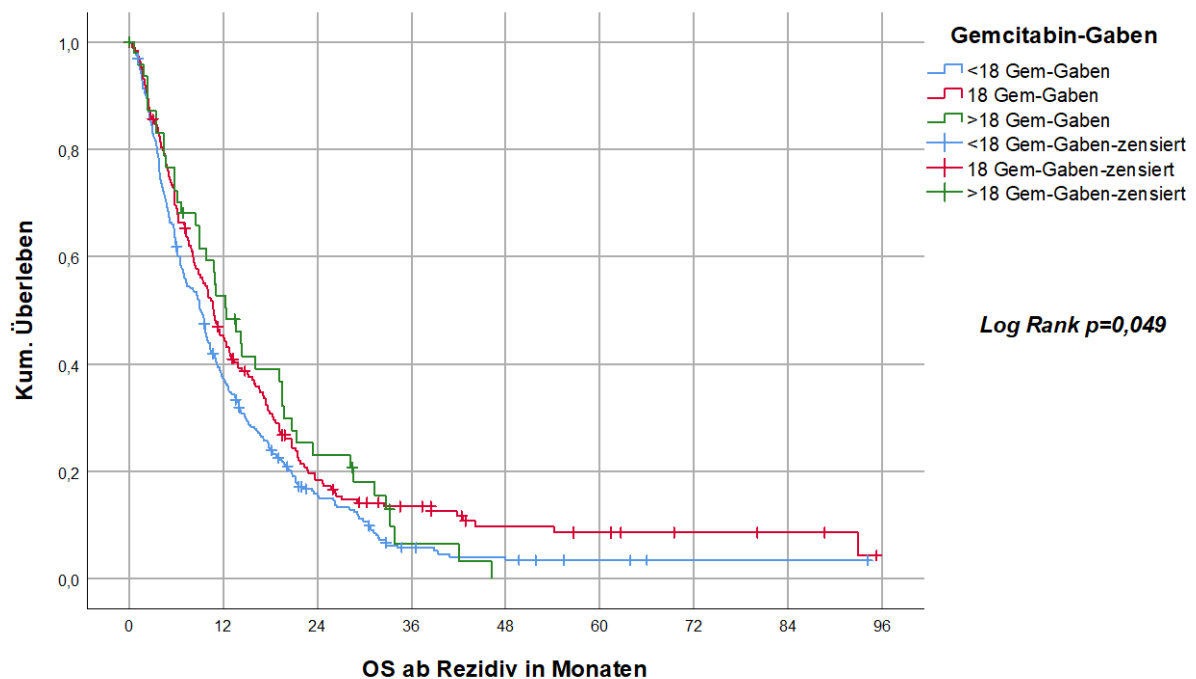


**Abbildung 32:** Gesamtüberleben ab Operation nach Studienarm

### Gemcitabin- Gaben

Die Anzahl der erhaltenen Gemcitabin-Einzelgaben zur adjuvanten Therapie wurde untersucht. Die Informationen lagen für 530 Patienten vor. Die adjuvante Chemotherapie der CONKO-001 und CONKO-005 Patienten bestand aus insgesamt sechs Zyklen, in denen pro Zyklus drei Gemcitabin-Gaben erfolgten. Für CONKO-006 Patienten waren zwölf Zyklen mit drei Gemcitabin-Einzelgaben bestimmt. Das bedeutet, dass Patienten, die über 18 Gemcitabin-Gaben erhielten, immer im Rahmen der CONKO-006 Studie adjuvant behandelt wurden. Die Gruppeneinteilung erfolgte in drei Gruppen: Patienten, die sechs Zyklen nicht vollständig erhielten, Patienten, die exakt sechs Zyklen erhielten und Patienten, die über sechs Zyklen erhielten. Das Rezidiv-freie Überleben wurde durch die Anzahl der erhaltenen Gemcitabin-Gaben signifikant beeinflusst ( $p < 0,001$ ). Wer über 18 Einzelgaben erhielt, lebte median am längsten Rezidiv-frei (<18 vs. 18 vs. >18 Gem-Gaben: 8,2 vs. 12,1 vs. 15,3 Monate). Auch nach Rezidiv überlebten Patienten, die mehr Gemcitabin-Gaben erhielten länger (<18 vs. 18 vs. >18 Gem-Gaben: 9,1 vs. 10,7 vs. 12,3 Monate). Durch den Log Rank-Test konnte dieses Ergebnis knapp als signifikant gewertet werden ( $p = 0,049$ ). Dieser Zusammenhang ist in **Abbildung 33** dargestellt. Für das Gesamtüberleben ab Operationszeitpunkt war das Überleben signifikant verlängert für Patienten, die mehr Gemcitabin-Einzelgaben erhielten ( $p < 0,001$ ). Patienten, die über 18 Einzelgaben von Gemcitabin erhielten, lebten median ab Operation 28,9 Monate.

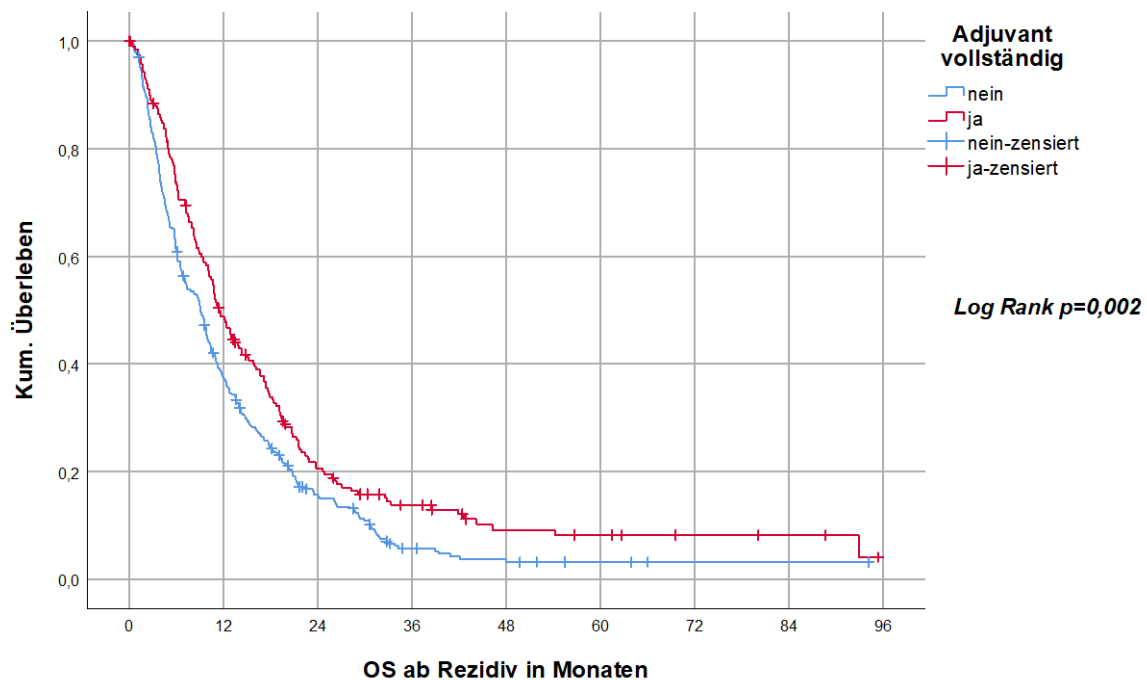
Patienten die exakt 18 Gemcitabin-Gaben erhielten, lebten 26,6 Monate und Patienten, die weniger als 18 Gaben erhielten, lebten noch 19,6 Monate nach der Operation.



**Abbildung 33:** Gesamtüberleben ab Rezidiv nach Gemcitabin-Gaben

### Vollständigkeit adjuvante Chemotherapie

Um den Einfluss der adjuvanten Chemotherapie weiter zu untersuchen, wurde die Variable der Vollständigkeit der adjuvanten Therapie eingeführt. So ist es möglich, CONKO-001 und CONKO-005 Patienten mit CONKO-006 Patienten zu vergleichen, die adjuvant laut Studienprotokoll länger Chemotherapie erhielten. Die adjuvante Therapie wurde als vollständig gewertet, sobald CONKO-001/CONKO-005-Patienten 18 Einzelgaben Gemcitabin erhielten und CONKO-006-Patienten 36 Einzelgaben erhielten. Die Informationen lagen ebenfalls für die 530 Patienten vor. Der Einfluss der Vollständigkeit der adjuvanten Therapie war signifikant für das Rezidiv-freie Überleben ( $p < 0,001$ ), für das Gesamtüberleben ab Operation ( $p < 0,001$ ) und ab Rezidiv ( $p = 0,002$ ). Patienten, die ihre adjuvante Therapie nach Studienprotokoll vollständig bekamen, lebten länger Rezidiv-frei (12,7 vs. 9,5 Monate) und überlebten länger nach Operation (29,1 vs. 19,8 Monate) und nach Rezidiv (11,3 vs. 9,0 Monate). Das Gesamtüberleben ab Rezidiv nach Vollständigkeit der adjuvanten Therapie ist in **Abbildung 34** verdeutlicht.



**Abbildung 34:** Gesamtüberleben ab Rezidiv nach vollständiger adjuvanter Therapie

### Zeit zwischen Operation und Chemotherapie

Weiterhin interessierte der Einfluss des Abstands zwischen Operation und Chemotherapie auf das Überleben. Dazu wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt. Es wurden Patienten, die Chemotherapie innerhalb von sechs Wochen nach der Operation erhielten, mit Patienten verglichen, die Chemotherapie später als sechs Wochen nach der Operation erhielten. Der Einfluss auf die Länge der Rezidiv-freien Zeit, auf das Überleben ab Operation oder ab Rezidiv war laut des Log Rank-Tests nicht signifikant.

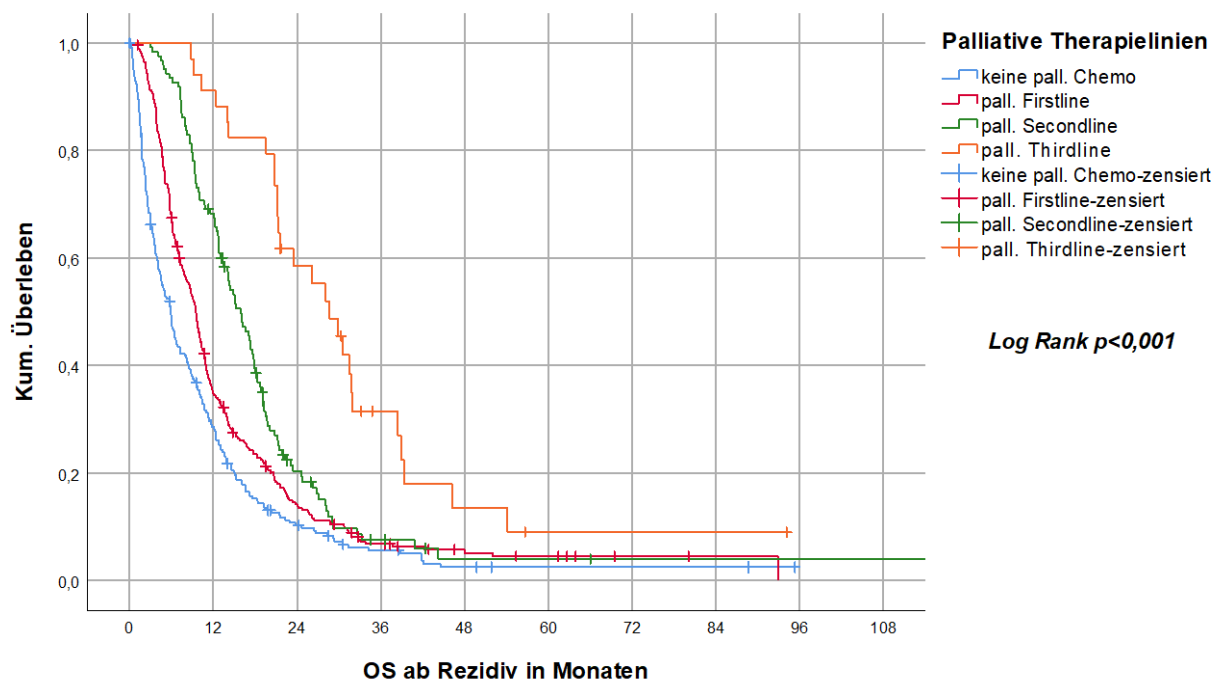
### 4.2.4 Palliative Therapie

In diesem Kapitel wird der Einfluss der palliativen Therapie auf das Überleben untersucht. Dies erfolgte anhand der Anzahl der palliativen Chemotherapielinien, dem Erhalt palliativer Bestrahlung und der Art der palliativen Firstline-Chemotherapie.

