

# Technische Universität München

Chirurgische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

Prognosefaktoren

beim resektablen duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Barbara Beier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. H. Kleeff

2. Univ.-Prof. Dr. R.M. Schmid

Die Dissertation wurde am 30.09.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.04.2015 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie . . . . .	1
1.2 Ätiologie . . . . .	4
1.3 Pathologie . . . . .	5
1.3.1 Histologie . . . . .	5
1.3.2 Pathogenese . . . . .	6
1.3.3 Lokalisation und Metastasierung . . . . .	7
1.4 Diagnostik und Staging . . . . .	7
1.5 Therapie . . . . .	11
1.6 Prognose . . . . .	14
1.6.1 Prognosefaktoren . . . . .	18
1.6.2 Prädiktion . . . . .	20
1.7 Zielsetzung . . . . .	22
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>23</b>
2.1 Patientenkollektiv . . . . .	23
2.2 Untersuchte Merkmale . . . . .	23
2.3 Statistische Auswertung . . . . .	25
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>26</b>
3.1 Deskriptive Statistik . . . . .	26
3.1.1 Patientenbezogene Merkmale . . . . .	26
3.1.2 Tumorbezogene Merkmale . . . . .	29
3.1.3 Therapiebezogene Merkmale . . . . .	32
3.1.4 Verteilung bestimmter Merkmale innerhalb der Kohorten . . . . .	36
3.1.5 Präoperative Laborparameter in den beiden Kohorten bei Patienten ohne präoperative Stenteinlage . . . . .	37
3.2 Logistische Regressionsmodelle . . . . .	40
3.2.1 Univariate Analyse . . . . .	40
3.2.2 Multivariate Analyse . . . . .	43

---

<b>4 Diskussion</b>	<b>45</b>
4.1 Patientenbezogene Merkmale . . . . .	45
4.2 Tumorbezogene Merkmale . . . . .	49
4.3 Therapiebezogene Merkmale . . . . .	53
4.4 Merkmale bestimmter Untergruppen . . . . .	56
4.5 Multivariate Analyse . . . . .	59
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>Danksagung</b>	<b>66</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>5-FU</b>	Fluorouracil
<b>A.</b>	Arteria
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CTx</b>	Chemotherapie
<b>ERCP</b>	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
<b>HPF</b>	High-Power-Fields
<b>G</b>	Differenzierungsgrad
<b>IPMN</b>	intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>LNR</b>	Lymphknotenratio
<b>M</b>	Metastasenstatus
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MSKCC</b>	Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre
<b>N</b>	Lymphknotenstatus
<b>PanIN</b>	pankreatische intraepitheliale Neoplasien
<b>PDAC</b>	duktale Adenokarzinom des Pankreas
<b>PSC</b>	Pankreas-Stellatum-Zellen
<b>R</b>	Resektionsgrad
<b>RCTx</b>	Radiochemotherapie
<b>T</b>	Tumorgroße
<b>UICC</b>	Union internationale contre le cancer
<b>V.</b>	Vena

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Tumorregister München: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz, 1998-2011 . . . . .	3
1.2	Statistisches Bundesamt: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2008 . . . . .	15
1.3	Relative Überlebensraten aller Patienten bis 5 Jahre nach Diagnose eines Pankreaskarzinoms . . . . .	16
2.1	Patientenkollektiv . . . . .	24

# Tabellenverzeichnis

1.1	Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität für das Pankreaskarzinom, weltweit und einzelne Regionen . . . . .	2
1.2	Varianten des duktales Adenokarzinoms . . . . .	6
1.3	TNM-Klassifikation . . . . .	9
1.4	Stadieneinteilung der Tumoren des exokrinen Pankreas . . . . .	10
1.5	Grading der exokrinen Pankreaskarzinome . . . . .	10
1.6	Überleben nach Resektion in Abhängigkeit der UICC-Stadien . . . . .	17
3.1	Beschreibung der patientenbezogenen Merkmalen in den einzelnen Kohorten	27
3.2	Beschreibung der tumorspezifischen Merkmale in den einzelnen Kohorten .	30
3.3	Beschreibung der therapiebezogenen Merkmale in den einzelnen Kohorten .	33
3.4	Verteilung des Resektionsstatus in Abhängigkeit von N in Kohorte 1 (n=46)	36
3.5	Verteilung des Resektionsstatus in Abhängigkeit von N in Kohorte 2 (n=51)	36
3.6	Laborparameter bei Patienten ohne präoperative Stenteinlage . . . . .	38
3.7	Univariate Risikoanalyse des Gesamtkollektivs . . . . .	41
3.8	Univariate Risikoanalyse bei Patienten ohne präoperative Stenteinlage . . .	43
3.9	Multivariate Risikoanalyse . . . . .	44

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

In Deutschland sind im Jahr 2008 insgesamt 246.700 Männer und 223.100 Frauen an Krebs erkrankt. Mit einer altersstandardisierten Inzidenzrate von 13,4/100.000 bei Männern und 9,8/100.000 bei Frauen zählt das Pankreaskarzinom zu den zehn häufigsten malignen Tumorarten in Deutschland (Deutschland e.V./Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiologie Krebsregister 2012, 19, 48). Dagegen gehört das Pankreaskarzinom weltweit mit einer altersstandardisierten Erkrankungsrate von 4,4/100.000 bei Männern und 3,3/100.000 bei Frauen zu den eher seltenen Tumorerkrankungen (International Agency for Research on Cancer/GLOBOCAN 2008). Da sich die Krankheit auf Grund fehlender Frühsymptome sowie diagnostischer Untersuchungsmöglichkeiten meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostizieren lässt (siehe Kapitel 1.4), bestehen nur geringe Heilungschancen und die Mortalitätsrate entspricht somit der Inzidenzrate. Dadurch ist das Pankreaskarzinom in Deutschland die vierthäufigste tumorbedingte Todesursache, bei Männern ist es ursächlich für 6,3% aller Krebstodesfälle, bei Frauen für 7,5% (Deutschland e.V./Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiologie Krebsregister 2012, 48). Betrachtet man die Inzidenz- bzw. Mortalitätsrate weltweit, fällt auf, dass diese in den weiter entwickelten Ländern mit 8,3 bzw. 7,9/100.000 bei Männern und 5,5 bzw. 5,1/100.000 bei Frauen höher liegen als in den weniger entwickelten Ländern. In diesen beträgt die altersstandardisierte Inzidenz- bzw. Sterberate bei Männern 2,7 bzw. 2,5/100.000 und bei Frauen 2,1 bzw. 2,0/100.000 (International Agency for Research on Cancer/GLOBOCAN 2008). Dieser Unterschied ist wohl einerseits durch eine bessere Diagnostik und Erfassung der Erkrankung als auch andererseits durch das höhere Vorliegen vermutlicher exogener Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.2) in den weiter entwickelten Ländern bedingt. Aber innerhalb dieser besteht ebenfalls eine Differenz in der Inzidenz- bzw. Mortalitätsentwicklung: So ist in Ländern, in denen die Rate schon immer relativ hoch war, wie zum Beispiel in den USA, diese seit zwei Jahrzehnten relativ konstant, während es in anderen Ländern, in denen die Rate vor vierzig Jahren relativ niedrig war, immer noch zu einem Anstieg der Inzidenz- und Mortalitätsrate kommt. Ein Beispiel hierfür wäre Japan (Michaud 2004, 99-111). Auch bei einer Betrachtung verschiedener ethnischer Untergruppen besteht eine Differenz der Inzidenz- bzw. Mortalitätsraten. So ist in den USA die Inzidenzrate für afroamerikanische Bürger mit 17,6/100.000 bei Männern und 14,3/100.000 bei Frauen deutlich über der Rate der gesamten US-amerikanischen Bevölkerung, welche bei 13,9/100.000 bzw. 10,9/100.000

liegt. Andere ethnische Untergruppen, wie die asiatische oder lateinamerikanische Bevölkerung, liegen dagegen unter dem ländlichen Durchschnitt (siehe Tabelle 1.1) (National Cancer Institute 2011). Grundsätzlich ist zu erkennen, dass sowohl die Inzidenz- als auch die Mortalitätsrate bei den Frauen geringer ist als bei den Männern.

Das Pankreaskarzinom tritt vor allem im fortgeschrittenem Alter auf. So liegt in Deutschland das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei 70 Jahren, bei Frauen beträgt es 76 Jahre. Durch die höhere Lebenserwartung der Frauen führt dies dazu, dass trotz höherer Inzidenz- und Mortalitätsrate für Männer die absolute Fallzahl für Frauen wegen der längeren Lebenserwartung höher ist. So kam es 2008 in Deutschland bei Männern zu 7.390 Neuerkrankungen, bei Frauen wurden 7.570 Fälle ermittelt. Deutlich wird dies ebenfalls in Abbildung 1.1: Der Anteil der Frauen an den Neuerkrankungen ist in höheren Altersklassen sichtlich höher als der Anteil der Männer, die altersspezifische Inzidenzrate ist jedoch in allen Altersklassen für Männer höher. Für beide Geschlechter beträgt das Lebenszeitrisiko, an Pankreaskrebs zu erkranken, 1,5% (Deutschland e.V./Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiologie Krebsregister 2012, 48-49).

**Tabelle 1.1:** Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität für das Pankreaskarzinom, weltweit und einzelne Regionen

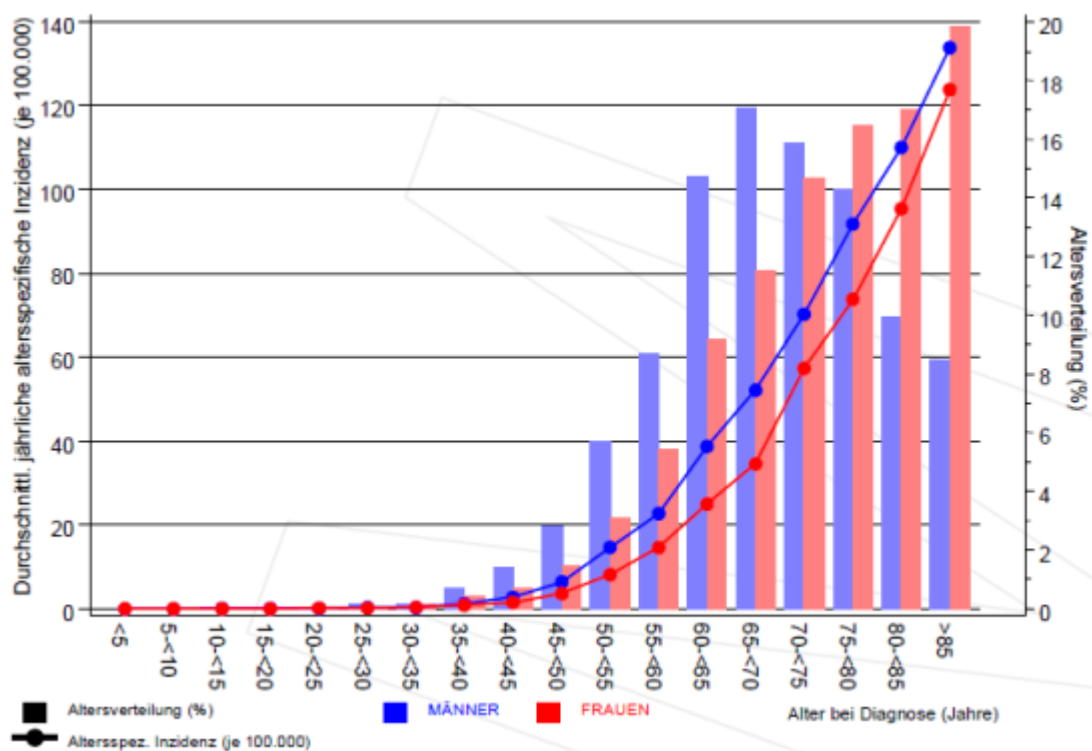
	Inzidenz pro 100.000		Mortalität pro 100.000	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Deutschland <sup>1</sup>	13,4	9,8	13,0	9,2
Europa <sup>2</sup>	7,8	5,0	7,7	4,9
weltweit <sup>2</sup>	4,4	3,3	4,2	3,1
weiter entwickelte Länder <sup>2</sup>	8,3	5,5	7,9	5,1
weniger entwickelte Länder <sup>2</sup>	2,7	2,1	2,5	2,0
USA <sup>3</sup>				
Gesamtbevölkerung	13,9	10,9	12,5	9,6
Weißer	13,8	10,7	12,5	9,4
Afroamerikaner	17,6	14,3	15,3	12,5
Lateinamerikaner	12,1	10,6	9,6	7,7
Asiaten	10,4	8,9	8,3	7,1

<sup>1</sup> Deutschland e.V./Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiologie Krebsregister 2012, 48

<sup>2</sup> International Agency for Research on Cancer/GLOBOCAN 2008

<sup>3</sup> National Cancer Institute 2011





**Abbildung 1.1:** Tumorregister München: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz, 1998-2011

## 1.2 Ätiologie

Auslösende Ursachen für ein Pankreaskarzinom sind noch weitgehend unbekannt. Diskutiert werden verschiedene exogene Risikofaktoren, wie auch medizinische und genetische Vorbelastungen.

Als gesicherter Risikofaktor gilt das Rauchen als stärkster exogener Verursacher des Pankreaskarzinoms (Maisonnette/Lowenfels 2010, 645), es wird als Hauptursache mit ungefähr 20% aller neu aufgetretenen Karzinome assoziiert (Lynch et al. 2009, 403-404). Abhängig von Dauer sowie Dosis besteht für Raucher im Gegensatz zu Nichtrauchern ein 2,5-3,6-fach höheres Risiko, an Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken (Hidalgo 2010, 1605). Erst ungefähr zwanzig Jahre nach Aufhören des Rauchens ist das Erkrankungsrisiko dem eines Nichtrauchers gleich zu setzen (Bosetti et al. 2012, 1880).