#### Anzahl palliative Chemotherapielinien

Es wurde der Einfluss der Anzahl der palliativen Therapielinien auf das Überleben untersucht. Dazu wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt. Patienten, die keine dokumentierte palliative Chemotherapie bekamen, wurden mit Patienten verglichen, die eine, zwei oder drei und mehr verschiedene Chemotherapien erhielten. Die Überlebenszeit ab Rezidiv ( $p < 0,001$ ) wurde signifikant beeinflusst, ebenso wie die Gesamtüberlebenszeit ab Operationszeitpunkt ( $p < 0,001$ ). Patienten ohne dokumentierte

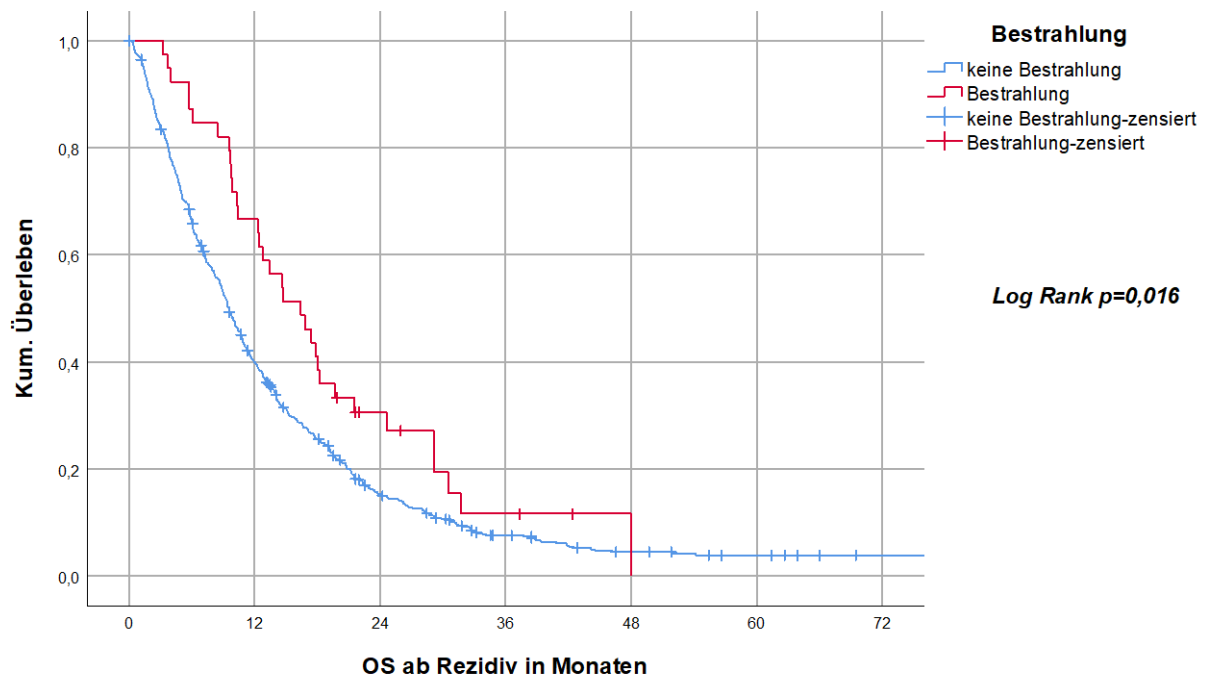
palliative Chemotherapie lebten ab Rezidiv im Median noch 5,8 Monate. Im Vergleich dazu überlebten Patienten, die mindestens drei palliative Chemotherapien erhielten, im Median 28,6 Monate ab Rezidiv. Patienten mit einer palliativen Therapie überlebten ab Rezidiv 9,5 Monate und Patienten mit zwei palliativen Linien 15,9 Monate. Das Gesamtüberleben ab Rezidiv stellt **Abbildung 35** dar. Es ist erkennbar, dass Patienten ohne dokumentierte Chemotherapie kürzer überleben als Patienten, die eine palliative Therapie erhielten. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die Gruppe mit Patienten, die keine dokumentierte Chemotherapie vorweisen, inhomogen ist und sich trotzdem Patienten darin befinden könnten, die eine oder mehrere Chemotherapielinien durchliefen.



**Abbildung 35:** Gesamtüberleben ab Rezidiv nach Anzahl palliativer Therapielinien

## Bestrahlung

Insgesamt erhielten 39 Patienten eine Bestrahlung im Rahmen ihrer palliativen Therapie. Der Einfluss von palliativer Strahlentherapie war für das Überleben ab Operation ( $p=0,022$ ) und ab Rezidiv ( $p=0,016$ ) signifikant. Die Überlebenszeit ab Rezidivdiagnose für Patienten ohne Bestrahlung war im Median 9,5 Monate lang. Bei Patienten mit Bestrahlung verlängerte sich diese auf 16,4 Monate. Die Überlebenszeit ab Rezidiv ist in **Abbildung 36** zu sehen. Das mediane Gesamtüberleben ab Operation lag für Patienten ohne Bestrahlung bei 20,7 Monaten und für Patienten mit Bestrahlung bei 33,2 Monaten.

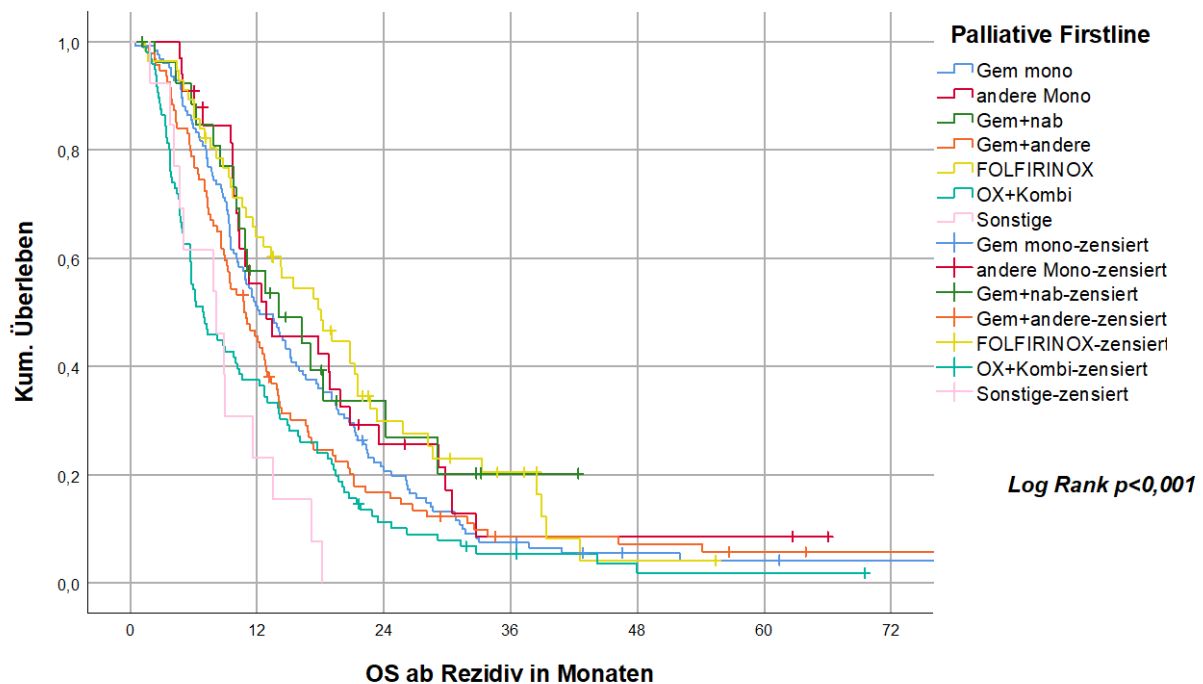


**Abbildung 36:** Gesamtüberleben ab Rezidiv nach Bestrahlung

### Art der palliativen Firstline Chemotherapie

Um den Einfluss der palliativen Firstline Chemotherapie auf das Überleben zu untersuchen, wurden verschiedene Chemotherapieschemata zusammengefasst. Insgesamt wurden sieben verschiedene Schemata von Chemotherapien verglichen. Der Einfluss auf das Überleben ab Rezidiv ( $p < 0,001$ ) und ab Operation ( $p < 0,001$ ) zeigte sich als signifikant. Allerdings ließ sich auch ein signifikanter Unterschied des Rezidiv-freien Überlebens ab Operation ( $p < 0,001$ ) nachweisen, wodurch der tatsächliche Einfluss der Chemotherapeutika auf das Überleben in Frage gestellt werden muss. Der Zusammenhang der Art der palliativen Firstline Therapie ab Rezidiv ist in **Abbildung 37** zu sehen. Patienten mit einer palliativen Firstline Therapie bestehend aus FOLFIRINOX überlebten ab Rezidiv mit 18,0 Monaten im Median am längsten. Dicht gefolgt von Patienten, die Gemcitabin mit nabPaclitaxel (14,1 Monate) erhielten. Patienten mit einer Gemcitabin-Monotherapie oder einer anderen Monotherapie lebten im Median 12,3 und 12,9 Monate im Median ab Rezidiv. Patienten mit Gemcitabin-Kombinationstherapie lebten im Median 10,8 Monate ab Rezidiv. Am kürzesten überlebten Patienten, die sonstige Therapieschemata (8,1 Monate) oder eine andere Kombinationstherapie mit Oxaliplatin (6,9 Monate) erhielten.





**Abbildung 37:** Gesamtüberleben nach Operation nach Art der palliativen Firstline

### 4.3 Multivariate Analyse

In diesem Kapitel werden die Faktoren, welche univariat signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten, multivariat analysiert. Dazu gehören: Anzahl der Rezidivlokalisationen, Lebermetastasen, Peritonealmetastasen, Lungenmetastasen, Lymphknotenbefall, Grading, OP-Verfahren, postoperativer CA 19-9 Wert, Studienarm, Vollständigkeit der adjuvanten Therapie und Art der palliativen Firstline-Therapie. Außerdem wurde auch die Tumorgröße und der Resektionsstatus in der multivariaten Analyse berücksichtigt, da in der Literatur ein signifikanter Einfluss auf das Überleben beschrieben ist. [51][57][75][80] Die multivariate Analyse ist ausschließlich für die Überlebenszeit ab Rezidiv durchgeführt worden. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 24** zu sehen. Da die Daten für die multivariate Analyse nur zu 83,6 % vollständig waren, wurde eine Vervollständigung der Daten mittels multipler Imputation durchgeführt. Die Ergebnisse nach Imputation zeigt **Tabelle 25**. Nach multipler Imputation und multivariater Analyse blieben das Auftreten von Lungenmetastasen (keine vs. nur: HR: 0,683; 95%-KI: 0,490-0,952; p= 0,024), der postoperative Lymphknoten-Status (N0 vs. N1+N2: HR: 0,755; 95%-KI: 0,621-0,919; p=0,005), das Grading (G1+G2 vs. G3: HR: 0,746; 95%-KI: 0,631-0,882; p=0,001), die Operationsmethode (KW vs. LR: HR: 0,686; 95%-KI: 0,505-0,931; p=0,016), der postoperativ ermittelte CA 19-9 Wert ( $\leq 37$  U/ml vs.  $> 37$  U/ml: HR: 0,810; 95%-KI: 0,664-0,989; p= 0,039), die Vollständigkeit der adjuvanten Therapie (ja

vs. nein: HR: 0,690; 95%-KI: 0,564-0,845;  $p < 0,001$ ) und die palliative Chemotherapie (Gem vs. keine: HR: 1,859; 95%-KI: 1,472-2,347;  $p < 0,001$ ; Gem vs. Sonstige: HR: 2,263; 95%-KI: 2,255-4,081;  $p = 0,007$ ; Gem vs. Oxaliplatin+andere: HR: 1,345; 95%-KI: 1,000-1,810;  $p = 0,050$ ) als signifikante Einflussfaktoren bestehen.

**Tabelle 24:** Multivariate Analyse für OS ab Rezidiv

		Hazard Ratio	95%-KI	Signifikanz
<b>Rezidivcharakteristika</b>				
Anzahl der Rezidive	1 Rezidivort	1,153	0,744-1,786	0,525
	>1 Rezidivort			
Lebermetastasen	keine	1		0,060*
	nur	1,091	0,874-1,363	0,442
	Kombi	1,615	1,061-2,459	0,025
Peritonealmetastasen	keine	1		0,460*
	nur	1,036	0,734-1,461	0,843
	Kombi	1,317	0,851-2,039	0,216
Lungenmetastasen	keine	1		0,137*
	nur	0,693	0,475-1,011	0,057
	Kombi	1,161	0,742-1,818	0,513
<b>Tumorcharakteristika</b>				
Tumorgröße	T1+T2	1,157	0,873-1,533	0,312
	T3+T4			
Lymphknoten	N0	0,686	0,552-0,880	0,001
	N1+N2			
Grading	G1+G2	0,792	0,660-0,950	0,012
	G3			
<b>Operationsmethode und postoperative Parameter</b>				
OP-Verfahren	KW	1		0,028*
	LR	0,685	0,501-0,939	0,018
	PPPD	0,802	0,658-0,977	0,029
	TP	0,629	0,396-0,999	0,049
R-Status	R0	0,744	0,544-1,100	0,153
	R1			
CA 19-9 post-OP	≤ 37 U/ml	0,818	0,671-0,998	0,047
	> 37 U/ml			
<b>Adjuvante Therapie</b>				
Studienarm	005-Gem	0,888	0,656-1,201	0,439
	005-Gem+Erlo	0,980	0,714-1,345	0,900
	006-Gem+Placebo	0,653	0,394-1,082	0,098
	006-Gem+Sora	0,786	0,472-1,310	0,356
	001-Gem	1		0,505*

		Hazard Ratio	95%-KI	Signifikanz
	001-Observation			**
Vollständigkeit adjuvante Therapie	nein	1		0,006*
	ja	0,708	0,570-0,880	0,002
	Observation	0,763	0,569-1,022	0,070
Palliative Therapie				
Palliative Firstline	Gem mono	1		<0,001*
	andere Mono	0,887	0,559-1,408	0,611
	Gem+ nab Paclitaxel	0,788	0,450-1,380	0,405
	Gem+andere	1,181	0,867-1,608	0,291
	FOLFIRINOX	0,887	0,593-1,325	0,557
	Oxaliplatin+andere	1,446	1,044-2,004	0,027
	Sonstige	2,396	1,289-4,456	0,006
	Unbekannt	2,165	1,671-2,805	<0,001
Für die Analyse verfügbare Fälle: 83,6%				
* p-Wert für den Test der Gesamtvariable				
**Freiheitsgrad eingeschränkt, da Variable linear abhängig				

**Tabelle 25:** Multivariate Analyse nach Imputation

		Hazard Ratio	95%-KI	Signifikanz
Rezidivcharakteristika				
Anzahl der Rezidive	1 Rezidivort	1,077	0,716-1,619	0,722
	>1 Rezidivort			
Lebermetastasen	keine	1		
	nur	1,106	0,899-1,361	0,339
	Kombi	1,371	0,927-2,027	0,114
Peritonealmetastasen	keine	1		
	nur	1,016	0,745-1,385	0,921
	Kombi	1,375	0,918-2,060	0,122
Lungenmetastasen	keine	1		
	nur	0,683	0,490-0,952	<b>0,024</b>
	Kombi	1,244	0,828-1,868	0,293
Tumorcharakteristika				
Tumorgröße	T1+T2	0,998	0,766-1,300	0,990
	T3+T4			
Lymphknoten	N0	0,755	0,621-0,919	<b>0,005</b>
	N1+N2			
Grading	G1+G2	0,746	0,631-0,882	<b>0,001</b>
	G3			

		Hazard Ratio	95%-KI	Signifikanz
Operationsmethode und postoperative Parameter				
OP-Verfahren	KW	1		
	LR	0,686	0,505-0,931	<b>0,016</b>
	PPPD	0,827	0,678-1,008	0,060
	TP	0,647	0,417-1,006	0,053
R-Status	R0	0,901	0,651-1,247	0,530
	R1			
CA 19-9 post-OP	≤ 37 U/ml	0,810	0,664-0,989	<b>0,039</b>
	> 37 U/ml			
Adjuvante Therapie				
Studienarm	005-Gem	1,558	0,281-8,642	0,598
	005-Gem+Erlo	1,654	0,303-9,041	0,546
	006-Gem+Placebo	1,348	0,231-7,861	0,731
	006-Gem+Sora	1,582	0,270-9,251	0,599
	001-Gem	1,769	0,330-9,500	0,489
	001-Observation	1		
Vollständigkeit adjuvante Therapie	nein	1		
	ja	0,690	0,564-0,845	<b>&lt;0,001</b>
	Observation	1,266	0,230-6,956	0,777
Palliative Therapie				
Palliative Firstline	Gem mono	1		
	andere Mono	0,849	0,549-1,314	0,463
	Gem+ nab Paclitaxel	0,802	0,479-1,340	0,399
	Gem+andere	1,174	0,881-1,564	0,273
	FOLFIRINOX	0,848	0,587-1,225	0,380
	Oxaliplatin+andere	1,345	1,000-1,810	<b>0,050</b>
	Sonstige	2,263	1,255-4,081	<b>0,007</b>
	Unbekannt	1,859	1,472-2,347	<b>&lt;0,001</b>

## **5. Diskussion**

### **5.1 Einleitung**

Das Pankreaskarzinom ist eine der aggressivsten Tumorformen und trotz intensiver Forschung bleibt die Prognose schlecht. Selbst bei initial kurativen Therapieeinsatz, welcher nur bei rund 20 % der Patienten bei Diagnosestellung möglich ist, entwickeln über 60 % der Patienten ein Rezidiv. Mit der Einführung von Gemcitabin in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms konnte nach der CONKO-001 Studie das mediane Krankheits-freie Überleben verdoppelt werden (13,4 vs. 6,7 Monate, Hazard Ratio 0,55). [54] Aktuell kann der Effekt der Monotherapie mit Gemcitabin durch eine Therapie mit S-1 oder einer Therapie mit modifiziertem FOLFIRINOX noch weiter übertroffen werden. [57,63] Zusätzlich erfolgt ein stetiger Ausbau supportiver Maßnahmen zur Unterstützung dieser schwer kranker Patienten beispielsweise im Management vor oder nach einer tumorbedingten Operation.

In dieser Arbeit wird der Zusammenhang von der Art des Rezidivs und dem weiterem Krankheitsverlauf bei Patienten mit Pankreaskarzinom untersucht. Dazu wurden die Patientendaten der drei Studien CONKO-001, CONKO-005 und CONKO-006 ausgewertet. Bei allen drei Studien handelt es sich um Studien zur adjuvanten Systemtherapie beim primär resektablen Pankreaskarzinom. Insgesamt konnten Daten von 912 Studienpatienten, die im Zeitraum von 1998 bis 2013 in den oben beschriebenen Studien eingeschlossen wurden, retrospektiv untersucht werden, wovon die 689 Patienten mit klarer Rezidivlokalisierung näher betrachtet wurden. Durch die Entscheidung sich ausschließlich auf Rezidivpatienten mit klar beschriebenen Metastasen zu fokussieren, kommt es mit großer Wahrscheinlichkeit zu einem Selektionsbias. Jedoch wurde diese Fokussierung gewählt, um Unterschiede zwischen den verschiedenen Rezidivlokalisationen näher zu beleuchten. Alle Studienpatienten wurden initial kurativ mit einer operativen Tumorentfernung behandelt. In der untersuchten Kohorte befanden sich Patienten mit einem R0 oder einem R1 Status.

### **5.2 Unterschiede innerhalb der Studienkohorte**

Hierbei gab es in den 3 Studien relevante Unterschiede im Studiendesign, nämlich in Bezug auf den R-Status, die Art der Studiendurchführung sowie die Therapiezusammensetzung und -dauer. In die CONKO-005 Studie konnten ausschließlich Patienten mit R0 Status aufgenommen werden, während in der CONKO-006 Studie nur Patienten mit einem R1 Status untersucht wurden. Die CONKO-001

Studie hat Patienten sowohl mit R0 als auch mit R1 Status eingeschlossen. Außerdem unterschied sich auch die Art und die Länge der adjuvanten Chemotherapie, die die Patienten im Rahmen ihrer Studien erhielten. Bis auf die Observationsgruppe der CONKO-001 erhielten alle Patienten eine Gemcitabin-haltige adjuvante Therapie. Damit nimmt diese Untergruppe der CONKO-001 Studie eine Sonderstellung ein, da diese Patienten keine adjuvante Therapie erhielten. Die Länge der erhaltenen Therapie unterscheidet sich ausschließlich für die CONKO-006 Studienteilnehmer. Hier war die adjuvante Therapie für insgesamt zwölf Zyklen vorgesehen, während Teilnehmer der CONKO-001 und CONKO-005 Studie insgesamt nur sechs Zyklen adjuvanter Therapie erhalten sollten. Ein weiterer Punkt, der CONKO-006 Patienten unterscheidet, ist das Studiendesign. Bei der CONKO-006 Studie handelte es sich um eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase II Studie. Im Gegensatz dazu waren die CONKO-001 und die CONKO-005 Studie als offene, randomisiert kontrollierte Phase III Studie angelegt.

Die Aussagekraft der Arbeit wird außerdem durch die betrachtete Zeitspanne der Patienten eingeschränkt. Der erste Patient wurde im Juli 1998 in die CONKO-001 Studie eingeschlossen, während der letzte Patienten im September 2013 in die CONKO-006 Studie eingeschlossen wurde. In dieser Zeitspanne kam es allerdings zu relevanten Veränderungen in der adjuvanten und palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms, die sich bis heute noch weiter verändert und verbessert. Daher könnten andere Faktoren, welche Einfluss auf das Langzeitüberleben für aktuell behandelte Patienten haben, eine größere Rolle spielen. Da es sich um eine retrospektive Arbeit handelt, ist eine solche Einschränkung nicht zu vermeiden. Zusammenfassend muss darauf hingewiesen werden, dass die Ergebnisse der Arbeit aufgrund eventuell eingeschränkter Vergleichbarkeit des ausgewählten Patientenkollektivs und fehlender Berücksichtigung der aktuellen Therapiestandards beziehungsweise die Veränderungen über die Zeit kritisch betrachtet werden müssen.

### **5.3 Unterschiede Studienkohorte zu bekannten Daten**

In Bezug auf die Patientenmerkmale waren insbesondere Alters- und Geschlechterverteilung abweichend zu vorliegenden epidemiologischen Daten für Deutschland. Das mittlere Alter bei der Operation des untersuchten Patientenkollektivs bei dieser Arbeit lag bei 61,4 Jahren (Männer: 61,2 Jahre, Frauen: 61,7 Jahre). Wird dies mit dem mittleren Erkrankungsalter verglichen, welches das Robert-Koch-Institut für das Jahr 2013 ermittelt hat, 70,4 Jahre für Männer und 74,1 Jahre für Frauen, sind die hier

untersuchten Patienten deutlich jünger. [1] Dies liegt wohl vor allem darin begründet, dass in dieser Arbeit ausschließlich Patienten in frühen Erkrankungsstadien untersucht werden, welche initial kurativ behandelt werden konnten. Zusätzlich werden ausschließlich Studienteilnehmer untersucht, die zum Studieneinschluss gesundheitliche Kriterien erfüllen mussten. Diese sind im Allgemeinen für junge Patienten eher erreichbar. Das mediane Alter dieser Patientenkohorte ist jedoch mit dem medianen Alter anderer adjuvanter Chemotherapiestudien vergleichbar und hat in der untersuchten Studienkohorte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ab Operation. [58,63] Das Alter scheint zusammenfassend eher einen untergeordneten Wert als Prognosefaktor bei dieser aggressiven Tumorerkrankung zu haben. Wie in dieser Arbeit ist auch in größeren Studien das Alter nicht als signifikanter Prognosefaktor beschrieben. [58,63] Selten wird das Erkrankungsalter als relevant für das Gesamtüberleben ermittelt. [81] Ein jüngeres Patientenalter bei Erkrankung kann mit einem besseren Allgemeinzustand und größeren Gesundheitsressourcen assoziiert sein.

Laut Robert-Koch-Institut sind Frauen und Männer etwa gleich häufig von Bauchspeicheldrüsenkrebs betroffen. [1] In dieser Arbeit war das Geschlechterverhältnis zu Gunsten der Männer verteilt (58,5% männlich, 41,5% weiblich). Diese von der Inzidenz abweichende Geschlechterverteilung ist in diesem Ausmaß auch in anderen klinischen Studien zu finden, ebenso wie der nicht nachweisbare Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben, auf das Rezidiv-freie Überleben, oder das Überleben ab Rezidiv. [58,63]

## **5.4 Diskussion der Ergebnisse**

### Rezidivlokalisierung

In dieser Arbeit sind Lebermetastasen bei Patienten mit Pankreaskarzinom am häufigsten aufgetreten. Bei 37,2 % der Patienten war die Leber als erstes metastasiert. Die Angaben in der Literatur schwanken diesbezüglich von 24,6 bis 57 %. Auch wenn die Prozentangaben schwanken, bildeten Patienten mit Lebermetastasen in jeder Studie den größten Anteil. [82–84] Patienten mit Lokalrezidiv waren am zweithäufigsten vertreten. 35,0 % der Patienten bildeten als erstes ein Rezidiv in der Bauchspeicheldrüse beziehungsweise im ehemaligen Operationsgebiet aus. Dies ist mit den Angaben in der Literatur vergleichbar (13 bis 37 %). [82–84] In der drittgrößten Rezidivgruppe waren Patienten, die Peritonealmetastasen ausbildeten. In der Literatur waren Angaben von 4,5 bis 18 % vertreten, welche mit den untersuchten 11,1 % in dieser Arbeit gut vergleichbar

sind. [82–84] In dieser Arbeit bildeten 10,2 % der Studienpatienten als erstes und ausschließlich Metastasen in der Lunge aus. In der Literatur sind Angaben von 9,8 bis 16,9 % zu finden. [82–84] Daraus ist ersichtlich, dass Lungenmetastasen beim Pankreaskarzinom eher selten zu finden sind. Andere sehr seltene Rezidivlokalisationen in dieser Arbeit waren Knochen, Nebenniere und Haut.

Leider hatte anhand der vorliegenden Auswertung die größte Gruppe von Rezidivpatienten, nämlich die mit einer Lebermetastasierung, die vermutlich schlechteste Prognose. Lebermetastasen treten vergleichsweise früher auf als andere Metastasen (keine vs. nur vs. Kombi: 11,5 vs. 7,3 vs. 10,0 Monate;  $p < 0,001$ ) und führen schneller zum Tod (keine vs. nur vs. Kombi: 11,0 vs. 9,0 vs. 6,5 Monate;  $p = 0,011$ ). Dies wird besonders auffällig, wenn Patienten mit isolierten Lebermetastasen mit Patienten mit isolierten Lungenmetastasen verglichen werden. [84], [85] Nichtsdestotrotz konnte in dieser Arbeit nach Imputation und multivariater Analyse kein signifikanter Einfluss von Lebermetastasen auf das Überleben ab Rezidiv ermittelt werden.