Des Weiteren belegen verschiedene Studien, dass Adipositas bzw. ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) zur Entwicklung eines Pankreaskarzinoms beitragen (Larsson et al. 2007, 1995; Arslan 2010, 791; Genkinger et al. 2011, 1708). Laut Genkinger erhöht sich das Erkrankungsrisiko bei einem BMI von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  um 47% im Vergleich zu einem BMI von 21-22,9  $\text{kg/m}^2$  (Genkinger et al. 2011, 1708). Eine Steigerung des BMI-Wertes um 5  $\text{kg/m}^2$  erhöht das Risiko um 6-7% bei Männern und um 12% bei Frauen (Jiao et al. 2010).

Zudem wurde Diabetes mellitus Typ II als ein Risikofaktor zur Entstehung des Pankreaskarzinoms klassifiziert. So ist das Erkrankungsrisiko bei Vorliegen eines länger bestehenden Diabetes mellitus Typ II um 80% erhöht (Brodovicz et al. 2012). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass ein Neuauftreten eines Diabetes mellitus Typ II auch ein Frühsymptom des Pankreaskarzinoms sein kann (Chari et al. 2005, 505). Ein um bis zweifach erhöhtes Karzinomrisiko liegt auch bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ I vor (Stevens et al. 2007, 507).

Eine weitere medizinische Vorbelastung, die zur Entwicklung eines Pankreaskarzinoms beiträgt, ist die chronische Pankreatitis (Lowenfels et al. 1993, 1435). So ist das Erkrankungsrisiko bei Vorliegen einer chronischen Pankreatitis 10-20mal höher, bei Auftreten einer hereditären Pankreatitis beträgt das Risiko 30-40%, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln (Lowenfels/Maisonnette 2004, 241).

Auch vorangegangene Erkrankungen, wie eine Infektion mit *Helicobacter pylori* (Trikudanthan et al. 2011, 29), eine chronische Zirrhose oder eine vorangegangene Cholezystektomie werden mit einem erhöhten Auftreten des Pankreaskarzinoms in Verbindung gebracht (Hidalgo 2010, 1605).

Darüber hinaus sind schätzungsweise 5-10% aller Pankreaskarzinome durch familiäre Faktoren bedingt (Maisonnette/Lowenfels 2010, 645). Sind im Familienkreis zwei Verwandte ersten Grades an Bauchspeicheldrüsenkrebs erkrankt, ist das Risiko einer Karzinomentwicklung siebenmal höher (Krejs 2010, 355). Zudem sind andere genetische Mutationen, die sich in verschiedenen Tumorarten äußern, mit dem Auftreten des Pankreaskarzinoms assoziiert.

Beispiele hierfür sind das FAMMM (Mutation des CDKN2A-Gens), das Lynch-Syndrom (Defekt der Basenmismatchreparatur), das Li-Fraumeni-Syndrom (Defekt im p53), die FAP (Mutation im APC-Gen) und das familiäre Mammakarzinom (Mutation im BRCA2-Gen) (Landi 2009, 299). Auch das Peutz-Jeghers-Syndrom (Mutation des STK11-Gens) geht mit einem höheren Risiko einher (Klein 2012, 18). Des Weiteren scheint die Blutgruppe einen beeinflussenden Faktor für die Entstehung des Pankreaskarzinoms darzustellen, so gehen die Blutgruppen A, B und AB mit einem höheren Erkrankungsrisiko einher (Wolpin et al. 2010, 1019).

Überdies werden verschiedene Essgewohnheiten als prädisponierende Risikofaktoren diskutiert. Demzufolge steigt das Erkrankungsrisiko bei einem starken Alkoholkonsum um ungefähr 20% (Tramacere et al. 2010, 1479), Genkinger beschreibt einen leichten Anstieg bei einem Alkoholkonsum von mehr als 30 g pro Tag (Genkinger et al. 2009, 766). Auch fettreiche und cholesterinhaltige Ernährung wird mit der Entstehung des Bauchspeicheldrüsenkrebses in Verbindung gebracht (Hidalgo 2010, 1605). Der Verzehr von verarbeitetem Fleisch wird ebenfalls mit einer Risikoerhöhung assoziiert (Larsson/Wolk 2012, 603). Dagegen wird das Risiko durch Kaffeeconsum, auch in größeren Mengen, entgegen früherer Annahmen nicht erhöht (Turati et al. 2012, 311).

## 1.3 Pathologie

### 1.3.1 Histologie

Das Pankreas beinhaltet exokrines und endokrines Drüsengewebe. Die exokrinen Zellen bilden die Hauptmasse des Organs und sind für die Bildung des enzymreichen Verdauungssaftes verantwortlich. Das endokrine Drüsengewebe, das unter anderem für die Bildung der Hormone Insulin und Glucagon zuständig ist, machen nur etwa 2% der Organmasse aus (Lüllmann-Rauch 2009, 408). Die Neoplasien des Pankreasgewebes werden anhand ihrer Differenzierung in duktales, azinäres und endokrines Tumoren eingeteilt (Riemann et al. 2007, 1873). Die Mehrzahl dieser Neoplasien sind maligner Art und gehen meist vom exokrinen Pankreasanteil aus. Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) mit seinen Untergruppen (siehe Tabelle 1.2) bildet mit 80-90% den Hauptanteil dieser exokrinen Pankreaskarzinome. Andere maligne Tumoren, zu denen zum Beispiel das Zystadenokarzinom sowie das Azinuszellkarzinom gehören, treten in ca. 10% auf (Riemann et al. 2007, 1874). Diese haben auch eine geringfügig bessere Prognose als das häufiger auftretende PDAC (Sahm/Caspary 2003, 57; Seth et al. 2008, 1061). Maligne Pankreastumoren endokriner Herkunft machen insgesamt nur 1-3% aller Pankreastumoren aus (Durst 1998, 207).

### 1.3.2 Pathogenese

Die Entstehung des duktales Pankreaskarzinoms beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Genmutationen, die über Vorläuferläsionen zur Karzinombildung führen, wobei dieses Zusammenspiel noch weitgehend ungeklärt ist. Diese Vorläuferläsionen werden als pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN) beschrieben (Hidalgo 2010, 1605-1606). Diese hyper- und metaplastischen Gewebeveränderungen gehen vom Gangepithel der Bauchspeicheldrüse aus und können anhand ihrer Differenzierung in die drei Dysplasiegrade I-III eingeteilt werden (Birth et al. 2010, 35-36). Genalterationen, die zu dieser Gewebeveränderung führen, beinhalten die Aktivierung des Onkogens KRAS2 (90%) sowie die Inaktivierung bzw. den Verlust der Tumorsuppressorgene CDKN2A (95%), p53 (50-75%) und DPC4 (50%) (Hidalgo 2010, 1606). Die Mutationen von KRAS2 und p53 scheinen dabei früher einzutreten als der Verlust von CDKN2a und DPC4 (Riemann et al. 2007, 1876).

Zur Tumorprogression tragen möglicherweise auch Pankreas-Karzinom-Stammzellen bei. Zwar machen diese Zellen wohl nur 1-5% der Tumormasse aus, können sich aber unbegrenzt selbst replizieren und sind zudem resistent gegenüber Chemotherapie (CTx) und Bestrahlung, was das schlechte Ansprechen dieser konventionellen Therapieformen erklären könnte (siehe Kapitel 1.5) (Hidalgo 2010, 1608). Des Weiteren fördert das Tumorstroma mit seinen Pankreas-Stellatum-Zellen (PSC) (auch genannt Myofibroblasten) die Karzinogenese. Oxidativer Stress, Zytokine und Wachstumsfaktoren (z.B. TGF $\beta$ 1, PDGF) der Karzinomzellen sind Faktoren zur Aktivierung dieser PSC, die daraufhin Kollagen und verschiedene Proteine in die extrazelluläre Matrix sezernieren. Durch diesen fibrotischen Umbau des Stromas wird nicht nur das Tumorwachstum gefördert, sondern auch die Invasion sowie die Metastasierung. Zusätzlich folgt daraus eine erhöhte Resistenz gegenüber Chemo- und Strahlentherapie (Hidalgo 2010, 1606-1607; Erkan et al. 2012a, 176; Erkan et al. 2012b, 461). Beide Zellarten, die Pankreas-Karzinom-Stammzellen und die Pankreas-Stellatum-Zellen, und deren Wirkung können als Angriffspunkte für weitere Therapieoptionen dienen.

**Tabelle 1.2:** Varianten des duktales Adenokarzinoms<sup>1</sup>

---

#### Duktales Adenokarzinom

---

muzinöses nichtzystisches Karzinom  
 Siegelringzellkarzinom  
 adenosquamöses Karzinom  
 undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom  
 undifferenziertes Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen  
 gemischtes duktales-endokrines Karzinom

---

<sup>1</sup> nach WHO, 2000

### 1.3.3 Lokalisation und Metastasierung

Anatomisch wird das Pankreas in drei Regionen eingeteilt, je nach Tumorlokalisation unterscheidet sich die Symptomatik (siehe Kapitel 1.4) und die chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms (siehe Kapitel 1.5). Im Pankreaskopf sind etwa 65% aller Pankreaskarzinome lokalisiert, im Bereich des Korpus befinden sich 15% und im Schwanzbereich 10%. Als anatomische Grenzen fungieren der linke Rand der Vena mesenterica superior (zwischen Pankreaskopf und -körper) und der linke Rand der Aorta (zwischen Pankreaskörper und -schwanz) (Siewert et al. 2010, 564).

Die Metastasierung des exokrinen Pankreaskarzinoms erfolgt primär in die regionären Lymphknoten (Birth et al. 2010, 100). Bevorzugt sind von dieser Streuung die pankreasnahen Lymphknoten betroffen: die pankreatikolienalen Lymphknoten, Lymphknoten am Ober- und Unterrand des Pankreas sowie kardianahe Lymphknoten. Zöliakale, obere mesenteriale und obere paraaortale Lymphknoten sowie Lymphknoten an der Leberpforte gelten als zweite Lymphknotenstation (Durst 1998, 205). Ferner findet eine Tumorausbreitung entlang der retroperitonealen Nerven statt (Siewert et al. 2010, 566). Hämatogen metastasiert das Karzinom bevorzugt in Leber und Peritoneum (Birth et al. 2010, 100), seltener sind die Lunge, die Knochen oder die Nebennieren betroffen (Siewert et al. 2010, 566).

## 1.4 Diagnostik und Staging

Wegen des Fehlens typischer Frühsymptome wird das Pankreaskarzinom meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Das Auftreten der Symptome ist sowohl von der Lokalisation als auch von der Größe des Tumors abhängig (Hidalgo 2010, 1608). Karzinome des Pankreaskopfes, welche den Hauptanteil der exokrinen Pankreaskarzinome bilden (siehe Kapitel 1.3.3), präsentieren sich oft durch einen schmerzlosen Ikterus. Dieser ist bedingt durch die Kompression sowie Infiltration des Gallenganges und geht des Weiteren mit einer Stuhlfärbung, einem bierbraunen Urin sowie Pruritus einher. Insgesamt ist bei 82% der Pankreaskarzinome im Verlauf ein Ikterus vorhanden (Siewert et al. 2010, 569). Karzinome der Korpus- und Schwanzregion äußern sich oft durch unspezifische Schmerzen im Bereich des Oberbauches, welche gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen (Freelove/Walling 2006, 486). Diese treten häufig erst bei einer neuralen Infiltration der peripankreatischen Umgebung auf, sodass diese Karzinome sich bei ihrer Diagnose bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium befinden. Solche uncharakteristische Schmerzen treten in 75% der Fälle auf (Siewert et al. 2010, 569). Ein weiteres häufiges Symptom ist die Gewichtsabnahme, sie kommt bei 85% aller Pankreaskarzinome vor und ist oft mit Schwäche und Kachexie verbunden (Siewert et al. 2010, 569). Zusätzliche Auslöser für den Gewichtsverlust sind durch das Karzinom bedingte Völlegefühl, Diarrhoe und Steatorrhoe (Freelove/Walling 2006,

486). Ein neu aufgetretener Diabetes mellitus kann auch einen Hinweis auf das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms geben, insbesondere in Verbindung mit einer akuten Pankreatitis sollte differentialdiagnostisch ein Pankreaskarzinom in Erwägung gezogen werden (Hidalgo 2010, 1609). Weitere unspezifische Symptome sind Übelkeit, Obstipation, Blähungen, Hepatomegalie, Aszites sowie tumorbedingte rezidivierende Thrombosen (Hidalgo 2010, 1608-1609).

Zum Fehlen typischer Frühsymptome kommt zusätzlich der Mangel wirksamer Screening-Methoden für das Pankreaskarzinom hinzu. Klassische Laborparameter, die bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom untersucht werden, sind die Werte für Lipase, Amylase, alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT, Bilirubin sowie die Transaminasen GOT und GPT. Diese Parameter sind meist pathologisch bei Vorliegen einer Obstruktion im Bereich des Pankreas- bzw. Gallenganges, der eine Cholestase oder Pankreatitis zu Grunde liegt, erhöht (Siewert et al. 2010, 569). Das Protein CA 19-9 ist der einzige Biomarker, der eine Relevanz für den klinischen Gebrauch aufweist. Es eignet sich zwar nicht für die Diagnostik des Pankreaskarzinoms, da es dafür kein spezifischer Biomarker ist, ist jedoch als Verlaufparameter nützlich und wird zur Erkennung einer Tumorprogression nach abgeschlossener Therapie genutzt (Hidalgo 2010, 1609).

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Deutsche Krebsgesellschaft geben in ihrer S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ Empfehlungen für Diagnose und Therapie (Adler et al. 2007). Als bildgebende Verfahren kommen zur Diagnose die Oberbauchsonografie, die Endosonographie, die Multidetektor-Computertomographie (CT)-Untersuchung sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) in Frage (Adler et al. 2007, 498). Neben der Diagnose ist auch die Einschätzung der Tumorgröße und der lokalen Tumorausbreitung wichtig. Mittel der Wahl ist hierbei das Multidetektor-CT mit Kontrastmittel, das eine initiale Beurteilung des Tumors erlaubt und die chirurgische Resektabilität mit einer Sensitivität von 80-90% voraussagen kann (Hidalgo 2010, 1609). Die MRT findet auf Grund der höheren Kosten bei diesem primären Tumorstaging nur eine fakultative Anwendung (Adler et al. 2007, 499). Liegt im CT kein für das Pankreaskarzinom beweisender Befund vor, besteht aber weiterhin ein hoher Krankheitsverdacht, wird die Endosonographie mit Biopsie als Diagnosemittel eingesetzt. Diese Gewebeentnahme wird auch bei inoperablen Pankreaskarzinomen benötigt, die mit einer Chemo- oder Strahlentherapie behandelt werden (Hidalgo 2010, 1609).

Bei Vorliegen eines Ikterus auf dem Boden einer Obstruktion oder einer Cholangitis findet ferner die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) Anwendung, da sie die Möglichkeit einer Stenteinlage bietet. Diese sollte allerdings nur eingesetzt werden, falls keine Operation stattfindet oder die Operation erst nach einer neoadjuvanten Therapie erfolgen kann. Ansonsten ist die Stenteinlage kurz vor der Resektion infolge einer höheren Infektionsrate mit einer erhöhten Morbidität assoziiert (Adler et al. 2007, 500). Auch kann mit einer ERCP eine Bürstenzytologie aus dem Gallen- bzw. Pankreasgang zur Diagnose

entnommen werden, dies ist allerdings wegen der zu niedrigen Sensitivität nicht sinnvoll (Adler et al. 2007, 498).

Bei großen Tumoren, die vor allem im Korpus und Schwanz des Pankreas lokalisiert sind, ist eine diagnostische Laparoskopie sinnvoll, um die vaskuläre Beteiligung und Metastasierung zu beurteilen (Hidalgo 2010, 1609).

Das Staging der Pankreaskarzinome erfolgt anhand der Tumorausdehnung, der Lymphknotenmetastasen und der Fernmetastasen (TNM-System) (siehe Tabelle 1.3). Die Union internationale contre le cancer (UICC) hat den Bauchspeicheldrüsenkrebs mithilfe dieser Merkmale in vier Stadien klassifiziert (siehe Tabelle 1.4) (Sobin et al. 2009). Karzinome der Größe T1 und T2 sind auf das Pankreas beschränkt, sie gelten zusammen mit den T3 Tumoren als resezierbar. Karzinome mit Infiltration der Arteria (A.) mesenterica superior oder des Truncus coeliacus werden als T4 Tumoren eingestuft und sind inoperabel (Hidalgo 2010, 1609-1610). Des Weiteren ist für die Prognose die Differenzierung des Tumors wichtig, diese wird durch das Grading beschrieben und in Tabelle 1.5 dargestellt.

**Tabelle 1.3:** TNM-Klassifikation<sup>1</sup>

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 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
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

<sup>1</sup> Sobin et al. 2009, 7. Auflage

**Tabelle 1.4:** Stadieneinteilung der Tumoren des exokrinen Pankreas<sup>1</sup>

UICC-Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

<sup>1</sup> Sobin et al. 2009, 7. Auflage

**Tabelle 1.5:** Grading der exokrinen Pankreaskarzinome<sup>1</sup>

Differenzierungsgrad	Kriterien
G1	starke glanduläre Differenzierung, intensive Schleimproduktion, $\leq 5$ Mitosen pro 10 High-Power-Fields (HPF), geringe Kernpolymorphie
G2	mittelgradig differenzierte gangartige Strukturen oder tubuläre Drüsen, irreguläre Schleimproduktion, 6-10 Mitosen pro 10 HPF, mittelgradige Kernpolymorphie
G3	gering differenzierte Drüsen, eventuell mukoepidermoide und pleomorphe Strukturen, abortive Schleimproduktion, mehr als 10 Mitosen pro 10 HPF, hochgradige Kernpolymorphie

<sup>1</sup> nach WHO, 2000



## 1.5 Therapie

Die einzige kurative Therapie des Pankreaskarzinoms stellt die Resektion des Tumors im Gesunden (R0) dar (Wagner et al. 2004, 586; Esposito et al. 2008, 1651). Da die Erkrankung allerdings meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird (siehe Kapitel 1.4), ist zum Zeitpunkt der Diagnose die Resezierbarkeit nur in 15-20% der Pankreaskarzinome gegeben (Freelove/Walling 2006, 489). Kontraindikationen für eine operative Resektion sind arterielle Infiltrationen des Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior sowie der Nachweis von Fernmetastasen (Adler et al. 2007, 500, 502). Eine Infiltration der Vena (V.) mesenterica superior oder der Pfortader stellen hingegen keine Kontraindikation dar, eine venöse Gefäßresektion und -rekonstruktion mit dem Ziel einer R0-Resektion wird in den S3-Leitlinien empfohlen und die perioperative Morbidität und Mortalität ist denen der Resektion von Pankreaskarzinomen ohne venöse Beteiligung ähnlich (Adler et al. 2007, 500; Hidalgo 2010, 1610; Zhou et al. 2012, 889). Auf Grund der Verbesserungen der chirurgischen Technik als auch der Fortschritte im perioperativen Management liegt die Mortalitätsrate für die Resektion des Pankreaskarzinoms unter 5%. Auch die perioperative Morbiditätsrate ist in den letzten Jahrzehnten zurückgegangen, beträgt aber immer noch bis zu 40%, (Kim et al. 2011a, 126). Die wichtigsten postoperativen Komplikationen sind die Pankreasfistel, eine verzögerte Magenentleerung, intraabdominelle Abszesse sowie Blutungen (Michalski et al. 2007b, 531). Es wurde nachgewiesen, dass in sogenannten High-Volume-Zentren sowohl eine geringere perioperative Mortalitätsrate als auch ein verbessertes Langzeit-Überleben vorliegt (Gooiker et al. 2011, 485). Dies könnte dadurch bedingt sein, dass es mit einer steigenden Anzahl von Eingriffen zu einer Zunahme des Anteils der R0-Resektionen kommt, welche eine signifikante Auswirkung auf die Überlebensprognose darstellen (siehe Kapitel 1.6.1) (La Torre et al. 2012, 225). Einen steigernden Effekt auf die Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrate nach einer Pankreaskarzinomresektion hat hingegen das zunehmende Alter, wie Riall et al. in seiner Metaanalyse aufzeigt. Trotz einer verbesserten Versorgung in High-Volume-Zentren werden in diesen weniger ältere Patienten als jüngere reseziert, obwohl die chirurgische Therapie die einzige kurative Form des Pankreaskarzinoms darstellt (Riall 2009, 238-239). Die Art des operativen Verfahrens ist von der Tumorlokalisation abhängig. Bei Auftreten eines Pankreaskopfkarzinoms erfolgt die Resektion mittels einer partiellen Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt (Adler et al. 2007, 501-502). Hinsichtlich ihrer Mortalität, Morbidität sowie Prognose scheint es keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Verfahren zu geben (Diener et al. 2007, 187), somit wird die partielle Duodenopankreatektomie mit Pyloruserhalt als Standardmethode zur Resektion von Pankreaskopfkarzinomen angewendet. Eine Resektion des Pylorus oder des Magens ist nur bei deren Tumordinfiltration oder bei Vorliegen vergrößerter Lymphknoten in deren Bereich angebracht (Michalski et al. 2007b, 530). Die partielle Duodenopankreatektomie beinhaltet des Weiteren eine standardisierte Lymphadenektomie, eine radikale erweiterte Lymphadenektomie bietet

keinen Vorteil bezüglich des Überlebens, es erhöht sogar die Komplikationsrate. Sie findet deswegen meist keine Anwendung mehr (Adler et al. 2007, 502; Michalski et al. 2007a, 271). Bei Karzinomen, die im Pankreasschwanz bzw. -korpus lokalisiert sind, wird als Standardverfahren die Pankreaslinksresektion angewendet, welche meist mit einer Milzresektion einhergeht (Adler et al. 2007, 502; Michalski et al. 2007b, 528). Hauptkomplikation bei dieser Methode ist, mit einer Inzidenz von 12-40%, die Pankreasfistel (Hackert/Büchler 2010, 99). Bei großen Tumoren im Bereich des Pankreaskorpus wird eine primäre totale Pankreatektomie angestrebt. Diese findet zudem Anwendung bei ausgedehnten intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) vom Hauptgangtyp mit Übergang in ein invasives Karzinom sowie bei familiären oder multifokalen Pankreaskarzinomen (Hackert/Büchler 2010, 99). Im Falle einer palliativen Situation werden invasive Maßnahmen genutzt, um karzinombedingte Gallenwegsobstruktionen und Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes vorzubeugen bzw. zu beseitigen. Chirurgische Verfahren, die hierbei Anwendung finden, sind die biliodigestive Anastomose in Form einer Choledochojejunostomie sowie eine prophylaktische Gastroenterostomie (Adler et al. 2007, 511-512; Hüser et al. 2009, 711). Als Alternative kommt auch die endoskopische Implantation eines Stents in Frage, wobei Metallstents meist die Methode erster Wahl darstellen (Moss et al. 2006). Eine Pankreatikoduodenektomie wird in einer palliativen Situation bis jetzt nicht empfohlen (Bahra/Jacob 2008, 111).

Das 5-Jahres-Überleben nach einer Karzinomresektion liegt allerdings weiterhin unter 20% (Adler et al. 2007, 503; Ferrone et al. 2012, 45). Sowohl das krankheitsfreie Überleben als auch das mediane Gesamtüberleben kann aber durch eine adjuvante Chemotherapie verlängert werden (Boeck et al. 2007, 319). Hierbei wird in Deutschland standardmäßig Gemcitabin eingesetzt (Adler et al. 2007, 504). Oettle et al. zeigt in seiner Studie, dass sich bei einer adjuvanten Therapie mit Gemcitabin das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert, das Gesamtüberleben dadurch allerdings nicht verbessert wird (Oettle et al. 2007, 273-274). Laut den S3-Leitlinien soll die adjuvante Therapie sechs Wochen nach der Resektion begonnen werden und eine Dauer von sechs Monaten betragen (Adler et al. 2007, 505). Zusätzlich wurde bei dem Vorliegen einer R1-Resektion nachgewiesen, dass eine additive Therapie mit Gemcitabin einen signifikanten Vorteil für das mediane Gesamtüberleben bietet (Oettle et al. 2007, 274). Vor Einführung von Gemcitabin wurde lange Fluorouracil (5-FU) als Standardpräparat zur adjuvanten Chemotherapie verwendet. Die ESPAC-3 Studie zeigt, dass zwischen Gemcitabin und 5-FU kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens besteht, das mediane Überleben beträgt bei Anwendung von Gemcitabin 23,6 Monate, bei Verabreichung von 5-FU 23,0 Monate. Für Gemcitabin besteht allerdings ein günstigeres Nebenwirkungsprofil (Neoptolemos et al. 2010, 1077, 1079). Eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cetuximab bietet in der adjuvanten Anwendung keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin

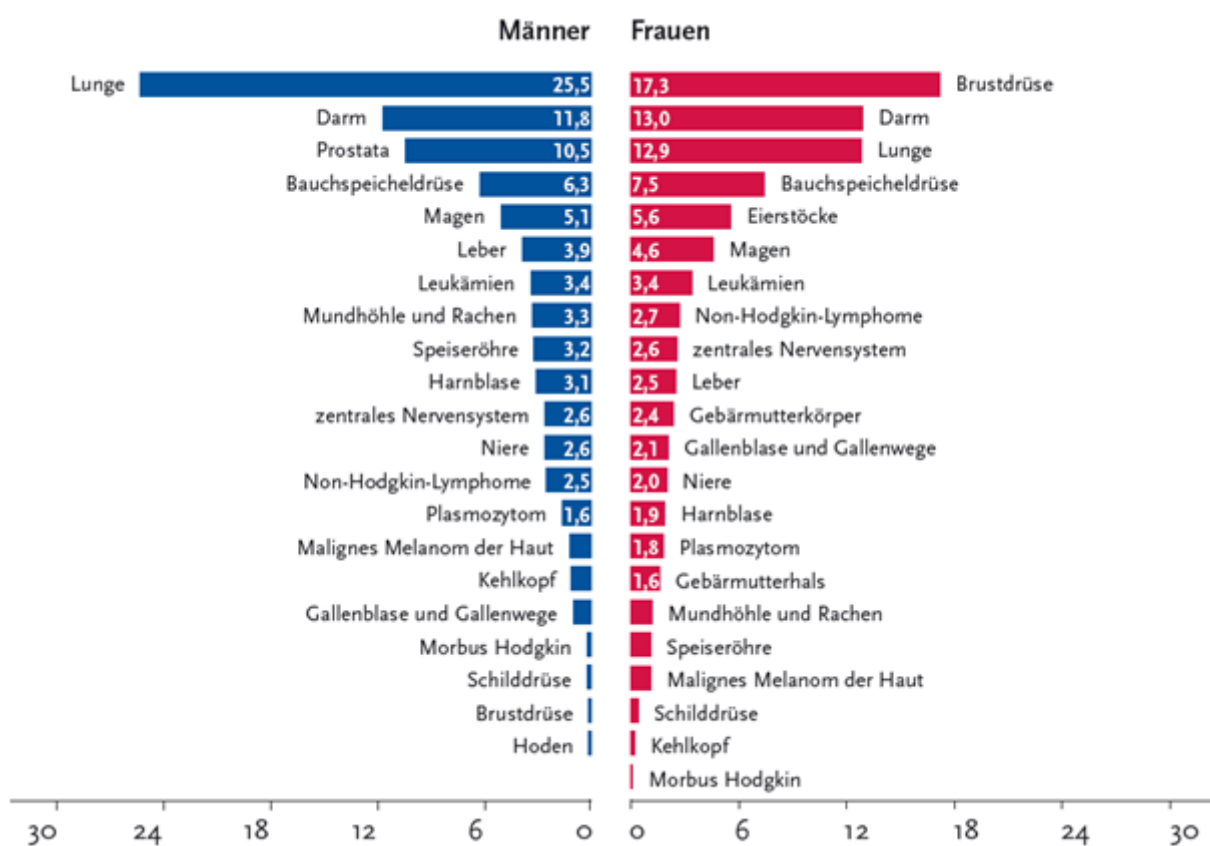
(Sharma et al. 2011, 345). Zudem bietet die Chemotherapie in einer palliativen Situation den größten Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität (Yip et al. 2006). Gemcitabin erzielt auch hier die beste Wirkung und wird als Standardpräparat eingesetzt (Burriss et al. 1997, 2403; Adler et al. 2007, 506). Verschiedene Studien weisen nach, dass die meisten Kombinationstherapien mit Gemcitabin keinen besseren Effekt als die Monotherapie erzielen, sie werden deswegen nicht zur palliativen Erstlinientherapie empfohlen (Adler et al. 2007, 506-507). Einzig die Kombination mit Erlotinib scheint eine signifikant positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben zu haben. Dieser Effekt scheint indessen nur bei einer gleichzeitigen Entwicklung eines Hautausschlags aufzutreten, der auf ein gutes Ansprechen dieser Kombinationstherapie hinweist (Moore et al. 2007, 1963-1964). Eine jüngere Studie hat auch die unterschiedliche Wirkung zwischen Gemcitabin und einer Kombinationstherapie von Oxaliplatin, Irinotecan, Leucovorin und Fluorouracil (=FOLFIRINOX) beim metastasierten Pankreaskarzinom beobachtet. Dabei erweist sich die Therapie mit FOLFIRINOX als wirksamer, das mediane Gesamtüberleben beträgt unter dieser Behandlung 11,1 Monate. Das durchschnittliche Gesamtüberleben bei alleiniger Behandlung mit Gemcitabin liegt dagegen bei 6,8 Monate (Conroy et al. 2011, 1821). Die Toxizität von FOLFIRINOX ist allerdings höher, es wird ein vermehrtes Auftreten von Neutropenie, Diarrhoe und Neuropathie beobachtet. Die Anwendung von FOLFIRINOX wird deswegen bei Patienten mit einem Alter von  $< 76$  Jahre empfohlen, die in einem guten Allgemeinzustand sind (Conroy et al. 2011, 1824). Ein Vergleich der Lebensqualität und deren Auswirkung auf das Gesamtüberleben dieser beiden Therapieansätze kam zu dem Ergebnis, dass bei einer Therapie mit FOLFIRINOX die Lebensqualität signifikant gesteigert ist. Ebenso gibt die Studie an, dass eine schon zu Beginn erhöhte Lebensqualität mit einer höheren Überlebenschance einhergeht (Gourgou-Bourgade et al. 2013, 23). Die kürzlich veröffentlichte MPACT-Studie zeigt auf, dass bei einem bereits metastasierten Pankreaskarzinom eine Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel und Gemcitabin einen signifikanten Vorteil gegenüber der alleinigen Anwendung von Gemcitabin bietet. So beträgt das mediane Gesamtüberleben bei zusätzlicher Anwendung von nab-Paclitaxel 8,5 Monate, bei einer Monotherapie mit Gemcitabin liegt dieser Wert bei 6,7 Monate. Auch das progressionsfreie Intervall scheint durch die Kombinationstherapie signifikant verlängert zu sein (5,5 vs. 3,7 Monate). Allerdings konnte man bei den Patienten, welche zusätzlich nab-Paclitaxel erhalten haben, ein erhöhtes Vorkommen von Neutropenie, Fatigue und peripherer Neuropathie feststellen. Diese Nebenwirkungen scheinen aber reversibel zu sein (Hoff et al. 2013, 1694, 1696, 1699).

Über den Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie (RCTx) herrscht in der Literatur Uneinigkeit. In den USA wird auf Grund der dortigen Studienlage eine adjuvante RCTx empfohlen, in Europa wird die alleinige Chemotherapie bevorzugt (Sharma et al. 2011, 343). So wird auch in den S3-Leitlinien keine Empfehlung zu einer adjuvanten RCTx ausgesprochen (Adler et al. 2007, 505). Einzig nach einer R1-Resektion könnte die RCTx einen

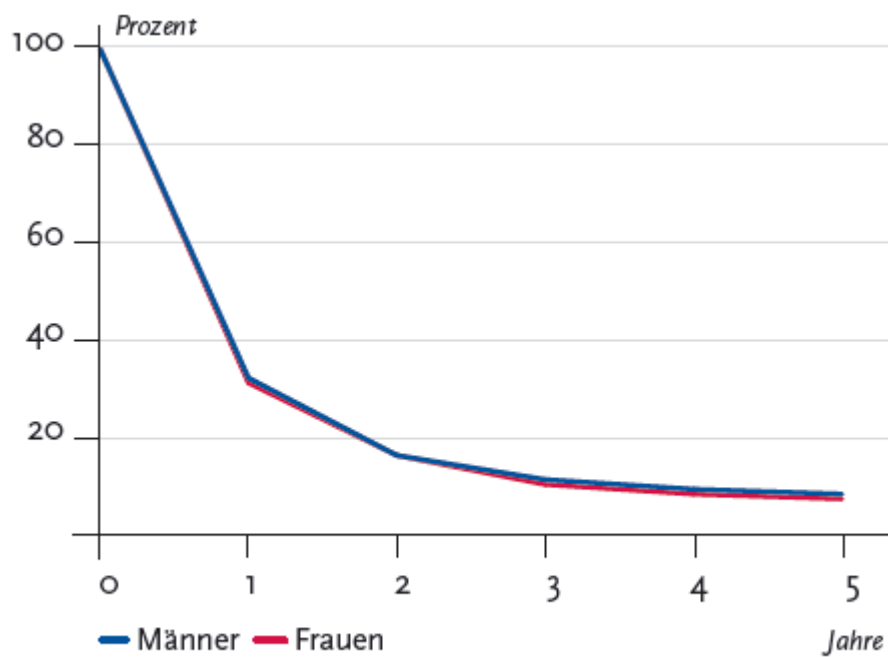
besseren Effekt als eine alleinige Chemotherapie erzielen (Stocken et al. 2005, 1380). Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um den Nutzen einer RCTx abzusichern. Auch eine neoadjuvante Therapie wird in Deutschland nicht empfohlen (Adler et al. 2007, 505). Es gibt jedoch Hinweise, dass eine zusätzliche neoadjuvante Therapie eine gute Alternative zur alleinigen adjuvanten Therapie darstellen könnte, dies müsste jedoch noch in randomisierten Studien nachgewiesen werden (Herrerros-Villanueva et al. 2012, 1569). Ein Therapieentscheidungsmodell für initial resektable Pankreaskarzinome, welches auf MEDLINE-Daten basiert, zeigt nur einen geringen Überlebensvorteil einer zusätzlichen neoadjuvanten Therapie gegenüber einer sofortigen Resektion mit adjuvanter Therapie (VanHouten et al. 2012, 226). Eine jüngst veröffentlichte Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei einem ursprünglich irresektablen Karzinom nach neoadjuvanter Behandlung in bis zu 40% eine R0- oder R1-Resektion erzielt werden konnte. Als neoadjuvante Therapie wurde eine RCTx (77,4%) oder eine alleinige Chemotherapie (22,6%) eingesetzt. Die Überlebensrate soll ähnlich wie bei primär resektablen Pankreaskarzinomen sein (Strobel et al. 2012, 33). Eine Metaanalyse und systemische Review von Laurence et al. zeigt auf, dass bei 40% der Patienten, welche ein initial nicht resezierbares Pankreaskarzinom haben, nach neoadjuvanter RCTx eine kurative Resektion möglich war. Die Überlebensrate dieser Patienten unterscheidet sich nicht signifikant von den Patienten, bei welchen das Karzinom schon initial resektabel war (Laurence et al. 2011, 2059).

## 1.6 Prognose

Das Pankreaskarzinom ist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Deutlich wird dies schon dadurch, dass die Mortalitätsrate fast annähernd der Inzidenzrate entspricht (siehe Kapitel 1.1). So bildet das Pankreaskarzinom in Deutschland bei Männern mit 3,0% die neunthäufigste Krebserkrankung, bei Frauen nimmt es mit 3,4% den siebten Rang ein. In Abbildung 1.2 wird ersichtlich, dass das Pankreaskarzinom mit einem Anteil von 6,3% bei Männern und 7,5% bei Frauen allerdings schon die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache für beide Geschlechter bildet. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate stellt die niedrigste Überlebensrate aller Krebserkrankungen dar, bei Männern beträgt sie 8%, bei Frauen 7% (siehe Abbildung 1.3) (Deutschland e.V./Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiologie Krebsregister 2012, 12, 48). Aber auch nach diesen fünf Jahren kann noch ein Rezidiv der Krankheit auftreten, sodass ein 5-Jahres-Überleben nach einer kurativ beabsichtigten Resektion keine Heilung des Pankreaskarzinoms bedeutet (Schnelldorfer et al. 2008, 456). Eine jüngst veröffentlichte Langzeitanalyse von Ferrone et al. ergibt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 19%, nach 10 Jahren beträgt die Überlebensrate 10% (Ferrone et al. 2012, 45).



**Abbildung 1.2:** Statistisches Bundesamt: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2008



**Abbildung 1.3:** Relative Überlebensraten aller Patienten bis 5 Jahre nach Diagnose eines Pankreaskarzinoms

Die wichtigsten Faktoren, die die Prognose des Pankreaskarzinoms beeinflussen, sind die Tumorgröße (T), der Differenzierungsgrad (G), der Lymphknotenstatus (N), der Metastasenstatus (M) und der Resektionsgrad (R) (Bilimoria et al. 2007, 738; Hartwig et al. 2011, 314-315; Riediger et al. 2009, 1337; Konstantinidis et al. 2013, 733-734;). Bei Diagnostikstellung befinden sich weniger als 20% der Patienten in einem resezierbaren Stadium. Dies spiegelt sich ebenfalls in der medianen Überlebenszeit wider, welche bei 4,4 Monaten liegt. In Tabelle 1.6 werden die mediane Überlebenszeit und die Überlebensraten nach Resektion in Abhängigkeit des UICC-Stadiums dargestellt. So beträgt die stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate für IA 31,4%, für IB 27,2%, für IIA 15,7%, für IIB 7,7%, für III 6,8% und für IV 2,8%. Die stadienabhängige mediane Überlebenszeit liegt für IA bei 24,1 Monate, für IB bei 20,6 Monate, für IIA bei 15,4 Monate, für IIB bei 12,7 Monate, für III bei 10,6 Monate sowie für das Stadium IV bei 4,5 Monate. Insgesamt beträgt die mediane Überlebenszeit für das resezierte Pankreaskarzinom nach dieser Klassifikation 12,6 Monate (Bilimoria et al. 2007, 738, 741).

Neben den Merkmalen des UICC-Stadiums können auch noch andere klinische Einflussfaktoren für die postoperative Überlebensprognose berücksichtigt werden. Hartwig et al. teilt in seiner Studie die Patienten in vier verschiedene Risikogruppen auf, die durch das Vorhandensein von tumorpathologischen Merkmalen sowie von klinischen Merkmalen wie das Alter, der CA 19-9 Wert sowie das Vorliegen eines präoperativen insulinabhängigen Diabetes mellitus definiert werden. Während die 5-Jahres-Überlebensrate in der höchsten Risikoklasse bei 0% liegt, wird für die Gruppe mit dem geringsten Risikograd eine Überlebensrate von 54,6% prognostiziert. Den zwei Klassen dazwischen wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 6,6% bzw. 17,4% zugeordnet (Hartwig et al. 2011, 314).

**Tabelle 1.6:** Überleben nach Resektion in Abhängigkeit der UICC-Stadien<sup>1</sup>

UICC-Stadium	relative Überlebensrate (in Prozent)					medianes Überleben (Monate)
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	
IA	71,3	50,2	40,7	34,7	31,4	24,1
IB	67,3	45,4	35,3	29,6	27,2	20,6
IIA	60,7	34,9	23,8	18,4	15,7	15,4
IIB	52,7	23,8	14,4	10,2	7,7	12,7
III	44,5	19,3	11,0	8,1	6,8	10,6
IV	19,2	8,4	5,3	3,7	2,8	4,5
Total						12,6

<sup>1</sup> Bilimoria et al. 2007, 741

### 1.6.1 Prognosefaktoren

Es sind bereits mehrere Studien vorhanden, die sich mit Prognosefaktoren für das Pankreaskarzinom auseinandergesetzt haben. Auffällig hierbei ist allerdings, dass diese Studien häufig zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Somit wurden verschiedene Prognosefaktoren identifiziert.