Lokalrezidive traten in dieser Arbeit bei den Patienten signifikant später auf nach Operation (kein vs. nur vs. Kombi: 9,5 vs. 12,2 vs. 10,0 Monate;  $p < 0,001$ ). Allerdings muss in diesem Zusammenhang beachtet werden, dass Lokalrezidive eventuell schwieriger zu diagnostizieren sind als Fernmetastasen. Auf das Überleben ab Rezidiv konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden (kein vs. nur vs. Kombi: 9,1 vs. 10,4 vs. 8,4 Monate;  $p = 0,320$ ). In der Studie von Wangjam et. al. konnte jedoch nachgewiesen werden, dass Lokalrezidive einen signifikant schlechteren Einfluss auf das Überleben ab Rezidiv haben, wenn sie nur mit Lungenmetastasen verglichen werden. [84]

Peritonealmetastasen waren in dieser Arbeit genau wie Lebermetastasen eher mit einer schlechten Prognose assoziiert. Besonders das Überleben ab Rezidiv war für Patienten, die Peritonealmetastasen und weitere Metastasierungen aufwiesen, besonders eingeschränkt (keine vs. nur vs. Kombi: 10,1 vs. 9,2 vs. 5,8 Monate;  $p = 0,007$ ). Das liegt wahrscheinlich daran, dass Peritonealmetastasen am ehesten für eine fortgeschrittenere Erkrankung sprechen. In der multivariaten Analyse nach Imputation war der Einfluss von Peritonealmetastasen auf das Überleben ab Rezidiv nicht mehr signifikant. Verglichen mit Patienten mit Lungenmetastasen bleiben Patienten mit Peritonealmetastasen ab Rezidiv kürzer am Leben. [84]



Patienten, die ausschließlich Metastasen in der Lunge entwickeln, bekamen ihr Rezidiv signifikant später (keine vs. nur vs. Kombi: 9,8 vs. 12,2 vs. 10,0 Monate;  $p=0,020$ ) und überlebten ab Operation (keine vs. nur vs. Kombi: 20,8 vs. 30,4 vs. 21,3 Monate;  $p=0,005$ ) und ab Rezidiv (keine vs. nur vs. Kombi: 9,5 vs. 14,7 vs. 8,1 Monate;  $p=0,026$ ) am längsten verglichen mit allen anderen Rezidivpatienten. Leider ließ sich dieser positive Einfluss von Lungenmetastasen, sobald sie in Kombination mit anderen Metastasen auftreten, nicht mehr abbilden. Ein positiver Effekt auf das Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom und Lungenmetastasen wird in der Literatur schon seit einigen Jahren beschrieben. [69–71,82–85] Auch in dieser Arbeit konnte in der multivariaten Analyse nach Imputation nachgewiesen werden, dass sich Lungenmetastasen mit einem signifikant verminderten Hazard Ratio auf das Überleben ab Rezidiv auswirken und damit einen unabhängigen Prognosefaktor darstellen (HR: 0,683;  $p=0,024$ ). Werden die Überlebenszeiten ab Rezidiv für Patienten mit Lungenmetastasen den Angaben in der Literatur gegenübergestellt, finden sich teilweise divergierende Ergebnisse. So wurde in der Arbeit von Kruger et. al., in welcher 40 Patienten mit isolierten Lungenmetastasen untersucht wurden, eine mediane Überlebenszeit ab Rezidiv von 25,5 Monaten (95%-KI 19,1–31,8 Monate) ermittelt. [69] In der Arbeit von Wangjam et. al., in der 28 Patienten mit Lungenmetastasen untersucht wurden, wird eine mediane Überlebenszeit ab Rezidiv von 8,5 Monaten (95%-KI: 5,7–19,5 Monate) angegeben. [84] Die mediane Überlebenszeit ab Rezidiv bei Patienten mit isolierten Lungenmetastasen, welche in dieser Arbeit ermittelt wurde (14,7 Monate, 95%-KI 8,7-20,8), entspricht am ehesten der in der Arbeit von Sahin et. al. (15 Monate, 95%-KI 11-18).[85] Wodurch sich diese Unterschiede der Länge der Überlebenszeiten bei vergleichbarem Patientenkollektiv ergeben, bleibt fraglich. Allen Arbeiten gemeinsam bleibt, dass Patienten, die ausschließlich Lungenmetastasen entwickeln, am längsten überleben. Um diese besondere Subgruppe von Patienten mit Pankreaskarzinom im Sinne personalisierter Medizin besser zu behandeln, sollte eine Resektion des Lungenherds diskutiert werden. Einzelne Arbeiten berichten diesbezüglich, dass Patienten von einer solchen Operation profitieren können. [70–72] Kruger et. al. konnte an 42 Patienten mit Lungenrezidiv zeigen, dass die Anzahl der Lungenmetastasen und die Lokalisation, ob uni- oder bilateral, entscheidend für die Prognose der Patienten ist. Die Größe der Lungenmetastase hat jedoch keinen Einfluss auf die Prognose, ebenso wenig die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs. [69]

In dieser Arbeit wird deutlich, dass die Art der Metastasierung Einfluss auf die Prognose des jeweiligen Patienten hat. Eine Einteilung der Patienten auf Grundlage ihres Metastasierungsmusters wäre damit sinnvoll. Eine Unterteilung der M-Kategorie der TNM-Klassifikation, wie es bereits bei neuroendokrinen Tumoren des GI-Trakts und Kolon-, Rektum- und Appendix-Tumoren der Fall ist, wäre auch für das duktales Adenokarzinom des Pankreas in Erwägung zu ziehen. [28] In dieser wird unterschieden zwischen beispielsweise M1a- Fernmetastasen auf die Lunge beschränkt und M1b- andere Fernmetastasen.

### Tumorcharakteristika

Weitere wichtige Aspekte sind die Lage des Primärtumors, die Tumorgroße, der Lymphknotenstatus und das Grading und ihr potentieller Einfluss auf das Überleben. Zusätzlich wurde die Verteilung der Parameter innerhalb der Rezidivgruppen analysiert. Die Lage des Primärtumors im Pankreaskopf ist assoziiert mit einer besseren Prognose. [75][86] Tumore im Pankreaskopf verursachen früher Symptome und führen damit eher zu einer Entdeckung als bei Tumoren, die im Korpus- oder Schwanzbereich lokalisiert sind. [17],[27] Je früher der Tumor entdeckt wird, desto früher kann er behandelt und möglicherweise noch reseziert werden. Da jedoch alle Patienten dieser Arbeit initial kurativ reseziert wurden, also in einem frühen Krankheitsstadium behandelt wurden, ist der Einfluss dieses Prognosefaktors abgeschwächt. Folglich war das mediane Rezidivfreie Überleben (Kopf vs. Korpus/Schwanz: 10,2 vs. 9,1 Monate;  $p=0,083$ ) und das Gesamtüberleben ab Operation (Kopf vs. Korpus/Schwanz: 21,1 vs. 20,6 Monate;  $p=0,853$ ) für Patienten mit Pankreaskopftumoren zwar länger, aber der Unterschied nicht signifikant. Bei der Untersuchung der Rezidivgruppen in Abhängigkeit der Lage des Primärtumors ist auffällig, dass Patienten mit isolierten Lungenmetastasen besonders selten einen Primärtumor im Korpus/Schwanzbereich aufwiesen. Bei Patienten mit Lungenmetastasen und anderen Metastasierungen war dieser Zusammenhang nicht ersichtlich. Eventuell ist dieser Faktor ein Grund, warum sich diese beiden Patientengruppen hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden. In der Literatur wird bei Patienten mit isolierten Lungenmetastasen die Lage des Primärtumors im Pankreaskopf nicht als besonders häufig beschrieben. [69,85]

Die Tumorgroße hatte in diesem Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidivfreie Überleben (T1+T2 vs. T3+T4: 10,3 vs. 10,0 Monate;  $p=0,144$ ), das Überleben ab Operation (T1+T2 vs. T3+T4: 24,1 vs. 21,0 Monate;  $p=0,390$ ) oder das

Rezidiv (T1+T2 vs. T3+T4: 10,7 vs. 9,5 Monate;  $p=0,562$ ). Auch bei der Untersuchung der Tumorgröße in Abhängigkeit des Rezidivs gab es keine signifikanten Ergebnisse. Der Einfluss der Tumorgröße als prognostischer Faktor des Pankreaskarzinoms ist nicht eindeutig. [79] Größeres Tumorwachstum ist mit einem erhöhten Risiko von Lymphknotenmetastasen und unvollständiger Tumorsektion verbunden. [87] Daher ist der Einfluss des T-Stadiums eventuell nicht entscheidend, seine Folgen allerdings schon. In einigen Studien wird nur das Tumorstadium nach UICC angegeben und untersucht, was eine Abgrenzung der Tumorgröße als Prognosefaktor erschwert. [69,70]

Der Lymphknotenbefall ist einer der stärksten Prognosefaktoren für das Überleben von Pankreaskarzinom-Patienten. [58][79][88] Patienten ohne Lymphknotenbefall bekamen ihr Rezidiv signifikant später (N0 vs. N1+N2: 12,1 vs. 9,6 Monate;  $p<0,001$ ) und überlebten länger ab Operation (N0 vs. N1+N2: 27,6 vs. 19,8 Monate;  $p<0,001$ ) und ab Rezidiv (N0 vs. N1+N2: 11,3 vs. 9,4 Monate;  $p=0,014$ ). Auch in der multivariaten Analyse nach Imputation konnte der Lymphknotenbefall als unabhängiger Prognosefaktor ermittelt werden (HR: 0,755;  $p=0,005$ ). Bei der Untersuchung des Lymphknotenbefalls in Abhängigkeit des Rezidivs gab es kein signifikantes Ergebnis. Um den Befall der Lymphknoten besser zu differenzieren wurde das Verhältnis von befallenen zu gesamt resezierten Lymphknoten (lymph node ratio, LNR) eingeführt. Laut Leitlinie sollen mindestens zehn Lymphknoten während der Operation mit entfernt werden. [48] Je höher die Anzahl der entfernten Lymphknoten, desto exakter kann eine Prognose abgeschätzt werden. Eine niedrige LNR ist dabei mit einem kürzeren Überleben assoziiert. [89] Weiterhin kann zwischen lokalem oder entfernten Lymphknotenbefall unterschieden werden. Als entfernte Lymphknoten gelten zum Beispiel para-aortale Lymphknoten. Sind diese befallen, kann die Prognose schlechter sein als nur bei lokalem Befall. [90]

Das Grading ist ebenso wie der Lymphknotenbefall ein wichtiger Prognosefaktor. Ein hohes Grading und damit ein schlechter Differenzierungsgrad (G3) ist mit einem kürzeren Überleben assoziiert. [84][87] Dieser Zusammenhang lässt sich auch an dem hier untersuchten Patientenkollektiv darstellen. Studienpatienten mit gut differenzierten Tumoren mit einem Grading von G1 oder G2 bekamen ihr Rezidiv später (G1+G2 vs. G3: 10,7 vs. 8,3 Monate;  $p<0,001$ ) und überlebten ab Operation (G1+G2 vs. G3: 24,7 vs. 17,0 Monate;  $p<0,001$ ) und ab Rezidiv (G1+G2 vs. G3: 11,3 vs. 8,1 Monate;  $p<0,001$ ) länger. In der multivariaten Analyse für die Überlebenszeit ab Rezidiv blieb das Grading als unabhängiger Prognosefaktor bestehen (HR: 0,746;  $p=0,001$ ). Bei der Untersuchung des

Gradings in Abhängigkeit der Rezidivlokalisierung fällt auf, dass Patienten mit Lebermetastasen häufiger eine schlechtere Differenzierung zugeordnet bekommen. (G3 in nur Lebermetastasen: 48,5%,  $p=0,002$ ) Im Gegensatz dazu haben Patienten, die ausschließlich Lungenmetastasen ausbilden, häufiger gut differenzierte Tumoren diagnostiziert bekommen. Wahrscheinlich ist das Grading ein Faktor, durch den die Prognose von Patienten mit Lungenmetastasen positiv beeinflusst, und die Prognose von Patienten mit Lebermetastasen verschlechtert wird. So kann die Ausbildung einer Fernmetastase in einem bestimmten Organ für eine andere Tumorbiologie und für eine andere Aggressivität des Primärtumors sprechen. Dass schlecht differenzierte Tumoren zuerst in die Leber metastasieren als in die Lunge wurde auch in der Arbeit von Sahin et. al. beschrieben. [85]

#### Operationsmethode und postoperative Parameter

Die gewählte Operationsmethode, der Resektionsstatus, der postoperative CA 19-9 Wert und der Karnofsky-Index wurden als relevante prognostische Faktoren untersucht. Zusätzlich wurde die Verteilung der einzelnen Werte in den Rezidivgruppen analysiert. Eine chirurgische Resektion stellt prinzipiell die einzig potenziell kurative Behandlungsform des Pankreaskarzinoms dar und kann in verschiedenen Techniken durchgeführt werden. [48] Die Technik ist dabei abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Alle Patienten dieser Arbeit wurden initial kurativ reseziert. Die Literatur beschreibt keine Unterschiede bezüglich des Überlebens, der Krankenhausmortalität und der Morbidität bei dem Vergleich von PPPD und KW. [52] Lediglich Operationsdauer und Blutverlust können durch eine PPPD verbessert werden. In dieser Arbeit konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen PPPD und KW ermittelt werden, allerdings war die Hazard Ratio in der multivariaten Analyse nach Imputation für das Überleben ab Rezidiv zugunsten der PPPD verschoben (HR: 0,827; 95%-KI: 0,678-1,008;  $p= 0,060$ ). Linksresektionen und totale Pankreatektomien werden im Vergleich zur PPPD und KW seltener durchgeführt und sind weniger gut untersucht, da Tumoren des Korpus- oder Schwanzbereichs seltener auftreten. [89],[90] Bei der Analyse der Rezidivgruppen nach Operationsmethode sind verschiedene Punkte aufgefallen. Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickeln, erhielten generell häufiger eine PPPD und wurden besonders selten einer totalen Pankreatektomie unterzogen. Wird das Pankreas komplett entfernt, ist es unwahrscheinlicher, aber durch beispielsweise versprengte Zellen nicht unmöglich, ein Lokalrezidiv zu entwickeln. Diese Operationsmethode wird nur für größere Tumoren

angewendet, da sie mit mehr Komplikationen assoziiert ist. Patienten, die ausschließlich Peritonealmetastasen entwickelten, wurden sehr häufig nach Kausch-Whipple reseziert. Patienten, die nur Lungenmetastasen entwickelten, erhielten häufiger eine totale Pankreatektomie. Der Zusammenhang zwischen Operationsmethode und Metastasierungsmuster ist allerdings fraglich und kann zufällig entstanden sein.

Der Resektionsrand nach Operation ist ein prognostischer Marker des Pankreaskarzinoms. [51],[90] Allerdings ist eine R0-Situation schwer zu definieren, da die Resektionsgrenzen im peripankreatischen Weichgewebe verfließen können. [49] Von einer Nachresektion zum Erreichen einer R0-Situation wird im Allgemeinen abgeraten werden. [94] In dem untersuchten Patientenkollektiv ließ sich kein signifikanter Unterschied auf das Rezidiv-freie Überleben (R0 vs. R1: 10,2 vs. 9,4 Monate;  $p=0,325$ ), auf das Überleben ab Rezidiv (R0 vs. R1: 10,1 vs. 8,5 Monate;  $p=0,149$ ) oder ab Operation (R0 vs. R1: 21,9 vs. 19,0 Monate;  $p=0,146$ ) nachweisen. Trotzdem lebten Patienten mit R0-Situation im Median länger als Patienten, die R1 reseziert waren. Warum die Unterschiede nicht signifikant sind bleibt fraglich. Eventuell ist ein Grund für die fehlende Signifikanz das ungleiche Verhältnis von R0- und R1-Patienten (538 R0- zu 151 R1-Patienten). Bei der Analyse des Resektionsrandes in den Rezidivgruppen ist aufgefallen, dass Lokalrezidive häufiger bei Patienten mit R1-Resektion aufgetreten sind. Es ist gut nachvollziehbar, dass sich aus einem mikroskopischen Tumorrest am Resektionsrand ein Lokalrezidiv entwickelt. Dies spricht für eine gute Kohärenz der Daten und verleiht damit auch den weiteren Ergebnissen eine größere Bedeutung.

Die Bestimmung von CA 19-9 spielt eine große Rolle bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Der CA 19-9 Wert ist ein wichtiger Verlaufsparemeter, kann zur Kontrolle des Therapieerfolgs genutzt werden und hat prognostische Bedeutung für Patienten mit initial kurativem Befund, aber auch in fortgeschrittenen Stadien. [39–45] Der postoperativ ermittelte CA 19-9 Wert hat signifikanten Einfluss auf das Rezidiv-freie Überleben ( $\leq 37$  U/ml vs.  $>37$  U/ml: 10,8 vs. 8,5 Monate;  $p<0,001$ ) und auf das Überleben ab Operation ( $\leq 37$  U/ml vs.  $>37$  U/ml: 24,9 vs. 17,5 Monate;  $p<0,001$ ). Sobald der Wert über die Norm von 37 U/ml erhöht ist, leben die betroffenen Patienten kürzer. Die postoperativen Werte zeigten sogar noch Einfluss auf das Überleben nach Rezidiv ( $\leq 37$  U/ml vs.  $>37$  U/ml: 10,8 vs. 8,2 Monate;  $p=0,002$ ). In der multivariaten Analyse nach Imputation war ein unabhängiger Einfluss des postoperativen CA 19-9- Levels ersichtlich

(HR: 0,810; 95%-KI: 0,664-0,989; p=0,039). Bei der Analyse des CA 19-9 Werts in Abhängigkeit der Rezidivgruppen gab es keine signifikanten Ergebnisse.

Ein guter Allgemeinzustand ist häufig eine Grundvoraussetzung für die Teilnahme an Chemotherapiestudien. [57,58,63,75] Der Allgemeinzustand wird vor Therapiebeginn mittels Karnofsky-Index oder des ECOG/WHO-Status eingeschätzt. Das Überleben der Patienten mit einem guten allgemeinen Gesundheitszustand ist häufig verlängert, auch für Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien. [92],[93] In dem untersuchten Patientenkollektiv hat ein guter Karnofsky-Status von 90 bis 100 einen signifikant positiven Einfluss auf das Rezidiv-freie Überleben (<90 vs. 90-100: 9,5 vs. 10,7 Monate; p=0,010) als auch auf das Überleben ab Operation (<90 vs. 90-100: 19,1 vs. 24,7 Monate; p=0,009). Die Überlebenszeit ab Rezidiv wird von dem Karnofsky-Status, welcher nach der Operation und vor Start der adjuvanten Therapie bestimmt wurde, keinen Einfluss (<90 vs. 90-100: 9,2 vs. 10,7 Monate; p=0,070). Dies liegt womöglich darin begründet, dass die Bestimmung des Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs zu lang zurück liegt und andere Faktoren in den Vordergrund treten. Ein Karnofsky-Index, welcher zur Rezidivdiagnose bestimmt worden wäre, hätte wahrscheinlich eher einen Einfluss auf das Überleben ab Rezidiv zeigen können. Bei der Untersuchung des Karnofsky-Indexes in Abhängigkeit der Rezidivgruppen kam es nicht zu signifikanten Ergebnissen.

### Adjuvante Therapie

Bei der adjuvanten Therapie interessierten die Art der Chemotherapie, die Menge, die Vollständigkeit und der zeitliche Abstand zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Chemotherapie. Zusätzlich wurde die adjuvante Therapie in Zusammenhang mit den Rezidivgruppen untersucht.

Seit der CONKO-001 Studie ist klar, dass eine adjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom zu Überlebensvorteilen führt. [53] In weiteren Studien zur adjuvanten Therapie konnte bewiesen werden, dass auch die Art der Chemotherapie einen Einfluss auf das Überleben hat. [55,57,58,60,63] So ist es kaum verwunderlich, dass die Zeit bis zur Ausbildung eines Rezidivs durch den jeweiligen Studienarm signifikant beeinflusst wurde (p<0,001). Besonders eindrücklich ist das Ergebnis, wenn Patienten der CONKO-001 Studie, die nur observiert wurden und keine adjuvante Therapie erhielten, mit Patienten verglichen werden, die adjuvante Chemotherapie bekamen (z.B. medianes Rezidiv-freies Überleben: 001-Gem vs. 001-Observation: 12,1 vs. 6,6 Monate). Ebenso

wurde die Gesamtüberlebenszeit ab Operation durch den Studienarm signifikant beeinflusst. Auffällig ist, dass Studienteilnehmer der CONKO-005 Studie median am längsten überlebten. Für dieses Ergebnis sind eventuell andere Faktoren zu berücksichtigen, zum Beispiel das Einschlusskriterium der R0-Resektion oder der zeitliche Abstand der Durchführung der Studien mit besseren Therapiemöglichkeiten im rezidierten Stadium. Da auch ein signifikanter Einfluss des Studienarms auf das Überleben ab Rezidiv nachgewiesen werden konnte, wurde die Variable in der multivariaten Berechnung einbezogen. Im Ergebnis konnte der Studienarm nicht als unabhängiger Prognosefaktor dargestellt werden. Bei der Betrachtung des Studienarms in Abhängigkeit der Rezidivgruppen ist eine Kombination von Metastasen mit Lokal- oder Leberrezidiven gehäuft in der CONKO-005 Studie aufgetreten. Eventuell gab es bei CONKO-005 Patienten eine exaktere Nachsorge.

Die vollständige Gabe der adjuvanten Therapie wirkt sich entscheidend auf das Überleben aus. Dabei sind die häufigsten Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Chemotherapie ein schlechter Allgemeinzustand und der Krankheitsprogress. [56], [94], [95] In dem untersuchten Patientenkollektiv hatte die Vollständigkeit der verabreichten adjuvanten Chemotherapie einen signifikanten Einfluss auf das Rezidiv-freie Überleben (Vollständigkeit nein vs. ja: 9,5 vs. 12,7 Monate;  $p < 0,001$ ), auf das Überleben ab Rezidiv (Vollständigkeit nein vs. ja: 9,0 vs. 11,3 Monate;  $p = 0,002$ ) und ab Operation (Vollständigkeit nein vs. ja: 19,8 vs. 29,1 Monate;  $p < 0,001$ ). In der multivariaten Analyse nach Imputation für die Überlebenszeit ab Rezidiv konnte die Vollständigkeit der adjuvanten Therapie als unabhängiger Prognosefaktor in Vergleich zu unvollständiger Therapie ermittelt werden (HR: 0,690; 95%-KI: 0,564-0,845;  $p < 0,001$ ). Bei dem Vergleich von unvollständiger Therapie und Observation in der CONKO-001 Studie kam es interessanterweise nicht zu einem signifikanten Ergebnis. Ein Zusammenhang zwischen Vollständigkeit der adjuvanten Therapie und Rezidivgruppen konnte nicht ermittelt werden.

Laut aktueller Leitlinie wird der Start der adjuvanten Chemotherapie innerhalb von sechs Wochen nach der Resektion empfohlen. Einen optimalen Zeitpunkt für den Beginn gibt es allerdings nicht. [48] Ein Überlebensvorteil besteht gleichermaßen für Patienten, die ihre adjuvante Therapie nach acht [56] oder erst nach zwölf Wochen beginnen. [99] Daher gilt, ein verzögerter Beginn ist besser als gar kein Beginn. Im untersuchten Patientenkollektiv konnte diese These nachvollzogen werden. Patienten, die ihre

Chemotherapie innerhalb von sechs Wochen nach der Operation erhielten, unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens, des Überlebens ab Rezidiv oder ab Operation von Patienten, die später Chemotherapie bekamen.

### Palliative Therapie

Nach Ausbildung des Rezidivs wurde bei 444 von 689 Studienpatienten eine palliative Chemotherapie dokumentiert. Die restlichen 245 Patienten erhielten entweder keine Chemotherapie oder deren Gabe wurde innerhalb der Studiendokumentation nicht schriftlich festgehalten. Es konnten bis zu fünf verschiedene palliative Chemotherapielinien verzeichnet werden. Die Durchführung einer palliativen Chemotherapie wird bei einem guten Allgemeinzustand empfohlen, da eine Verbesserung und Verlängerung des Überlebens erreicht wird. [48,61,73–75] Bei einer höheren Anzahl von palliativen Chemotherapielinien ist das Überleben ab Rezidiv signifikant verlängert (keine vs. Firstline vs. Secondline vs. mind. Thirdline: 5,8 vs. 9,5 vs. 15,9 vs. 28,6 Monate;  $p < 0,001$ ). Allerdings muss in diesem Zusammenhang hinterfragt werden, ob die Anzahl der palliativen Chemotherapien ein längeres Überleben bedingt oder ein längeres Überleben mehr Chemotherapielinien ermöglicht. Da die Kausalität fraglich ist, wurde die Anzahl der Chemotherapielinien nicht in der multivariaten Analyse berücksichtigt.

Eine Strahlentherapie wird laut Leitlinie nur zur Symptomkontrolle empfohlen. [48] In der LAP07 Studie konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von Chemotherapie mit Strahlentherapie der alleinigen Strahlentherapie bei Patienten in palliativer Behandlungssituation nicht überlegen ist. [67] Trotzdem konnte bei den 39 Patienten, die eine palliative Bestrahlung erhielten, ein signifikant verlängertes Überleben ab Rezidiv nachgewiesen werden (Bestrahlung nein vs. ja: 9,5 vs. 16,4 Monate;  $p = 0,016$ ). Möglicherweise ist dieser signifikante Unterschied dadurch erklärbar, dass die Bestrahlungspatienten unter anderem mit Patienten verglichen werden, die keine palliative Therapie erhielten.

Die Art der palliativen Therapie hat ebenso Einfluss auf das Überleben ab Rezidiv. [61,74,75] In dem Patientenkollektiv wurde die Art der palliative Firstline-Therapie vergleichend untersucht. Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss auf das Überleben ab Rezidiv ( $p < 0,001$ ). Da der Einfluss der palliativen Firstline-Therapie auch signifikant ( $p < 0,001$ ) für das Rezidiv-freie Überleben war und hier kein kausaler Zusammenhang



bestehen kann, müssen die Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Am längsten überlebten im Median Patienten, die FOLFIRINOX (18,0 Monate) oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel (14,1 Monate) erhielten. Diese Therapieschemata waren einer Gemcitabin-Monotherapie (12,3 Monate) überlegen, was der aktuellen Studienlage entspricht. [74,75] Die in dieser Arbeit ermittelten medianen Überlebenszeiten waren jedoch beträchtlich länger, als die Überlebenszeit der jeweiligen Studien. In der Studie von Hoff et. al., der die palliative Therapie mit nab-Paclitaxel plus Gemcitabin mit der Monotherapie verglich, lebten Patienten der nab-Paclitaxel-Gruppe im Median 8,7 Monate. [75] In der palliativen FOLFIRINOX-Studie von Conroy et. al. lebten die Patienten, die FOLFIRINOX erhielten, im Median 11,1 Monate. Eventuell kann das verlängerte Überleben von circa sechs Monaten damit erklärt werden, dass sich die untersuchten Patienten alle initial in kurativen Behandlungssituationen befanden. Leider ist die palliative Therapie kein Endpunkt der Studien gewesen, sodass die Dokumentation hierzu teilweise lückenhaft war. In der multivariaten Analyse nach Imputation wurden die verschiedenen Firstline-Therapien mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen. Der Erhalt einer palliativen Gemcitabin-Monotherapie war insbesondere ein Überlebensvorteil verglichen mit Patienten, bei denen keine palliative Chemotherapie dokumentiert war (HR: 1,859; 95%-KI: 1,472-2,347;  $p < 0,001$ ) oder unter sonstige Therapieschemata (HR: 2,263; 95%-KI: 1,255-4,081;  $p = 0,007$ ) zusammengefasst waren. Beim Vergleich zu FOLFIRINOX oder der Kombinationstherapie von nab-Paclitaxel und Gemcitabin findet sich kein signifikanter Überlebensvorteil. Daher muss die Art der palliativen Firstlinetherapie als unabhängiger Prognosefaktor kritisch gesehen werden.

## **5.5 Zusammenfassung und Ausblick**

Als Ergebnis dieser Arbeit lässt sich festhalten, dass es verschiedene unabhängige Faktoren gibt, die einen Einfluss auf das Gesamtüberleben ab Rezidiv für Patienten mit initial kurativ behandeltem Pankreaskarzinom haben. Zu diesen Faktoren, welche mehr oder weniger beeinflussbar sind, gehören das Auftreten von isolierten Lungenmetastasen, der postoperative Lymphknoten-Status, das Grading, das Operations-Verfahren (Vergleich von Kausch-Whipple zu Linksresektion), der postoperative CA 19-9 Wert, die Vollständigkeit der adjuvanten Therapie und die palliative Chemotherapie sowie deren Zusammensetzung.