Als mit der wichtigste Prognosefaktor gilt der Resektionsstatus. Ziel einer jeden kurativen Therapie ist die R0-Resektion, welche einer mikroskopischen und makroskopischen tumorfreien Entfernung entspricht. Ein R1-Status beschreibt einen noch mikroskopischen Verbleib des Tumors, ein R2-Status einen makroskopischen. Da es in der Vergangenheit keine einheitliche Definition des R1-Status gab, und auch die pathologische Untersuchungstechnik nicht standardisiert war, schien der Resektionsstatus keinen signifikanten Effekt auf das Überleben zu haben (Esposito et al. 2008, 1651). Das mediane Überleben betrug bei R0-Resektion 21,9 Monate, bei R1-Resektion 19,6 Monate (Hartwig et al. 2011, 313). Dies ist vor allem auf die überschätzten vermeintlichen R0-Resektionen zurückzuführen, die meist mit einem späteren Lokalrezidiv einhergegangen sind. Durch das Festlegen einer standardisierten pathologischen Untersuchungstechnik und einer Revision der R1-Kriterien, welche den Resektionsabstand auf  $\leq 1$  mm zum Tumor festlegt, kam es zu einem deutlichen Unterschied hinsichtlich der Überlebensraten (Verbeke et al. 2006, 1232; Esposito et al. 2008, 1651). Seit dieser Revision wurden allerdings nur noch in etwa 36% der Pankreatektomien eine R0-Resektion erreicht (Hartwig et al. 2011, 315). Auch Konstantinidis et al. zeigte in einer Studie die prognostische Bedeutung des Tumorabstands zur Resektionsgrenze auf das postoperative Gesamtüberleben auf. So unterscheidet sich das Überleben von Patienten mit R0-Resektion, deren Tumorabstand  $> 1$  mm von der Resektionsgrenze beträgt, mit 35 Monaten signifikant von dem der Patienten mit einer vermeintlichen R0-Resektion, deren Resektionsabstand  $\leq 1$  mm zum Tumor ist. Bei diesen Patienten ergibt sich ein durchschnittliches postoperatives Überleben von 16 Monaten, welches ähnlich der Überlebensrate von R1-Resektionen ist (14 Monate). Ein Resektionsabstand  $> 1$  mm erhöht die Prognose für das Gesamtüberleben also signifikant (Konstantinidis et al. 2013, 733-734). Ebenso kam eine jüngst veröffentlichte Studie von Jamieson et al. zu dem Ergebnis, dass bei einem Trennwert von 1,5 mm das Gesamtüberleben anhand des Resektionsstatus am genauesten vorhergesagt werden kann (Jamieson et al. 2013, 518).

Ein weiterer unabhängiger Prognosefaktor ist der Differenzierungsgrad des Tumors. Hartwig et al. beschreibt in seiner Studie einen signifikanten Unterschied im medianen Gesamtüberleben in Abhängigkeit der einzelnen Differenzierungsgrade: Dieses beträgt für Tumore mit G1-Status 43,5 Monate, mit G2-Status 23,4 Monate und für Karzinome mit G3-/G4-Status 15,2 Monate (Hartwig et al. 2011, 315). Auch Crippa et al. bestätigen in ihrer Studie den Differenzierungsgrad als unabhängigen Prognosefaktor. So beträgt das 5-Jahres-Überleben bei einem Karzinom mit G1-Status 56%, mit G2-Status 19% und mit G3-Status 18%.



Eine weitere Erkenntnis dieser Studie ist, dass die Karzinome mit einem G3-Status oft mit anderen klinischpathologischen Faktoren einhergehen, welche sich ungünstig auf das Gesamtüberleben auswirken (Crippa et al. 2012, 114, 116). Wasif et al. untersuchte in seiner Studie die Überlebensprognose der einzelnen UICC-Stadien in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades. Dabei wurde der G-Status in jedem Stadium als ein unabhängiger, signifikanter Prognosefaktor klassifiziert (Wasif et al. 2010, 2315). Die Tumorlokalisation an sich scheint dagegen keinen unabhängigen Einfluss darzustellen (Garcea et al. 2008, 109). Die Lymphknotenmetastasierung spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle für die Prognose (Winter et al. 2006, 1208; Schnelldorfer et al. 2008, 461; Ferrone et al. 2012, 46). So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei einem positiven Lymphknotenbefall nach Resektion 7,7%, bei einem negativen Befund liegt sie bei 26,6% (Hartwig et al. 2011, 315). Auch das Verhältnis von befallenen Lymphknoten zur untersuchten Lymphknotenanzahl, die sogenannte Lymphknotenratio (LNR), scheint ein wichtiger unabhängiger Prognosefaktor zu sein (Pawlik et al. 2007, 617; Bhatti et al. 2010, 774; La Torre et al. 2011, 629). Dies wird ebenfalls in einer Studie von Riediger et al. bestätigt, in dieser gilt die LNR sogar als stärkster Prädiktionsfaktor hinsichtlich des postoperativen Gesamtüberlebens (Riediger et al. 2009, 1337). Voraussetzung hierfür ist aber eine gewisse Mindestanzahl an entnommenen Lymphknoten, welche mindestens bei zwölf Lymphknoten liegen sollte (House et al. 2007, 1555; Slidell et al. 2008, 172). Eine erweiterte Lymphadenektomie hat allerdings keinen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben, es scheint sogar eher eine erhöhte Morbidität zu bewirken (Michalski et al. 2007a, 265).

Darüber hinaus spielen Fernmetastasen für die Prognose eine Rolle. So ist das Sterberisiko bei Vorliegen eines M1-Status um 2,44 erhöht (Hartwig et al. 2011, 314). Das mediane Gesamtüberleben beträgt nach Resektion 4,5 Monate, ohne Operation liegt es bei 2,5 Monaten (Bilimoria et al. 2007, 741).

Auch Laborparameter können zur Prognosebestimmung herangezogen werden. So zeigt eine Analyse von Hallemeier et al., dass ein präoperativ stark erhöhter CA 19-9 Wert ( $> 180$  U/ml) signifikant mit einem verringertem Gesamtüberleben einhergeht. Eine adjuvante Chemotherapie hingegen erzielt hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit erhöhten präoperativen CA 19-9 Werten einen größeren Nutzen als bei Patienten mit niedrigen Ausgangswerten (Hallemeier et al. 2011, 567). Andere Studien belegen, dass ein postoperativer Abfall des Tumormarkers CA 19-9 mit einem günstigeren Überleben einhergeht (Garcea et al. 2008, 104). Hata et al. befand in einer Untersuchung, dass postoperativ hohe CA 19-9 Werte häufig mit R1-Resektionen sowie einem tumorösen Rezidivbefall der Leber oder des Peritoneums assoziiert sind (Hata et al. 2012, 636). Auch Ferrone et al. zeigt auf, dass ein postoperativer CA 19-9 Wert von  $\leq 200$  U/ml einen starken unabhängigen Prognosefaktor bildet (Ferrone 2006, 2900). Unter palliativer Chemotherapie dagegen stellt ein Rückgang des CA 19-9 Serumlevels keinen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar (Hess et al. 2008, 132). Der Tumormarker CA19-9 kann ebenfalls als Verlaufsparemeter herange-

zogen werden, ein postoperativer Anstieg bzw. eine bleibende Erhöhung des Wertes deuten oft auf ein Rezidiv bzw. Überrest des Tumors hin. Dies ist mit einer schlechten Prognose verbunden (Ballehaninna/Chamberlain 2012, 114). Des Weiteren gibt es Hinweise, dass eine präoperative Erhöhung des CRP-Wertes und eine Thrombozytose einen negativen Effekt auf das postoperative Überleben darstellen (Tingstedt et al. 2007, 754; Sanjay et al. 2012, 199). Dies müsste allerdings noch in weiteren Studien untersucht werden (Garcea et al. 2008, 106). Eine Prognoseeinschätzung anhand des präoperativen Bilirubinlevels erweist sich als schwierig. Zwar gibt es Hinweise, dass ein erhöhter präoperativer Bilirubinwert mit einer schlechteren Prognose assoziiert wird (Schmidt 2004, 721; Cleary et al. 2004, 730), allerdings wird in anderen Langzeit-Überlebensanalysen dafür keine Signifikanz ausgesprochen (Garcea et al. 2008, 105). Der Bilirubinwert scheint eher als ein Indikator für die Tumorgröße zu gelten (Garcea et al. 2008, 106).

Zudem könnten die Operationsdauer, der operative Blutverlust und perioperative Erythrozytentransfusionen eine Auswirkung auf das Langzeitüberleben haben (Garcea et al. 2008, 109; Ueda et al. 2009, 110; Nagai et al. 2011, 3; Andrén-Sandberg 2012, 12). Auch eine Perineural- und arterielle Gefäßinfiltration scheinen für die Prognose eine Rolle zu spielen (Garcea et al. 2008, 119; Zhou et al. 2012, 889). Darüber hinaus haben molekularbiologische Mutationen einen Effekt auf die Prognose. So stellen zum Beispiel die Mutation des Onkogens KRAS, eine Überexpression des EGF-Rezeptors und seine Liganden sowie ein Verlust des Tumorsuppressorgens DPC4 ungünstige Prognosefaktoren dar (Kim et al. 2011b, 1998; Sakorafas/Smyrniotis 2012, 335). Blackford et al. zeigt in einer Studie, dass sich das mediane Gesamtüberleben signifikant verändert, wenn eine Mutation oder Deletion des Tumorsuppressorgens DPC4 vorliegt. Das durchschnittliche Überleben beträgt ohne den Verlust dieses Gens 14,2 Monate, während es bei einer Inaktivierung von DPC4 bei 11,5 Monate liegt (Blackford et al. 2009, 4674). Eine Veränderung dieses Gens wird ebenfalls mit einem erhöhten Vorliegen von Metastasen assoziiert (Iacobuzio-Donahue 2012, 1651).

## 1.6.2 Prädiktion

Eine Voraussage der wahrscheinlichen Überlebensdauer nach Pankreatektomie gestaltet sich schwierig. Für eine richtige Therapieentscheidung wären vor allem präoperative Prädiktionsfaktoren von Nutzen, da die Behandlung gewählt werden sollte, welche sich für den Patienten prognostisch am günstigsten darstellt (Schnelldorfer et al. 2008, 461). Eine Prognoseeinschätzung bietet schon das in Tabelle 1.6 dargestellte relative Gesamtüberleben in Abhängigkeit der UICC-Stadien (Bilimoria et al. 2007, 741). Allerdings fließen in diese Einschätzung mit T, M und N nur Tumoreigenschaften ein, andere prognostische Faktoren werden nicht berücksichtigt. Das Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) hat ein Nomogramm entwickelt, das die 12-, 24- und 36-Monate-Überlebenswahrscheinlichkeit nach

Resektion des Pankreaskarzinoms voraussagen soll. Neben den klassischen Tumoreigenschaften spielen in diesem Nomogramm auch pathologische, klinische und chirurgische Faktoren eine Rolle. So werden für die Prädiktion neben T-, M- und N-Status auch die histologische Differenzierung, der R-Status, die Tumorlokalisation, die Resektionsart, das Alter und das Geschlecht, die tumoröse Infiltration der Pfortader sowie klinische Beschwerden, wie Rückenschmerz und Gewichtsverlust, herangezogen. Nach Gewichtung der einzelnen Faktoren kann somit die individuelle Überlebenswahrscheinlichkeit postoperativ für die nachfolgenden drei Jahre berechnet werden. Dieses Nomogramm scheint ebenfalls eine bessere Einschätzung darzustellen als die bisherige Prädiktion anhand der UICC-Stadien. Die Konkordanzrate beträgt für dieses Nomogramm 0,64, bei der Prädiktion anhand der UICC-Stadien liegt sie dagegen bei 0,56 (Brennan et al. 2004, 296). Auch eine externe Validierung des Nomogramms bestätigt dessen Nutzen (Ferrone et al. 2005, 7533-7534; Castro et al. 2009, 417). Da allerdings nicht allzu viele tumorspezifische Faktoren bekannt sind, die das Überleben beeinflussen, hat auch dieses Modell seine Grenzen. Zudem wird eine Einbeziehung des Tumormarkers CA 19-9 in prognostische Modelle befürwortet (Ferrone 2006, 2901). Des Weiteren wird darin der Einfluss von molekularbiologischen und genetischen Eigenschaften des Tumors nicht berücksichtigt (Brennan et al. 2004, 297; Ferrone et al. 2005, 7534). Die Langzeitanalyse von Ferrone et al. besagt ebenfalls, dass die Prognose der Krankheit mehr von der Tumorbiologie als von der Tumorpathologie bestimmt wird. Deswegen erscheinen die klinischpathologischen Faktoren für eine Einschätzung des Gesamtüberlebens als zu unsicher (Ferrone et al. 2012, 48). So können darüber hinaus die molekularbiologischen Eigenschaften des Tumors bei einem nicht eindeutigen Krankheitsbild zur Therapieentscheidung herangezogen werden, wodurch das individuelle klinische Management und Outcome verbessert werden können (Iacobuzio-Donahue 2012, 1652). Allerdings fließen in das Modell auch präoperative Faktoren wie Rückenschmerz und Gewichtsverlust ein (Brennan et al. 2004, 296). Okusaka et al. kamen zu dem Ergebnis, dass ein Zusammenhang zwischen Schmerzintensität und dem postoperativen Gesamtüberleben vorhanden ist (Okusaka et al. 2001, 279). Auch andere Studien zeigen, dass präoperativ vorliegende Rückenschmerzen einen negativen Einfluss auf das postoperative Gesamtüberleben haben (Ridder/Klempnauer 1995, 1216; Ruiz-Tovar et al. 2011, 313). Ebenfalls identifizierten Barugola et al. in einer Studie präoperative Prädiktionsfaktoren, welche das Gesamtüberleben beeinflussen. So kamen sie zu dem Ergebnis, dass für Patienten, bei denen eine Beschwerdedauer von über 40 Tage, ein CA 19-9 Wert  $> 200$  U/ml sowie ein Differenzierungsgrad G3/G4 vorliegen, eine chirurgische Karzinomresektion keinen Überlebensvorteil bietet. Diese Parameter könnten also durchaus für eine präoperative Therapieentscheidung herangezogen werden (Barugola et al. 2009, 3321).