Zu den Faktoren, die in der univariaten Analyse signifikant das Gesamtüberleben ab Rezidiv beeinflussen, gehören die Anzahl der Rezidivlokalisationen, Lebermetastasen, Peritonealmetastasen und der Studienarm.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit wird klar, dass der Ort des Rezidivs beim Pankreaskarzinom entscheidenden Einfluss auf das weitere Überleben des Patienten hat. Dieser Einfluss sollte sich auch in der Stadieneinteilung und der zukünftigen Auswahl von Therapien widerspiegeln. In der TNM-Klassifikation könnte eine Unterteilung der M-Kategorie eingeführt werden, wie es bereits bei neuroendokrinen Tumoren des GI-Trakts und Kolon-, Rektum- und Appendix-Tumoren der Fall ist. Außerdem könnte für Patienten mit isolierten Lungenmetastasen und gutem Allgemeinzustand eine operative Resektion individuell abgewogen werden. In Einzelfällen wird bereits von Erfolgen nach Resektion von Lungenmetastasen berichtet. [71,72] Für Patienten, bei denen postoperativ schlecht differenzierte Tumoren diagnostiziert werden, könnte aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit von Lebermetastasen eventuell eine prophylaktische Bestrahlung oder lokale Chemotherapie diskutiert werden. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Studienpatienten kam es nach R1-Resektion häufiger zu einem Rezidiv im Operationsgebiet als in anderen Organen. Da von Nachresektionen abzuraten ist, können eventuell andere lokale Therapiemaßnahmen getroffen werden, um ein Lokalrezidiv hinauszuzögern oder zu verhindern. [94]

Die Erkenntnisse bei der Untersuchung der adjuvanten Therapie sprechen dafür, dass der Startzeitpunkt der Chemotherapie nach der Operation einen sehr untergeordneten Stellenwert einnimmt. Wichtiger ist, dass es überhaupt zu einer anschließenden Chemotherapie kommt und diese möglichst auch beendet werden sollte. Die Art der adjuvanten Therapie hatte in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss. Allerdings ist dabei anzumerken, dass nur Gemcitabin-haltige Therapien miteinander verglichen wurden. Nach aktueller Studienlage sollten Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eine adjuvante Therapie mit modifiziertem FOLFIRINOX empfohlen werden. [63]

Die palliative Therapie zeigte signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Rezidiv. Patienten ohne palliative Therapie lebten deutlich kürzer. Patienten sollte nach Auftreten eines Rezidivs in jedem Fall eine palliative Chemotherapie empfohlen werden.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [Internet]. 2016 [zitiert 20. Februar 2017]. Verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile)
2. Quante AS, Ming C, Rottmann M, Engel J, Boeck S, Heinemann V, Westphalen CB, Strauch K. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Med.* September 2016;5(9):2649–56.
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res.* 1. Juni 2014;74(11):2913–21.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 1. Januar 2018;68(1):7–30.
5. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB, Willett WC, Speizer FE. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Pancreatic Cancer. *Arch Intern Med.* 28. Oktober 1996;156(19):2255–60.
6. Andersson G, Wennersten C, Borgquist S, Jirström K. Pancreatic cancer risk in relation to sex, lifestyle factors, and pre-diagnostic anthropometry in the Malmö Diet and Cancer Study. *Biol Sex Differ* [Internet]. 9. Dezember 2016 [zitiert 27. Februar 2017];7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5148828/>
7. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, Abbruzzese JL. Body Mass Index and Risk, Age of Onset, and Survival in Patients With Pancreatic Cancer. *JAMA J Am Med Assoc.* 24. Juni 2009;301(24):2553–62.
8. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut.* Dezember 2002;51(6):849–52.
9. Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P, Tobias GS, Brotzman MJ, Chanock SJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, Helzlsouer K, Jacobs EJ, LaCroix A, Petersen G, Zheng W, Albanes D, Allen NE, Amundadottir L, Bao Y, Boeing H, Boutron-Ruault M-C, Buring JE, Gaziano JM, Giovannucci EL, Duell EJ, Hallmans G, Howard BV, Hunter DJ, Hutchinson A, Jacobs KB, Kooperberg C, Kraft P, Mendelsohn JB, Michaud DS, Palli D, Phillips LS, Overvad K, Patel AV, Sansbury L, Shu X-O, Simon MS, Slimani N, Trichopoulos D, Visvanathan K, Virtamo J, Wolpin BM, Zeleniuch-Jacquotte A, Fuchs CS, Hoover RN, Gross M. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control CCC.* Januar 2013;24(1):13–25.
10. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *The Lancet.* 2. Juli 2016;388(10039):73–85.

11. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010: Summary and conclusions. *Br J Cancer*. 6. Dezember 2011;105(Suppl 2):S77–81.
12. Shi Y-Q, Yang J, Du P, Xu T, Zhuang X-H, Shen J-Q, Xu C-F. Effect of Body Mass Index on Overall Survival of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Kleeff. J, Herausgeber. Medicine (Baltimore)*. April 2016;95(14):e3305.
13. Grace SA, Meeks MW, Chen Y, Cornwell M, Ding X, Hou P, Rutgers JK, Crawford SE, Lai J-P. Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) Expression Is Associated with Adiposity and Tumor Stromal Proliferation in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2. Januar 2017;37(2):699–703.
14. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer–Associated Diabetes Mellitus. *Gastroenterology*. April 2008;134(4):981–7.
15. Xin W, Fang L, Fang Q, Zheng X, Huang P. Effects of metformin on survival outcomes of pancreatic cancer patients with diabetes: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol [Internet]*. 20. Dezember 2017 [zitiert 9. März 2018]; Verfügbar unter: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2017.1541>
16. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Chronic Pancreat*. 1. Juni 2010;24(3):349–58.
17. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet Lond Engl*. 13. August 2011;378(9791):607–20.
18. Lüllmann-Rauch R, Herausgeber. Taschenlehrbuch Histologie [Internet]. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015 [zitiert 8. März 2018]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-003-124637>
19. Neuhaus P, Wittekind C. Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts. 2: ... Heidelberg: Springer Medizin; 2007. 385 S. (Klassifikation maligner Tumoren).
20. Hamilton SR, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, Herausgeber. Pathology and genetics of tumours of the digestive system: ... reflects the views of a working group that convened for an Editorial and Consensus Conference in Lyon, France, November 6 - 9, 1999. Reprinted. Lyon: IARC Press; 2006. 314 S. (World Health Organization classification of tumours).
21. Lüttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Klöppel G. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol*. Juni 2000;191(2):154–61.
22. Klöppel G, Weltgesundheitsorganisation, Herausgeber. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. 2. ed., corr. printing. Berlin: Springer; 1998. 61 S. (International histological classification of tumours).

23. Matthaei H, Schulick RD, Hruban RH, Maitra A. Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. März 2011;8(3):141–50.
24. Gnoni A, Licchetta A, Scarpa A, Azzariti A, Brunetti A, Simone G, Nardulli P, Santini D, Aieta M, Delcuratolo S, Silvestris N. Carcinogenesis of Pancreatic Adenocarcinoma: Precursor Lesions. *Int J Mol Sci*. 30. September 2013;14(12):19731–62.
25. Morris JP, Wang SC, Hebrok M. KRAS, Hedgehog, Wnt and the twisted developmental biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Cancer*. Oktober 2010;10(10):683–95.
26. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, Herausgeber. *AJCC cancer staging manual*. 7. ed. New York: Springer; 2010. 648 S.
27. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JL, Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Harrison TR, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Herausgeber. *Harrisons Innere Medizin*. Reg: Register. 19. Auflage. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016. 1 S.
28. Wittekind C, Union for International Cancer Control, Herausgeber. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017. 313 S.
29. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, Ballard S, Lancaster J, Hamilton W, Rubin GP, Emery JD. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Dezember 2016;1(4):298–306.
30. Kanno A, Masamune A, Hanada K, Maguchi H, Shimizu Y, Ueki T, Hasebe O, Ohtsuka T, Nakamura M, Takenaka M, Kitano M, Kikuyama M, Gabata T, Yoshida K, Sasaki T, Serikawa M, Furukawa T, Yanagisawa A, Shimosegawa T, Japan Study Group on the Early Detection of Pancreatic Cancer (JEDPAC). Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. Januar 2018;18(1):61–7.
31. Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran KW, Wermke W. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography. *Scand J Gastroenterol*. November 2002;37(11):1313–20.
32. Amin Z, Theis B, Russell RCG, House C, Novelli M, Lees WR. Diagnosing pancreatic cancer: the role of percutaneous biopsy and CT. *Clin Radiol*. Dezember 2006;61(12):996–1002.
33. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 29. April 2010;362(17):1605–17.
34. Takakura K, Sumiyama K, Munakata K, Ashida H, Arihiro S, Kakutani H, Tajiri H. Clinical usefulness of diffusion-weighted MR imaging for detection of pancreatic cancer: comparison with enhanced multidetector-row CT. *Abdom Imaging*. August 2011;36(4):457–62.

35. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *The Lancet*. Juli 2000;356(9225):190–3.
36. VukobratBijedic Z, HusicSelimovic A, Bijedic N, Gornjakovic S, Sofic A, Gogov B, Bjelogrljic I, Mehmedovic A, Glavas S. Sensitivity of EUS and ERCP Endoscopic Procedures in the Detection of Pancreatic Cancer During Preoperative Staging Correlated with CT and CT Angiography Imaging Methods. *Acta Inform Medica*. 2014;22(3):160.
37. Kim J-E, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol*. Februar 2004;19(2):182–6.
38. Choe JW, Kim JS, Kim HJ, Hwang SY, Joo MK, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, Park J-J, Byun KS, Bak Y-T. Value of Early Check-Up of Carbohydrate Antigen 19-9 Levels for Pancreatic Cancer Screening in Asymptomatic New-Onset Diabetic Patients. *Pancreas*. Juni 2016;45(5):730–4.
39. Distler M, Pilarsky E, Kersting S, Grützmänn R. Preoperative CEA and CA 19-9 are prognostic markers for survival after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas - a retrospective tumor marker prognostic study. *Int J Surg Lond Engl*. 2013;11(10):1067–72.
40. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, Konski A, Benson AB, MacDonald J, Willett CG. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Dezember 2008;26(36):5918–22.
41. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Juni 2006;24(18):2897–902.
42. Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, Mazza E, Zerbi A, Di Carlo V, Villa E. Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 15. Juni 2009;115(12):2630–9.
43. Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. März 2000;82(5):1013–6.
44. Willett CG, Daly WJ, Warshaw AL. CA 19-9 is an index of response to neoadjuvantive chemoradiation therapy in pancreatic cancer. *Am J Surg*. Oktober 1996;172(4):350–2.
45. Duraker N, Hot S, Polat Y, Höbek A, Gençler N, Urhan N. CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *J Surg Oncol*. 1. Februar 2007;95(2):142–7.

46. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* September 2015;26(suppl 5):v56–68.
47. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment Assessment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol.* 1. Juli 2009;16(7):1727–33.
48. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-010OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
49. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW. Most Pancreatic Cancer Resections are R1 Resections. *Ann Surg Oncol.* Juni 2008;15(6):1651–60.
50. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet? *Histopathology.* Juni 2008;52(7):787–96.
51. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF, Deshpande V, Hong TS, Kwak EL, Lauwers GY, Ryan DP, Wargo JA, Lillemoe KD, Ferrone CR. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Is There a Survival Difference for R1 Resections Versus Locally Advanced Unresectable Tumors? What Is a “True” R0 Resection? *Ann Surg.* April 2013;257(4):731–6.
52. Diener MK, Knaebel H-P, Heukauffer C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A Systematic Review and Meta-analysis of Pylorus-preserving Versus Classical Pancreaticoduodenectomy for Surgical Treatment of Periampullary and Pancreatic Carcinoma: *Ann Surg.* Februar 2007;245(2):187–200.
53. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein W-O, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 17. Januar 2007;297(3):267.
54. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer: The CONKO-001 Randomized Trial. *JAMA.* 9. Oktober 2013;310(14):1473.
55. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer for the. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus

Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 8. September 2010;304(10):1073.

56. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, Rawcliffe CL, Bassi C, Stocken DD, Cunningham D, O'Reilly D, Goldstein D, Robinson BA, Karapetis C, Scarfe A, Lacaine F, Sand J, Izbicki JR, Mayerle J, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Lind PA, Middleton MR, Anthoney A, Sumpter K, Carter R, Büchler MW. Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy After Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons From the ESPAC-3 Study. *J Clin Oncol*. 20. Februar 2014;32(6):504–12.
57. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *The Lancet*. Juli 2016;388(10041):248–57.
58. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthoney A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. März 2017;389(10073):1011–24.
59. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. November 2009;27(33):5513–8.
60. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, Waldschmidt D, Jacobasch L, Wilhelm M, Rau BM, Grützmann R, Weinmann A, Maschmeyer G, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Ghadimi M, Bischoff S, Dörken B, Oettle H, Riess H. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 10. Oktober 2017;35(29):3330–7.
61. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. 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*. 20. Mai 2007;25(15):1960–6.
62. Sinn M, Liersch T, Gellert K, Riess H, Stübs P, Waldschmidt DT, Pelzer U, Stieler J, Striefler JK, Bahra M, Dörken B, Oettle H. LBA18CONKO-006: A RANDOMIZED



DOUBLE-BLINDED PHASE IIB-STUDY OF ADJUVANT THERAPY WITH GEMCITABINE + SORAFENIB/PLACEBO FOR PATIENTS WITH R1-RESECTION OF PANCREATIC CANCER. *Ann Oncol* [Internet]. September 2014 [zitiert 23. Dezember 2019];25(suppl\_4). Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdu438.18>

63. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux J-L, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet J-B. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 20. Dezember 2018;379(25):2395–406.
64. Tempero MA, Reni M, Riess H, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter JM, Oh D-Y, Li C-P, Tortora G, Chang H-M, Lopez CD, Tabernero J, Van Cutsem E, Philip PA, Goldstein D, Berlin J, Ferrara S, Li M, Lu BD, Biankin A. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant *nab*-paclitaxel plus gemcitabine ( *nab* -P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 20. Mai 2019;37(15\_suppl):4000–4000.
65. Roth MT, Berlin JD. Current Concepts in the Treatment of Resectable Pancreatic Cancer. *Curr Oncol Rep* [Internet]. Mai 2018 [zitiert 10. April 2018];20(5). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-018-0685-y>
66. Parikh AA, Maiga A, Bentrem D, Squires III MH, Kooby DA, Maithel SK, Weber SM, Cho CS, Katz M, Martin RC, Scoggins CR, Sutton J, Ahmad SA, Abbott DE, Carr J, Kim HJ, Yakoub D, Idrees K, Merchant N. Adjuvant Therapy in Pancreas Cancer: Does It Influence Patterns of Recurrence? *J Am Coll Surg*. April 2016;222(4):448–56.
67. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, Borbath I, Bouché O, Shannon J, André T, Mineur L, Chibaudel B, Bonnetain F, Louvet C. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 3. Mai 2016;315(17):1844.
68. Asiyanbola B, Gleisner A, Herman JM, Choti MA, Wolfgang CL, Swartz M, Edil BH, Schulick RD, Cameron JL, Pawlik TM. Determining Pattern of Recurrence Following Pancreaticoduodenectomy and Adjuvant 5-Fluorouracil-Based Chemoradiation Therapy: Effect of Number of Metastatic Lymph Nodes and Lymph Node Ratio. *J Gastrointest Surg*. 1. April 2009;13(4):752–9.
69. Kruger S, Haas M, Burger PJ, Ormanns S, Modest DP, Westphalen CB, Michl M, Kleespies A, Angele MK, Hartwig W, Bruns CJ, Niyazi M, Roeder F, Kirchner T, Werner J, Heinemann V, Boeck S. Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology*. 1. Juli 2016;16(4):593–8.

70. Downs-Canner S, Zenati M, Boone BA, Varley PR, Steve J, Hogg ME, Zureikat A, Zeh HJ, Lee KKW. The indolent nature of pulmonary metastases from ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol*. 1. Juli 2015;112(1):80–5.
71. Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru DA, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Herman JM, Edil BH, Pawlik TM, Schulick RD, Cameron JL, Meneshian A, Yang SC, Wolfgang CL. Pulmonary Resection for Isolated Pancreatic Adenocarcinoma Metastasis: An Analysis of Outcomes and Survival. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. September 2011;15(9):1611–7.
72. Okui M, Yamamichi T, Asakawa A, Harada M, Horio H. Resection for Pancreatic Cancer Lung Metastases. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. Oktober 2017;50(5):326–8.
73. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. Juni 1997;15(6):2403–13.
74. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul J-L, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet J-B, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 12. Mai 2011;364(19):1817–25.
75. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 31. Oktober 2013;369(18):1691–703.
76. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, Görner M, Mölle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dörken B, Pelzer U. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. *J Clin Oncol*. 10. August 2014;32(23):2423–9.
77. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, Macarulla T, Lee K-H, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu C-F, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD, Chen L-T. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. Februar 2016;387(10018):545–57.
78. Pankreaskarzinom — Onkopedia [Internet]. [zitiert 20. Februar 2017]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom>
79. Åkerberg D, Ansari D, Andersson R. Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6424.

80. Hur C, Tramontano AC, Dowling EC, Brooks GA, Jeon A, Brugge WR, Gazelle GS, Kong CY, Pandharipande PV. Early Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Survival Is Dependent on Size: Positive Implications for Future Targeted Screening. *Pancreas*. August 2016;45(7):1062–6.
81. Li Y, Tang C-G, Zhao Y, Cao W-Y, Qu G-F. Outcomes and prognostic factors of patients with stage IB and IIA pancreatic cancer according to the 8<sup>th</sup> edition American Joint Committee on Cancer criteria. *World J Gastroenterol*. 2017;23(15):2757.
82. Lovecek M, Skalicky P, Chudacek J, Szkorupa M, Svebisova H, Lemstrova R, Ehrmann J, Melichar B, Yogeswara T, Klos D, Vrba R, Havlik R, Mohelnikova-Duchonova B. Different clinical presentations of metachronous pulmonary metastases after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: Retrospective study and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 21. September 2017;23(35):6420–8.
83. Chen KT-K, Singla S, Papavasiliou P, Arrangoiz R, Gaughan JP, Hoffman JP. Patterns of recurrence and outcomes in pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 1. Februar 2013;31(4\_suppl):234–234.
84. Wangjam T, Zhang Z, Zhou XC, Lyer L, Faisal F, Soares KC, Fishman E, Hruban RH, Herman JM, Laheru D, Weiss M, Li M, Jesus-Acosta AD, Wolfgang CL, Zheng L, Wangjam T, Zhang Z, Chong Zhou X, Lyer L, Faisal F, Soares KC, Fishman E, Hruban RH, Herman JM, Laheru D, Weiss M, Li M, De Jesus-Acosta A, Wolfgang CL, Zheng L. Resected pancreatic ductal adenocarcinomas with recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns. *Oncotarget*. 9. September 2015;6(34):36903–10.
85. Sahin IH, Elias H, Chou JF, Capanu M, O'Reilly EM. Pancreatic adenocarcinoma: insights into patterns of recurrence and disease behavior. *BMC Cancer* [Internet]. Dezember 2018 [zitiert 12. April 2019];18(1). Verfügbar unter: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4679-9>
86. Sezgin C, Karabulut B, Uslu R, Sanli UA, Goksel G, Yuzer Y, Goker E. Gemcitabine treatment in patients with inoperable locally advanced/metastatic pancreatic cancer and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*. Januar 2005;40(12):1486–92.
87. Petermann D, Demartines N, Schäfer M. Is tumour size an underestimated feature in the current TNM system for malignancies of the pancreatic head? *HPB*. November 2013;15(11):872–81.
88. Rochefort MM, Ankeny JS, Kadera BE, Donald GW, Isacoff W, Wainberg ZA, Hines OJ, Donahue TR, Reber HA, Tomlinson JS. Impact of Tumor Grade on Pancreatic Cancer Prognosis: Validation of a Novel TNMG Staging System. *Ann Surg Oncol*. Dezember 2013;20(13):4322–9.
89. Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, Ferrone CR, Wargo JA, Lillemoe KD, Fernández-del Castillo C, Warshaw AL, Thayer SP. N0/N1, PNL, or LNR? The Effect of Lymph Node Number on Accurate Survival Prediction in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. Februar 2013;17(2):257–66.

90. Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, Lesurtel M, Bubenheim M, Vuarnesson H, Balladur P, Paye F. Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma: Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma. *Br J Surg*. April 2014;101(5):530–8.
91. Wasif N, Ko CY, Farrell J, Wainberg Z, Hines OJ, Reber H, Tomlinson JS. Impact of Tumor Grade on Prognosis in Pancreatic Cancer: Should We Include Grade in AJCC Staging? *Ann Surg Oncol*. September 2010;17(9):2312–20.
92. Sahakyan MA, Kim SC, Kleive D, Kazaryan AM, Song KB, Ignjatovic D, Buanes T, Røsok BI, Labori KJ, Edwin B. Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: Long-term oncologic outcomes after standard resection. *Surgery*. Oktober 2017;162(4):802–11.
93. Xiong J, Wei A, Ke N, He D, Chian S kwong, Wei Y, Hu W, Liu X. A case-matched comparison study of total pancreatectomy versus pancreaticoduodenectomy for patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Surg*. Dezember 2017;48:134–41.
94. Kooby DA, Lad NL, Squires MH, Maithel SK, Sarmiento JM, Staley CA, Volkan Adsay N, El-Rayes BF, Weber SM, Winslow ER, Cho CS, Zavala KA, Bentrem DJ, Knab M, Ahmad SA, Abbott DE, Sutton JM, Kim HJ, Yeh JJ, Aufforth R, Scoggins CR, Martin RC, Parikh AA, Robinson J, Hashim YM, Fields RC, Hawkins WG, Merchant NB. Value of Intraoperative Neck Margin Analysis During Whipple for Pancreatic Adenocarcinoma: A Multicenter Analysis of 1399 Patients. *Ann Surg*. September 2014;260(3):494–503.
95. Sinn M, Dälken L, Striefler JK, Bischoff S, Schweitzer N, Pelzer U, Dörken B, Riess H, Stieler JM. Second-Line Treatment in Pancreatic Cancer Patients: Who Profits?—Results From the CONKO Study Group. *Pancreas*. April 2016;45(4):601–5.
96. Peixoto RD, Speers C, McGahan CE, Renouf DJ, Schaeffer DF, Kennecke HF. Prognostic factors and sites of metastasis in unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Med*. August 2015;4(8):1171–7.
97. Tzeng C-WD, Cao HST, Lee JE, Pisters PWT, Varadhachary GR, Wolff RA, Abbruzzese JL, Crane CH, Evans DB, Wang H, Abbott DE, Vauthey J-N, Aloia TA, Fleming JB, Katz MHG. Treatment Sequencing for Resectable Pancreatic Cancer: Influence of Early Metastases and Surgical Complications on Multimodality Therapy Completion and Survival. *J Gastrointest Surg*. Januar 2014;18(1):16–25.
98. Labori KJ, Katz MH, Tzeng CW, Bjørnbeth BA, Cvancarova M, Edwin B, Kure EH, Eide TJ, Dueland S, Buanes T, Gladhaug IP. Impact of early disease progression and surgical complications on adjuvant chemotherapy completion rates and survival in patients undergoing the surgery first approach for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma – A population-based cohort study. *Acta Oncol*. 3. März 2016;55(3):265–77.
99. Mirkin KA, Greenleaf EK, Hollenbeak CS, Wong J. Time to the initiation of adjuvant chemotherapy does not impact survival in patients with resected pancreatic cancer: Initiation of Adjuvant Chemotherapy. *Cancer*. Oktober 2016;122(19):2979–87.

## 7. Anhang

### Anhang 1: Aufschlüsselung der Metastasierungslokalisationen

Lokal	Lymphknoten	Leber	Lunge	Peritoneal	Knochen	Nebenniere	Haut	Anzahl
x								192
	x							24
		x						204
			x					56
				x				62
					x			9
						x		1
							x	1
x	x							11
x		x						43
x			x					6
x				x				14
x					x			1
	x	x						5
	x		x					5
	x			x				4
	x				x			1
		x	x					5
		x		x				6
		x			x			1
			x	x				6
			x		x			1
				x			x	1
x	x	x						5
x	x		x					1
x	x				x			1
x		x	x					4
x		x		x				6
x		x				x		1
	x	x	x					2
	x	x		x				3
		x	x	x				1
		x	x		x			2
x	x	x	x					2
x		x	x	x				1
x	x	x	x	x				1
Sonstige: 1x "Bauchwand", 2x "Pleuraerguss", 1x "Magen, paraaortal, retroperitoneal", 1x "Oberbauch"								5
							Gesamt	694

1 Lokalisation	549
2 Lokalisationen	110
3 Lokalisationen	26
4 Lokalisationen	3
5 Lokalisationen	1

Anhang 2: Tabellen mit den Einflussfaktoren auf die Rezidiv-freie Zeit, auf das Überleben ab Rezidiv und ab OP

Einflussfaktoren auf Rezidiv-freies Überleben ab Operation

		Anzahl	Median	95%-KI	Signifikanz
<b>Allgemeine Charakteristika</b>					
Alter	< 62	314	10,2	9,2-11,2	p=0,347
	≥62	375	9,7	8,9-10,4	
Geschlecht	m	403	10,3	9,4-11,3	p=0,408
	w	286	9,7	9,0-10,3	
<b>Rezidivcharakteristika</b>					
Anzahl der Rezidive	1 Rezidivort	548/689	10,0	9,4-10,6	p=0,386
	> 1 Rezidivort	141/689	10,2	9,0-11,3	
Leber-metastasen	keine	397/689	11,5	10,6-12,5	<b>p&lt;0,001</b>
	nur	204/689	7,3	6,3-8,4	
	in Kombi	88/689	10,0	8,8-11,3	
Lokalrezidiv	kein	401/689	9,5	8,5-10,5	<b>p&lt;0,001</b>
	nur	192/689	12,2	10,8-13,5	
	Kombi	96/689	10,0	7,3-12,7	
Peritoneal-metastasen	keine	585/689	10,1	9,5-10,7	p=0,510
	nur	61/689	10,1	9,0-11,2	
	in Kombi	43/689	9,8	7,7-12,0	
Lungen-metastasen	keine	595/689	9,8	9,1-10,5	<b>p=0,020</b>
	nur	56/689	12,2	8,1-16,3	
	Kombi	38/689	10,0	9,2-10,8	
<b>Tumorcharakteristika</b>					
Primärtumor	Kopf	566/638	10,2	9,5-10,8	p=0,083
	Korpus/Schwanz	72/638	9,1	7,2-10,9	
Tumorgröße	T1+T2	74/689	10,3	7,9-12,8	p=0,144
	T3+T4	615/689	10,0	9,4-10,6	
Lymphknoten	N0	172/689	12,1	10,2-13,9	<b>p&lt;0,001</b>
	N1+N2	517/689	9,6	8,7-10,4	
Grading	G1+G2	411/677	10,7	9,8-11,5	<b>p&lt;0,001</b>
	G3	266/677	8,3	7,1-9,6	
<b>Operationsmethode und postoperative Parameter</b>					
OP-Verfahren	KW	229/668	10,2	9,5-10,9	p=0,269
	LR	72/668	9,1	7,2-10,9	
	PPPD	337/668	10,2	8,7-11,6	
	TP	30/668	9,8	8,7-10,9	
Resektions-status	R0	538/689	10,2	9,7-10,8	p=0,325
	R1	151/689	9,4	7,6-11,2	
	≤ 37 U/ml	434/615	10,8	9,8-11,7	<b>p&lt;0,001</b>