Insgesamt ist aber zu erkennen, dass zur Prädiktion hauptsächlich postoperative Merkmale, wie zum Beispiel Resektionsstatus und Lymphknotenmetastasierung, verwendet werden (Sohn et al. 2000, 567; Kuhlmann et al. 2004, 549; Winter et al. 2006, 1210; Han et al. 2006,

271). Somit ist es im klinischen Alltag immer noch schwierig, präoperativ Patienten zu identifizieren, welche von einer chirurgischen Resektion profitieren (Schnelldorfer et al. 2008, 461). Präoperative Faktoren, welche zu einer sinnvollen Therapieentscheidung herangezogen werden könnten, werden kaum aufgeführt. Grund hierfür ist einerseits eine unstandardisierte präoperative Erfassung der Daten, welche retrospektiv anhand der vorliegenden Anamnese sowie durch Patientenbefragung erfasst werden. Auch das seltene Auftreten präoperativer krankheitsspezifischer Symptome erschwert die Erfassung standardisierter Merkmale. Andererseits führt das Vorliegen eines präoperativen Ikterus zu einem verfälschenden Effekt auf relevante Parameter (Gaag et al. 2009, 818).

## 1.7 Zielsetzung

In dieser Arbeit werden verschiedene tumorspezifische und klinische Charakteristika analysiert, um zu klären, ob diese eine Auswirkung auf das postoperative Überleben der Patienten darstellen und somit als Prognosefaktor genutzt werden können. Dadurch soll geklärt werden, ob sie als Prädiktionsfaktoren zu einer Therapieentscheidung herangezogen werden können. Hierbei spielen vor allem präoperative Merkmale eine wichtige Rolle. Sie können zu einer sinnvollen Therapieentscheidung beitragen und Operationen, die postoperativ zu keiner Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen, können somit vermieden werden. Hierbei besteht allerdings das Problem, dass bei dieser Arbeit eine retrospektive Datenerfassung angewendet wurde. Viele Angaben basieren dadurch auf einer rückblickenden Auswertung der präoperativ durchgeführten Anamnese sowie einer Patientenbefragung, welche oft subjektive Angaben beinhaltet. Eine Standardisierung der präoperativen Datenerfassung war somit nicht möglich. Des Weiteren ist es durch die kaum auftretenden präoperativen Symptome erschwert, eine standardisierte Aufnahme von präoperativen Merkmalen durchzuführen. Vor diesem Hintergrund wurde eine Datenbank analysiert, die alle seit 2007 am Pankreas resezierten Patienten der chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Rechts der Isar der TU München beinhaltet. Es werden diejenigen identifiziert, die histologisch ein duktales Adenokarzinom aufweisen und in zwei verschiedene Kollektive eingeteilt. Die eine Gruppe umfasst diejenigen, welche postoperativ innerhalb von zwölf Monaten verstorben sind, das andere Kollektiv bilden die Patienten, welche nach Resektion mindestens 24 Monate überlebt haben. Ziel ist es, diese beiden Kollektive hinsichtlich verschiedener tumorspezifischer und klinischer Charakteristika zu vergleichen sowie zu analysieren und somit die verschiedenen Prädiktionsfaktoren zu identifizieren.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Im Juli 2007 wurde am Klinikum Rechts der Isar eine prospektive Datenbank eingerichtet, in der alle Patienten aufgenommen wurden, die in der chirurgischen Klinik und Poliklinik eine Resektion des Pankreas erhielten. Im Beobachtungszeitraum von Juli 2007 bis Dezember 2011 wurden insgesamt 236 Patienten identifiziert, bei denen auf Grund eines pathologisch gesicherten PDACs ein elektiver chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. Bei diesen Patienten wurde daraufhin das postoperative Gesamtüberleben bestimmt, welches als Zeitpunkt der Operation bis Eintritt des Todes bzw. Tag des letzten Follow-Ups definiert ist. Das Follow-Up wurde entweder telefonisch, anhand von Fragebögen oder im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung durchgeführt. Anschließend wurden zwei Kohorten gebildet: Das eine Kollektiv umfasst alle Patienten, die innerhalb von 12 Monaten postoperativ verstorben sind, das andere umfasst alle, die postoperativ ein Mindestüberleben von 24 Monaten aufweisen. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die auf Grund postoperativer Komplikationen verstorben sind. Auch ein M1-Status, eine arterielle Resektion oder eine Pankreatektomie auf Grund eines Tumorrezidivs führten zum Ausschluss. Des Weiteren wurden Patienten mit einem Zweittumor oder Paralleltumor nicht berücksichtigt, um unabsehbare Effekte auf die Risikoeinschätzung für das Gesamtüberleben zu vermeiden. Insgesamt verbleiben 97 Patienten, von denen 46 in die Gruppe der Kurzzeitüberleber und 51 der Gruppe der Langzeitüberleber zugeteilt werden (siehe Abbildung 2.1).

### 2.2 Untersuchte Merkmale

Zur Beschreibung der patientenbezogenen Merkmale werden das Alter und Geschlecht der Patienten, der präoperative Allgemeinzustand, das Auftreten eines präoperativen Ikterus, der präoperativ gemessene Bilirubinwert, der präoperative CA 19-9 Wert, die Beschwerdedauer sowie der präoperative Gewichtsverlust betrachtet. Als tumorbezogene Merkmale werden die Tumorgröße, der Befall der regionären Lymphknoten, der Differenzierungsgrad, die Tumorlokalisierung sowie die venöse Infiltration untersucht. Die präoperative Stenteinlage, eine neoadjuvante Therapie, die Operationsmethode, die Operationsdauer, der Resektionsstatus, die Durchführung einer venösen Resektion, die intra- bzw. postoperative Blutgabe,

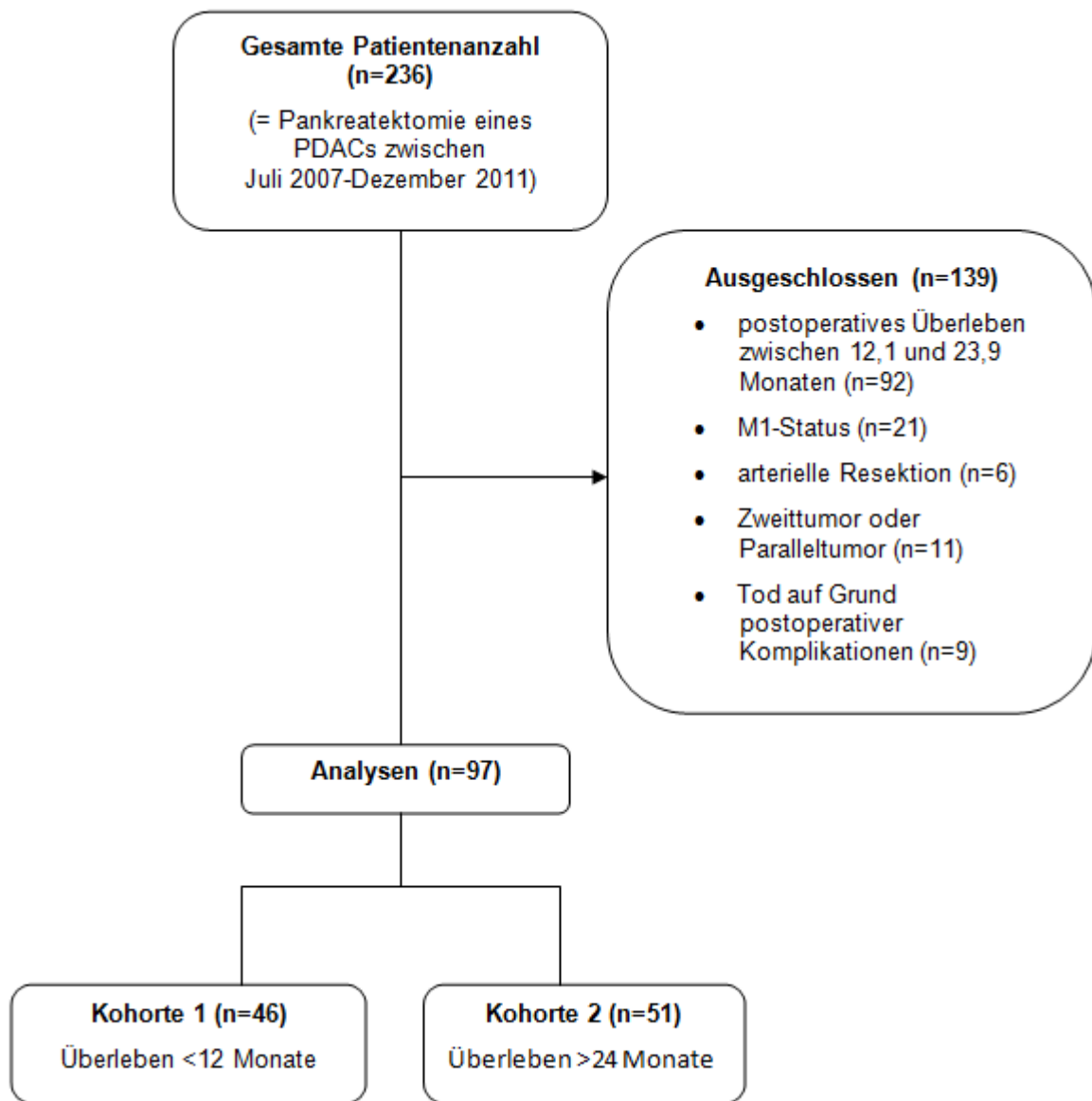


Abbildung 2.1: Patientenkollektiv

die postoperativen Komplikationen sowie die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie werden als therapiebezogene Merkmale betrachtet. Die Einteilung der postoperativen Komplikationen erfolgt anhand der Clavien-Dindo Klassifikation (Dindo et al. 2004, 206).

## 2.3 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit dem IBM SPSS Statistics Version 20 ausgewertet. Zur deskriptiven Statistik werden kategoriale Variablen anhand von Häufigkeitstabellen in den beiden Kohorten dargestellt, zur Überprüfung statistisch signifikanter Unterschiede wird der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. Für stetige Variablen wird entweder der Mittelwert mit Standardabweichung oder der Median mit Range angegeben, der Unterschied wird mit dem t-Test bzw. Mediantest geprüft.

Die Risikoeinschätzung der einzelnen Variablen im Hinblick auf das Gesamtüberleben erfolgt anhand der Odds Ratio mittels der binären logistischen Regression. Als Referenz gilt hierbei die Kohorte der Langzeitüberleber. Es erfolgt zunächst eine univariate Analyse der einzelnen signifikanten Variablen. Danach werden die signifikanten Variablen in einem multivariaten logistischen Modell gegeneinander adjustiert. Das Konfidenzintervall beträgt 95%.

Für alle Auswertungen wird das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt, sodass alle Ergebnisse mit  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen werden können.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Deskriptive Statistik

### 3.1.1 Patientenbezogene Merkmale

Die Verteilung der patientenbezogenen Merkmale sind in Tabelle 3.1 dargestellt. Die mediane Überlebenszeit in der Gruppe der Kurzzeitüberleber beträgt 8,0 Monate.

#### Alter und Geschlecht

In der Gruppe der 46 Kurzzeitüberleber (=Kohorte 1) befinden sich 60,9% (28/46) männliche Patienten und 39,1% (18/46) weibliche Patientinnen. Der Median des Alters der Patienten zum Operationszeitpunkt liegt bei 68,5 Jahre mit einer Spannweite von 42,4 Jahren, die jüngste Patientin war 45,9 Jahre alt, der älteste Patient 88,3 Jahre.

Die Gruppe der 51 Langzeitüberleber (=Kohorte 2) umfasst 49,0% (25/51) Männer und 51,0% (26/51) Frauen. Der Median des Alters in diesem Kollektiv befindet sich bei 64,2 Jahre mit einer Spannweite von 51,8 Jahren, das niedrigste Alter lag bei 34,1 Jahre, das höchste bei 85,9 Jahre.

Unterteilt man das Patientenkollektiv in zwei verschiedene Altersgruppen mit dem Trennwert bei 65,5 Jahren, bilden in der Kohorte 1 41,3% (19/46) den jüngeren Anteil, 58,7% (27/46) sind älter als 65,5 Jahre. In der Kohorte 2 sind 54,9% (28/51) der Patienten jünger als 65,5 Jahre, 45,1% (23/51) älter.

Zwischen den beiden Patientenkohorten besteht in der Verteilung des Geschlechts ( $p=0,242$ ), des Alters ( $p=0,116$ ) sowie der Altersgruppen ( $p=0,181$ ) kein signifikanter Unterschied.

#### Präoperativer Allgemeinzustand

Zur Einschätzung des präoperativen Allgemeinzustandes der einzelnen Patienten wurde die ASA-Klassifikation herangezogen. In Kohorte 1 werden präoperativ 6,5% (3/46) ASA I, 45,7% (21/46) ASA II, 45,7% (21/46) ASA III und 2,2% (1/46) ASA IV zugeordnet.

In Kohorte 2 haben 7,8% (4/51) einen ASA I-Status, 56,9% (29/51) einen ASA II-Status, 35,3% (18/51) einen ASA III-Status und 0,0% (0/51) einen ASA IV-Status.