		Anzahl	Median	95%-KI	Signifikanz
CA 19-9 post-OP	> 37 U/ml	181/615	8,5	7,1-9,9	
Karnofsky-Index	<90	252/653	9,5	8,5-10,4	<b>p=0,010</b>
	90-100	401/652	10,7	9,8-11,7	
<b>Adjuvante Therapie</b>					
Studienarm	005-Gem	154/689	10,4	9,5-11,4	<b>p&lt;0,001</b>
	005-Gem+Erlo	158/689	10,3	9,7-11,0	
	006-Gem+Placebo	56/689	9,7	6,9-12,4	
	006-Gem+Sora	44/689	9,6	6,0-13,3	
	001-Gem	129/689	12,1	10,6-13,5	
	001-Observation	148/689	6,6	5,9-7,4	
Gem-Gaben	<18	292/529	8,2	7,0-9,5	<b>p&lt;0,001</b>
	18	189/529	12,1	11,0-13,3	
	>18	48/529	15,3	13,7-17,0	
Vollständigkeit Adjuvante Therapie	nein	336/529	9,5	8,4-10,5	<b>P&lt;0,001</b>
	ja	193/529	12,7	11,4-13,9	
Abstand OP/Chemo	≤ 6 Wochen	279/534	10,8	9,6-11,9	p=0,871
	> 6 Wochen	255/534	10,8	9,5-11,6	
<b>Palliative Therapie</b>					
Palliative Chemo	keine	245/689	9,6	8,4-10,9	p=0,139
	Firstline	287/689	9,6	8,7-10,4	
	Secondline	123/689	11,8	10,2-13,3	
	mind. Thirdline	34/689	11,8	9,8-13,8	
Bestrahlung	nein	650/689	9,8	9,3-10,4	<b>p=0,092</b>
	ja	39/689	12,8	8,2-17,6	
Palliative Firstline	Gem mono	125/444	10,2	8,3-12,1	<b>p&lt;0,001</b>
	andere Mono	33/444	10,8	7,3-14,2	
	Gem+ nab Paclitaxel	27/444	13,8	11,2-16,4	
	Gem+andere	94/444	10,3	8,4-12,2	
	FOLFIRINOX	56/444	12,5	11,2-13,8	
	Oxaliplatin+andere	96/444	7,5	5,9-9,0	
	Sonstige	13/444	10,0	5,9-14,1	

#### Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben ab Rezidiv

		Anzahl	Median	95%-KI	Signifikanz
<b>Allgemeine Charakteristika</b>					
Alter	< 62	314	10,3	9,4-11,3	p=0,311
	≥62	375	9,3	8,0-10,7	
Geschlecht	m	403	9,5	8,5-10,5	p=0,067

		Anzahl	Median	95%-KI	Signifikanz
	w	286	10,6	9,2-12,0	
<b>Rezidivcharakteristika</b>					
Anzahl der Rezidive	1 Rezidivort	548/689	10,1	9,3-10,9	<b>p=0,015</b>
	> 1 Rezidivort	141/689	8,7	6,2-11,3	
Lebermetastasen	keine	397/689	11,0	9,9-12,1	<b>p=0,011</b>
	nur	204/689	9,0	7,9-10,0	
	Kombi	88/689	6,5	3,8-9,3	
Lokalrezidiv	kein	401/689	9,7	8,8-10,7	p=0,320
	nur	192/689	10,4	9,1-11,7	
	Kombi	96/689	8,4	5,2-11,7	
Peritoneal-metastasen	keine	585/689	10,1	9,3-10,9	<b>p=0,007</b>
	nur	61/689	9,2	3,8-14,7	
	Kombi	43/689	5,8	2,7-8,9	
Lungen-metastasen	keine	595/689	9,5	8,8-10,3	<b>p=0,026</b>
	nur	56/689	14,7	8,7-20,8	
	Kombi	38/689	8,1	1,7-14,6	
<b>Tumorcharakteristika</b>					
Primärtumor	Kopf	566/638	9,5	8,7-10,4	p=0,231
	Korpus/Schwanz	72/638	10,1	7,9-12,3	
Tumorgröße	T1+T2	74/689	10,7	7,6-13,9	p=0,562
	T3+T4	615/689	9,5	8,6-10,4	
Lymphknoten	N0	172/689	11,3	9,3-13,4	<b>p=0,014</b>
	N1+N2	517/689	9,4	8,6-10,2	
Grading	G1+G2	411/677	11,3	10,0-12,7	<b>p&lt;0,001</b>
	G3	266/677	8,1	6,8-9,5	
<b>Operationsmethode und postoperative Parameter</b>					
OP-Verfahren	KW	229/668	9,0	7,4-10,6	<b>p=0,016</b>
	LR	72/668	10,1	7,9-12,3	
	PPPD	337/668	10,1	9,0-11,2	
	TP	30/668	14,6	6,8-22,3	
Resektionsstatus	R0	538/689	10,1	9,2-11,0	p=0,149
	R1	151/689	8,5	6,0-11,0	
CA 19-9 post-OP	≤ 37 U/ml	434/615	10,8	9,6-11,9	<b>p=0,002</b>
	> 37 U/ml	181/615	8,2	6,6-9,8	
Karnofsky- Index	<90	252/653	9,2	7,9-10,5	p=0,070
	90-100	401/652	10,7	9,6-11,7	
<b>Adjuvante Therapie</b>					
Studienarm	005-Gem	154/689	12,4	9,7-15,0	<b>p=0,018</b>
	005-Gem+Erlo	158/689	9,5	8,2-10,9	
	006-Gem+Placebo	56/689	8,2	5,3-11,1	
	006-Gem+Sora	44/689	10,7	5,0-16,5	



		Anzahl	Median	95%-KI	Signifikanz
	001-Gem	129/689	7,6	4,8-10,4	
	001-Observation	148/689	10,1	8,3-12,0	
Gem-Gaben	<18	292/529	9,1	7,6-10,6	<b>p=0,049</b>
	18	189/529	10,7	8,9-12,6	
	>18	48/529	12,3	8,5-16,1	
Vollständigkeit Adjuvante Therapie	nein	336/529	9,0	7,6-10,4	<b>p=0,002</b>
	ja	193/529	11,3	9,8-12,9	
Abstand OP/Chemo	≤ 6 Wochen	279/534	10,0	8,5-11,4	p=0,317
	> 6 Wochen	255/534	9,5	8,5-10,5	
Palliative Therapie					
Palliative Chemo	keine	245/689	5,8	4,7-7,0	<b>p&lt;0,001</b>
	Firstline	287/689	9,5	8,6-10,4	
	Secondline	123/689	15,9	13,5-18,3	
	mind. Thirdline	34/689	28,6	23,0-34,2	
Bestrahlung	nein	650/689	9,5	8,7-10,3	<b>p=0,016</b>
	ja	39/689	16,4	11,6-21,1	
Palliative Firstline	Gem mono	125/444	12,3	9,4-15,1	<b>p&lt;0,001</b>
	andere Mono	33/444	12,9	4,0-21,8	
	Gem+ nab Paclitaxel	27/444	14,1	6,6-21,5	
	Gem+andere	94/444	10,8	8,3-13,2	
	FOLFIRINOX	56/444	18,0	12,6-23,5	
	Oxaliplatin+andere	96/444	6,9	4,5-9,3	
	Sonstige	13/444	8,1	3,6-12,6	

#### Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben ab Operation

		Anzahl	Median	95%-KI	Signifikanz
Allgemeine Charakteristika					
Alter	< 62	314	22,7	20,2-25,1	p=0,237
	≥62	375	20,6	18,9-22,4	
Geschlecht	m	403	21	18,8-23,2	p=0,226
	w	286	21,8	19,4-24,2	
Rezidivcharakteristika					
Anzahl der Rezidive	1 Rezidivort	548/689	21,5	19,7-23,2	p=0,267
	> 1 Rezidivort	141/689	21,3	16,3-26,3	
Lebermetastasen	keine	397/689	23,9	21,3-26,6	<b>p=0,001</b>
	nur	204/689	18,1	15,7-20,5	
	Kombi	88/689	19,1	12,6-25,6	
Lokalrezidiv	kein	401/689	20,3	18,2-22,4	p=0,261
	nur	192/689	23,0	20,2-25,7	

		Anzahl	Median	95%-KI	Signifikanz
	Kombi	96/689	22,1	15,5-28,7	
Peritoneal- metastasen	keine	585/689	21,7	20,0-23,5	p=0,085
	nur	61/689	18,7	13,4-24,0	
	Kombi	43/689	18,1	11,6-24,6	
Lungen- metastasen	keine	595/689	20,8	19,0-22,5	<b>p=0,005</b>
	nur	56/689	30,4	25,9-34,9	
	Kombi	38/689	21,3	12,8-29,8	
<b>Tumorcharakteristika</b>					
Primärtumor	Kopf	566/638	21,1	19,3-22,9	p=0,853
	Korpus/Schwanz	72/638	20,6	14,6-26,7	
Tumorgröße	T1+T2	74/689	24,1	18,9-29,2	p=0,390
	T3+T4	615/689	21,0	19,2-22,8	
Lymphknoten	N0	172/689	27,6	24,5-30,7	<b>p&lt;0,001</b>
	N1+N2	517/689	19,8	18,4-21,2	
Grading	G1+G2	411/677	24,7	22,3-27,1	<b>p&lt;0,001</b>
	G3	266/677	17,0	14,6-19,4	
<b>Operationsmethode und postoperative Parameter</b>					
OP-Verfahren	KW	229/668	20,2	18,2-22,2	p=0,195
	LR	72/668	20,6	14,6-26,7	
	PPPD	337/668	22,2	19,3-25,1	
	TP	30/668	27,6	23,3-32,0	
Resektionsstatus	R0	538/689	21,9	20,1-23,8	p=0,146
	R1	151/689	19,0	15,8-22,3	
CA 19-9 post-OP	≤ 37 U/ml	434/615	24,9	22,7-27,2	<b>p&lt;0,001</b>
	> 37 U/ml	181/615	17,5	15,9-19,2	
Karnofsky- Index	<90	252/653	19,1	11,8-20,4	<b>p=0,009</b>
	90-100	401/652	24,7	22,2-27,2	
<b>Adjuvante Therapie</b>					
Studienarm	005-Gem	154/689	26,6	23,1-30,1	<b>p=0,015</b>
	005-Gem+Erlo	158/689	23,9	20,6-27,3	
	006-Gem+Placebo	56/689	18,8	15,4-22,2	
	006-Gem+Sora	44/689	19,5	12,9-26,1	
	001-Gem	129/689	19,8	16,4-23,3	
	001-Observation	148/689	20,2	18,0-22,4	
Gem-Gaben	<18	292/529	19,6	17,5-21,7	<b>p&lt;0,001</b>
	18	189/529	26,6	22,9-30,4	
	>18	48/529	28,9	23,3-34,6	
Vollständigkeit Adjuvante Therapie	nein	336/529	19,8	17,9-21,7	<b>p&lt;0,001</b>
	ja	193/529	29,1	25,4-32,7	
Abstand OP/Chemo	≤ 6 Wochen	279/534	23,9	20,0-27,9	p=0,411
	> 6 Wochen	255/534	21,7	19,3-24,1	

		Anzahl	Median	95%-KI	Signifikanz
<b>Palliative Therapie</b>					
Palliative Chemo	keine	245/689	17,9	14,8-21,0	<b>p&lt;0,001</b>
	Firstline	287/689	19,7	18,2-21,2	
	Secondline	123/689	27,8	24,8-30,8	
	mind. Thirdline	34/689	41,2	33,1-49,3	
Bestrahlung	nein	650/689	20,7	19,0-22,5	<b>p=0,022</b>
	ja	39/689	33,2	23,0-43,6	
Palliative Firstline	Gem mono	125/444	24,0	20,6-27,3	<b>p&lt;0,001</b>
	andere Mono	33/444	31,3	15,7-47,0	
	Gem+ nab Paclitaxel	27/444	32,0	23,5-40,4	
	Gem+andere	94/444	21,5	18,8-24,1	
	FOLFIRINOX	56/444	30,8	26,8-34,7	
	Oxaliplatin+andere	96/444	15,7	12,4-19,0	
	Sonstige	13/444	16,3	9,5-23,0	

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Johanna Weckwerth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prognosefaktoren beim rezidivierenden Pankreaskarzinom - eine gepoolte Analyse aus den CONKO-Studien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **9. Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **10. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht haben und mich mit Ratschlägen und Kritik unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. H. Riess danke ich für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

PD Dr. med. Marianne Sinn, meiner Betreuerin, möchte ich ganz besonders für die anhaltende Unterstützung, Hilfestellung und Motivation zu dieser Arbeit danken.

Außerdem möchte ich Dipl.-Inf. Sven Bischoff danken, welcher mich in die Untiefen der Statistik eingewiesen hat und immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte.

Ich danke auch allen weiteren Mitarbeitern der CONKO-Studiengruppe für die gute Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima.

Zudem möchte ich mich bei meinen Eltern, Kathrin und Sven Weckwerth, bedanken, die während meines Studium und bei der Erstellung dieser Arbeit fortwährend hinter mir standen und mich emotional, moralisch und finanziell unterstützt haben.

Zuletzt danke ich meiner Schwester und meinen Freunden, die sich meine Probleme während der Erstellung der Arbeit geduldig angehört und mich durchweg motiviert haben.