Zum statistischen Vergleich wurden die einzelnen ASA-Gruppen zusammengefasst, ASA I



**Tabelle 3.1:** Beschreibung der patientenbezogenen Merkmalen in den einzelnen Kohorten

	Kohorte 1	Kohorte 2	p-Wert
<b>Geschlecht</b>	<b>n=46</b>	<b>n=51</b>	<b>0,242<sup>1</sup></b>
männlich	28 (60,9%)	25 (49,0%)	
weiblich	18 (39,1%)	26 (51,0%)	
<b>Alter (Jahre)</b>	<b>n=46</b>	<b>n=51</b>	<b>0,116<sup>2</sup></b>
Median	68,5	64,2	
Range	61,4-75,1	56,4-72,7	
<b>Altersgruppe</b>	<b>n=46</b>	<b>n=51</b>	<b>0,181<sup>1</sup></b>
≤ 65,5 Jahre	19 (41,3%)	28 (54,9%)	
> 65,5 Jahre	27 (58,7%)	23 (45,1%)	
<b>präoperativer Allgemeinzustand</b>	<b>n=46</b>	<b>n=51</b>	<b>0,211<sup>1</sup></b>
ASA I+II	24 (52,2%)	33 (64,7%)	
ASA III+IV	22 (47,8%)	18 (35,3%)	
<b>präoperativer Ikterus</b>	<b>n=46</b>	<b>n=51</b>	<b>0,278<sup>1</sup></b>
ja	24 (52,2%)	21 (41,2%)	
nein	22 (47,8%)	30 (58,8%)	
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	<b>n=45</b>	<b>n=50</b>	<b>0,134<sup>1</sup></b>
≤ 1,2	21 (46,7%)	31 (62,0%)	
> 1,2	24 (53,3%)	19 (38,0%)	
<b>präoperativer CA 19-9 Wert (U/ml)</b>	<b>n=29</b>	<b>n=23</b>	<b>0,598<sup>1</sup></b>
≤ 200	13 (44,8%)	12 (52,2%)	
> 200	16 (55,2%)	11 (47,8%)	
<b>Beschwerdedauer (Monate)</b>	<b>n=41</b>	<b>n=45</b>	<b>0,112<sup>3</sup></b>
Mittelwert	2,76	4,06	
Standardabweichung	2,191	4,744	
<b>präoperativer Gewichtsverlust (kg)</b>	<b>n=35</b>	<b>n=39</b>	<b>0,065<sup>3</sup></b>
Mittelwert	6,34	3,90	
Standardabweichung	6,440	4,734	
<b>präoperativer Gewichtsverlust &gt; 10% KG</b>	<b>n=35</b>	<b>n=39</b>	<b>0,108<sup>1</sup></b>
ja	12 (34,3%)	7 (17,9%)	
nein	23 (65,7%)	32 (82,1%)	

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson<sup>2</sup> Mediantest<sup>3</sup> t-Test

und ASA II bilden die eine Untergruppe, ASA III und ASA IV die andere. Der Unterschied in der Verteilung in diesen Untergruppen ist nicht signifikant ( $p=0,211$ ).

### **Präoperativer Ikterus**

Des Weiteren wurde das Auftreten eines präoperativen Ikterus analysiert. 52,2% (24/46) der Kurzzeitüberleber weisen einen präoperativen Ikterus auf, 47,8% (22/46) keinen.

In der Gruppe der Langzeitüberleber wird bei 41,2% (21/51) der Patienten ein präoperativer Ikterus beschrieben, 58,8% (30/51) weisen kein solches Symptom auf. Die unterschiedliche Verteilung in den Kohorten ist nicht signifikant ( $p=0,278$ ).

### **Präoperativer Bilirubinwert**

Von den Laborparametern wird im Gesamtkollektiv der präoperative Bilirubinwert betrachtet. Hierbei wurde 1,2 mg/dl als Trennwert bestimmt, dabei handelt es sich um den Normgrenzwert des hausinternen Labors.

In Kohorte 1 liegt der Bilirubinwert bei 45/46 Patienten vor, von diesen weisen 46,7% (21/45) einen Bilirubinwert  $\leq 1,2$  mg/dl auf, 53,3% (24/45) haben einen Wert  $> 1,2$  mg/dl.

In der Kohorte 2 ist bei 50/51 Patienten der Laborparameter angegeben, bei 62,0% (31/50) der Patienten liegt dieser unter der Trennmarke von 1,2 mg/dl, bei 38,0% (19/50) ist der Bilirubinwert  $> 1,2$  mg/dl.

Die Verteilung ist nicht signifikant ( $p=0,134$ ).

### **Präoperativer CA 19-9 Wert**

Ein weiterer Laborparameter, der in den beiden Kohorten analysiert wurde, ist der präoperative CA 19-9 Wert. Die Trennmarke wurde hier bei 200 U/ml angesetzt.

Bei den Kurzzeitüberlebenden ist dieser Wert bei 29/46 Patienten angegeben. 44,8% (13/29) dieser Patienten haben einen gemessenen CA 19-9 Wert  $\leq 200$  U/ml, bei 55,2% (16/29) liegt dieser Wert über der Trennmarke.

In der Gruppe der Langzeitüberleber wurde der präoperative CA 19-9 Wert bei 23/51 Patienten gemessen. Von diesen ist bei 52,2% (12/23) ein Wert  $\leq 200$  U/ml gemessen worden, bei 47,8% (11/23) liegt ein höherer Wert vor.

Diese Verteilung in den beiden Überlebensgruppen ist nicht signifikant ( $p=0,598$ ).

## Beschwerdedauer

Die Beschwerdedauer der Patienten wurde in Monaten angegeben. In der Gruppe der Kurzzeitüberleber liegt die Angabe bei 41/46 Patienten vor. Im Mittel beträgt die Beschwerdedauer bei diesen Patienten 2,76 Monate mit einer Standardabweichung von 2,191 Monaten. Minimal beträgt die Beschwerdedauer 0,5 Monate, das Maximum ist mit 9,5 Monaten angegeben.

In dem Kollektiv der Langzeitüberleber ist die Beschwerdedauer bei 45/51 Patienten angegeben. Bei diesen liegt der Mittelwert der Beschwerdedauer bei 4,06 Monate mit einer Standardabweichung von 4,744 Monaten. Das Minimum liegt hier bei einer Beschwerdedauer von 0 Monaten, das Maximum beträgt 23 Monate.

Der Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Überlebensgruppen ist nicht signifikant ( $p=0,112$ ).

## Präoperativer Gewichtsverlust

Der präoperative Gewichtsverlust wird in Kilogramm gemessen. In Kohorte 1 ist dieser bei 35/46 Patienten angegeben. Der Gewichtsverlust beträgt in dieser Gruppe im Mittel 6,34 kg mit einer Standardabweichung von 6,440 kg. Als Minimum werden 0 kg an präoperativem Gewichtsverlust angegeben, das Maximum liegt bei 23 kg. Bei 34,3% (12/35) dieser Patienten beträgt der Gewichtsverlust mehr als 10% Körpergewicht (KG), bei 65,7% (23/35) ist der Gewichtsverlust geringer.

Bei den Langzeitüberlebenden liegt bei 39/51 Patienten eine Angabe über den präoperativen Gewichtsverlust vor. Hier beträgt dieser im Mittel 3,90 kg, die Standardabweichung liegt bei 4,734 kg. Das Minimum an Gewichtsverlust beträgt hier auch 0 kg, maximal werden 20 kg an Gewichtsverlust präoperativ angegeben. In dieser Kohorte liegt der Gewichtsverlust bei 17,9% (7/39) über 10% KG, bei 82,1% (32/39) liegt ein geringerer Gewichtsverlust vor. Mit  $p=0,065$  sowie  $p=0,108$  sind diese Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven nicht signifikant.

### 3.1.2 Tumorbezogene Merkmale

Die Verteilung der tumorbezogenen Merkmale innerhalb der beiden Kohorten ist in Tabelle 3.2 dargestellt.

**Tabelle 3.2:** Beschreibung der tumorspezifischen Merkmale in den einzelnen Kohorten

	<b>Kohorte 1 n=46</b>	<b>Kohorte 2 n=51</b>	<b>p-Wert<sup>1</sup></b>
<b>T</b>			<b>&lt; 0,0001</b>
T1+T2	0 (0,0%)	10 (19,6%)	
T3	36 (78,3%)	40 (78,4%)	
T4	10 (21,7%)	1 (2,0%)	
<b>N</b>			<b>&lt; 0,0001</b>
0	8 (17,4%)	27 (52,9%)	
1	38 (82,6%)	24 (47,1%)	
<b>G</b>			<b>0,002</b>
1	0 (0,0%)	5 (9,8%)	
2	16 (34,8%)	29 (56,9%)	
3	30 (65,2%)	17 (33,3%)	
<b>Lokalisation</b>			<b>0,289</b>
Kopf	30 (65,2%)	37 (72,5%)	
Korpus	5 (10,9%)	5 (9,8%)	
Schwanz	3 (6,5%)	6 (11,8%)	
diffus	8 (17,4%)	3 (5,9%)	
<b>venöse Infiltration, histologisch gesichert</b>			<b>0,018</b>
ja	9 (19,6%)	3 (5,9%)	
nein	26 (56,5%)	42 (82,4%)	
unbekannt	11 (23,9%)	6 (11,8%)	

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson

## Tumorgröße

Zur Beschreibung der Tumorgröße wird der T-Status verwendet. Hierbei werden T1 und T2 in eine Gruppe zusammengefasst, T3 sowie T4 werden einzeln betrachtet.

In der Gruppe der Kurzzeitüberleber weisen 78,3% (36/46) einen T3-Status auf, 21,7% (10/46) der Patienten haben einen T4-Status. Ein T1- sowie ein T2-Status werden in diesem Kollektiv nicht beschrieben.

Bei den Langzeitüberlebenden liegt bei 19,6% (10/51) der Patienten ein T1- oder T2-Status vor, 78,4% (40/51) haben einen T3-Status und 2,0% (1/51) einen T4-Status.

Mit  $p < 0,0001$  ist diese Verteilung signifikant.

## Lymphknotenmetastasen

82,6% (38/46) der Patienten der Kurzzeitüberleber weisen einen tumorösen Befall der regionären Lymphknoten auf, bei 17,4% (8/46) liegen keine Lymphknotenmetastasen vor. In Kohorte 2 sind bei 47,1% (24/51) der Patienten die Lymphknoten befallen, mit 52,9% (27/51) liegt in der Mehrzahl der Fälle keine Infiltration vor.

Dieser Unterschied zwischen den beiden Kohorten ist signifikant ( $p < 0,0001$ ).

## Differenzierungsgrad

In Kohorte 1 haben 34,8% (16/46) ein mäßig differenziertes (G2) Pankreaskarzinom, bei 65,2% (30/46) liegt ein schlecht differenziertes (G3) Pankreaskarzinom vor.

In der Gruppe der Langzeitüberleber kommt ein gut differenziertes (G1) Karzinom bei 9,8% (5/51) der Patienten vor, G2 tritt in 56,9% (29/51) der Fälle auf und bei 33,3% (17/51) wurde ein schlecht differenziertes (G3) PDAC diagnostiziert.

Diese Verteilung ist signifikant ( $p=0,002$ ).

## Tumorlokalisierung

Die meisten der Karzinome der Patienten der Kohorte 1 sind mit 65,2% (30/46) im Pankreaskopf lokalisiert. 10,9% (5/46) befinden sich im Pankreaskorpus, 6,5% (3/46) sind im Pankreasschwanz lokalisiert und 17,4% (8/46) sind diffus in der Bauchspeicheldrüse verteilt. Auch in Kohorte 2 bildet der Pankreaskopf mit 72,5% (37/51) die häufigste Tumorlokalisierung, im Pankreaskorpus sind 9,8% (5/51) der Karzinome lokalisiert, im Pankreasschwanz befinden sich 11,8% (6/51). 5,9% (3/51) der Pankreaskarzinome der Langzeitüberleber sind diffus im ganzen Pankreas verteilt.

Der Unterschied bezüglich der Tumorlokalisation zwischen den beiden Patientengruppen ist nicht signifikant ( $p=0,289$ ).

### **Venöse Infiltration**

Eine histologisch gesicherte venöse Infiltration liegt bei 19,6% (9/46) der Kurzzeitüberleber vor. In 56,5% (26/46) der Patienten dieser Kohorte wird eine venöse Infiltration ausgeschlossen, bei 23,9% (11/46) ist der Status unbekannt, da keine Angaben diesbezüglich vorliegen. Auch in dem Kollektiv der Langzeitüberleber liegt mit 82,4% (42/51) bei der Mehrzahl keine venöse Infiltration vor. Eine sichere Infiltration wird bei 5,9% (3/51) der Patienten beschrieben, bei 11,8% (6/51) ist es unbekannt.

Bei einem p-Wert von 0,018 ist diese Verteilung signifikant.

### **3.1.3 Therapiebezogene Merkmale**

Die Verteilung der therapiebezogenen Merkmale in den beiden Patientenkollektiven ist in Tabelle 3.3 dargestellt.

#### **Präoperative Stenteinlage**

Eine präoperative Stenteinlage mittels ERCP erfolgte in der Gruppe der Kurzzeitüberleber bei 39,1% (18/46) der Patienten. Bei 60,9% (28/46) wurde präoperativ kein Stent gesetzt. Bei den Langzeitüberlebenden ist die Verteilung ähnlich. 43,1% (22/51) erhielten präoperativ einen Stent, bei 56,9% (29/51) dieser Patienten erfolgte keine Stenteinlage.

Die Verteilung ist nicht signifikant ( $p=0,689$ ).

#### **Neoadjuvante Therapie**

In manchen Fällen wurde präoperativ eine neoadjuvante Therapie durchgeführt, welche oft als palliativer Behandlungsansatz gedacht war. So erhielten in Kohorte 1 15,2% (7/46) der Patienten eine neoadjuvante Therapie, bei 84,8% (39/51) hat keine stattgefunden. Von diesen sieben Patienten erhielten zwei Patienten neoadjuvant eine RCTx, ein Patient erhielt RCTx plus 5-FU. Zwei weitere Patienten erhielten Gemcitabin plus Oxaliplatin (=GEMOX-Schema), ein Patient erhielt Gemcitabin in Kombination mit Erlotinib. Bei einer Patientin bestand primär der Verdacht auf ein Magenkarzinom, somit wurde sie neoadjuvant mit Oxaliplatin, Epirubicin sowie Xeloda behandelt.

In dem Kollektiv der Langzeitüberleber wurde bei 5,9% (3/51) eine neoadjuvante Therapie

**Tabelle 3.3:** Beschreibung der therapiebezogenen Merkmale in den einzelnen Kohorten

	<b>Kohorte 1 n=46</b>	<b>Kohorte 2 n=51</b>	<b>p-Wert</b>
<b>präoperative Stenteinlage</b>			<b>0,689<sup>1</sup></b>
ja	18 (39,1%)	22 (43,1%)	
nein	28 (60,9%)	29 (56,9%)	
<b>neoadjuvante Therapie</b>			<b>0,131<sup>1</sup></b>
ja	7 (15,2%)	3 (5,9%)	
nein	39 (84,8%)	48 (94,1%)	
<b>Operationsmethode</b>			<b>0,448<sup>1</sup></b>
Whipple (pp + klassisch)	26 (56,5%)	34 (66,7%)	
Linksresektion	7 (15,2%)	8 (15,7%)	
Totalresektion	13 (28,3%)	9 (17,6%)	
<b>Operationsdauer (Minuten)</b>			<b>0,028<sup>2</sup></b>
Mittelwert	365,02	321,10	
Standardabweichung	108,118	85,225	
<b>R</b>			<b>&lt; 0,0001<sup>1</sup></b>
0	13 (28,3%)	33 (64,7%)	
1	27 (58,7%)	11 (21,6%)	
x	6 (13,0%)	7 (13,7%)	
<b>venöse Resektion</b>			<b>0,007<sup>1</sup></b>
ja	23 (50,0%)	12 (23,5%)	
nein	23 (50,0%)	39 (76,5%)	
<b>intra-/postoperative Blutgabe</b>			<b>0,589<sup>1</sup></b>
ja	13 (28,3%)	17 (33,3%)	
nein	33 (71,7%)	34 (66,7%)	
<b>postoperative Komplikationen<sup>3</sup></b>			<b>0,139<sup>1</sup></b>
keine	12 (26,1%)	21 (41,2%)	
leichtgradig (Grad I + II)	30 (65,2%)	23 (45,1%)	
schwergradig (Grad III + IV)	4 (8,7%)	7 (13,7%)	
<b>adjuvante Chemotherapie</b>			<b>0,001<sup>1</sup></b>
ja	29 (63,0%)	47 (92,2%)	
nein	17 (37,0%)	4 (7,8%)	

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson<sup>2</sup> t-Test<sup>3</sup> gemäß Clavien-Dindo Klassifikation (Dindo et al. 2004, 206)

durchgeführt, mit 94,1% (48/51) ist die Mehrzahl der Patienten nicht neoadjuvant behandelt worden. Die angewandten Therapieverfahren waren eine Monotherapie mit Gemcitabin (1) sowie RCTx plus 5-FU (1). Bei dem anderen Patienten kam eine RCTx plus 5-FU zum Einsatz, zusätzlich erhielt er auch noch Gemcitabin und Cisplatin sowie Gemcitabin und Erlotinib.

Dieser Unterschied zwischen den beiden Kohorten ist nicht signifikant ( $p=0,131$ ).

### **Operationsmethode**

In Kohorte 1 wurde bei 56,5% (26/46) der Patienten eine Operation nach Whipple (pp + klassisch) durchgeführt. Eine Linksresektion des Pankreas erhielten in dieser Gruppe 15,2% (7/46), eine totale Pankreatektomie kam in 28,3% (13/46) der Fälle vor.

Auch in der Gruppe der Langzeitüberleber erhielt mit 66,7% (34/46) die Mehrzahl der Patienten eine Operation nach Whipple (pp und klassisch). Eine Linksresektion wurde bei diesen Patienten bei 15,7% (8/46) durchgeführt, eine Totalresektion erfolgte bei 17,6% (9/51).

Die unterschiedliche Verteilung der einzelnen Operationsmethoden in den beiden Kohorten ist nicht signifikant ( $p=0,448$ ).

### **Operationsdauer**

Die durchschnittliche Operationsdauer bei Patienten der Kohorte 1 beträgt im Mittel 365,02 Minuten mit einer Standardabweichung von 108,118. Von Schnitt bis Naht dauerte die Operation in dieser Gruppe im Minimum 155 Minuten, die längste OP beträgt 640 Minuten. Bei den Langzeitüberlebenden liegt der Mittelwert der Operationsdauer bei 321,10 Minuten, die Standardabweichung beträgt 85,225 Minuten. Die kürzeste OP dauerte in diesem Kollektiv 121 Minuten, das Maximum liegt bei 488 Minuten.

Der Unterschied zwischen diesen Mittelwerten in den beiden Kollektiven ist signifikant ( $p=0,028$ ).

### **Resektionsstatus**

Das therapeutische Ziel einer R0-Resektion wurde im Kollektiv der Kurzzeitüberleber bei 28,3% (13/46) erreicht, mit 58,7% (27/46) weist die Mehrzahl allerdings einen R1-Status auf, bei 13,0% (6/46) ist die Resektionsgrenze nicht beurteilbar.

Bei den Langzeitüberlebenden dagegen wurde in 64,7% (33/51) der Fälle eine R0-Resektion erreicht, bei 21,6% (11/51) wurde ein R1-Status nachgewiesen und in 13,7% (7/51) sind die



Resektionsränder nicht beurteilbar.

Mit  $p < 0,0001$  ist dieser Unterschied zwischen den beiden Patientenkohorten signifikant.

### **Venöse Resektion**

Bei Verdacht auf eine venöse Infiltration des Tumors wurde eine venöse Resektion durchgeführt. Bei den Kurzzeitüberlebenden kam dies genau bei der Hälfte der Patienten vor (23/46), die andere Hälfte erhielt keine venöse Resektion.

In dem Kollektiv der Langzeitüberlebenden hat in 23,5% (12/51) der Fälle eine venöse Resektion stattgefunden, 76,5% (39/51) wurden nicht venös reseziert.

Mit  $p=0,007$  ist dieser Unterschied zwischen den beiden Patientenkohorten signifikant.

### **Intra- und postoperative Blutgabe**

Eine intra- bzw. postoperative Blutgabe erhielten 28,3% (13/46) der Patienten der Kohorte 1. In 71,7% (33/46) war dies nicht nötig.

Die Verteilung ist in Kohorte 2 ähnlich. Bei 33,3% (17/51) fand eine intra- bzw. postoperative Blutgabe statt, mit 66,7% (34/51) wurde der Mehrzahl dieser Patienten kein Blut verabreicht.

Dieser Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ist nicht signifikant ( $p=0,589$ ).

### **Postoperative Komplikationen**

Die postoperativen Komplikationen werden anhand der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt (Dindo et al. 2004, 2006). In der Gruppe der Kurzzeitüberlebenden hatten 26,1% (12/46) keine postoperative Komplikationen. Bei 65,2% (30/46) waren die Komplikationen leichtgradig (Grad I + II), schwergradige (Grad III + IV) postoperative Komplikationen kamen in diesem Kollektiv bei 8,7% (4/46) der Resektionen vor.

Bei den Langzeitüberlebenden traten bei 42,2% (21/51) der Patienten keine postoperativen Komplikationen auf, zu leichtgradigen Komplikationen kam es bei 45,1% (23/51). Schwergradige postoperative Komplikationen kamen in dieser Kohorte bei 13,7% (7/51) der Patienten vor.

Diese Verteilung in den beiden Kollektiven ist nicht signifikant ( $p=0,139$ ).

## Adjuvante Chemotherapie

In Kohorte 1 erhielten 63,0% (29/46) der Patienten eine adjuvante Chemotherapie, bei 37,0% (17/46) wurde keine durchgeführt.

Bei den Langzeitüberlebenden erhielten mit 92,2% (47/51) die meisten Patienten eine adjuvante CTx, 7,8% (4/51) wurden nicht adjuvant behandelt.

Dieser Unterschied in der Verteilung zwischen den beiden Kollektiven ist mit einem p-Wert von 0,001 signifikant.

### 3.1.4 Verteilung bestimmter Merkmale innerhalb der Kohorten

**Tabelle 3.4:** Verteilung des Resektionsstatus in Abhängigkeit von N in Kohorte 1 (n=46)

	N		p-Wert <sup>1</sup>
	0 (n=8)	1 (n=38)	
<b>R</b>			<b>0,307</b>
0	4 (50,0%)	9 (23,7%)	
1	3 (37,5%)	24 (63,2%)	
unbekannt	1 (12,5%)	5 (13,2%)	

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson

**Tabelle 3.5:** Verteilung des Resektionsstatus in Abhängigkeit von N in Kohorte 2 (n=51)

	N		p-Wert <sup>1</sup>
	0 (n=27)	1 (n=24)	
<b>R</b>			<b>0,032</b>
0	21 (77,8%)	12 (50,0%)	
1	2 (7,4%)	9 (37,5%)	
unbekannt	4 (14,8%)	3 (12,5%)	

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Innerhalb der Kohorten wird die Verteilung des Resektionsstatus der Patienten in Abhängigkeit ihres Lymphknotenbefalls betrachtet, da es sich hierbei um die beiden bisher beschriebenen stärksten Prädiktionsfaktoren handelt (Garcea et al. 2008, 122; Hartwig et al. 2011, 315; Ferrone et al. 2012, 46).

In dem Kollektiv der Kurzzeitüberlebenden haben insgesamt acht Patienten keinen tumorösen Befall der Lymphknoten. Von diesen acht Patienten wurde bei 50,0% (4/8) eine R0-Resektion erzielt, bei 37,5% (3/8) wurde postoperativ ein R1-Status festgestellt und bei 12,5% (1/8)

sind die Resektionsränder nicht eindeutig feststellbar. Bei 38 Patienten dieser Gruppe liegen Lymphknotenmetastasen vor, 23,7% (9/38) dieser Patienten wurden R0 reseziert, 63,2% (24/38) haben einen R1-Status und bei 13,2% (5/38) ist der Resektionsstatus unbekannt. Diese Verteilung in Kohorte 1 ist in Tabelle 3.4 dargestellt, sie ist nicht signifikant ( $p=0,307$ ). Diese Verteilung zeigt allerdings, dass vier Patienten trotz eines R0- und N0-Status innerhalb eines Jahres postoperativ verstorben sind. Drei dieser Patienten sind älter als 70 Jahre (70,2, 73,5 und 73,5 Jahre). Schwerwiegende Nebenerkrankungen liegen nicht vor, bei einem Patient bestand bereits präoperativ ein Diabetes mellitus Typ II. Ein Patient erhielt eine neoadjuvante Therapie, die ursprünglich als palliative Behandlung geplant war. Präoperativ erhielten zwei von diesen Patienten eine Stenteinlage bei Ikterus, zudem erfolgte bei zwei Patienten eine intra- bzw. postoperative Blutgabe. Schwerwiegende Komplikationen traten postoperativ nicht auf. All diese Patienten haben einen Tumor der Größe T3. Bei der Hälfte ist der Tumor schlecht differenziert (G3), bei den anderen beiden liegt ein G2-Status vor. Eine venöse Resektion erfolgte bei drei Patienten, eine Infiltration liegt gesichert bei zwei von diesen vor.

Bei den Langzeitüberlebenden liegt bei 27 Patienten keine Infiltration der Lymphknoten durch den Tumor vor. Von diesen Patienten erhielten 77,8% (21/27) eine R0-Resektion, bei 7,4% (2/27) waren noch mikroskopisch Tumorreste erkennbar und bei 14,8% (4/27) ist der Resektionsstatus nicht eindeutig. Einen N1-Status haben in dieser Kohorte 24 Patienten, genau die Hälfte (12/24) wurde R0 reseziert, 37,5% (9/24) haben einen R1-Status und bei 12,5% (3/24) liegt ein unbekannter Resektionsstatus vor. Diese Verteilung innerhalb der Kohorte 2 ist in Tabelle 3.5 dargestellt, mit  $p=0,032$  ist sie signifikant.

In dieser Kohorte sind die neun Patienten auffällig, die trotz eines R1- und N1- Status zur Gruppe der Langzeitüberlebenden gehören. Zwei dieser Patienten sind jünger als 60 Jahre (54,6 und 35,6 Jahre). Bei allen ist eine adjuvante Behandlung mit Chemotherapie erfolgt, einer dieser Patienten hat auch zusätzlich eine neoadjuvante Therapie erhalten. Es bestanden präoperativ keine schweren Nebenerkrankungen, bei fünf dieser Patienten erfolgte eine Stenteinlage auf Grund eines Ikterus. Ein Patient hat einen Tumor der Größe T1, bei zwei weiteren liegt ein gut differenzierter (G1) Tumor vor. Darüber hinaus tritt bei keinem der Patienten eine venöse Infiltration des Tumors auf. Bei einem der Patienten ist postoperativ ein Diabetes mellitus erstdiagnostiziert worden.

### **3.1.5 Präoperative Laborparameter in den beiden Kohorten bei Patienten ohne präoperative Stenteinlage**

Da ein vorliegender Ikterus Auswirkungen auf die Laborparameter hat (Gaag et al. 2009, 818), werden die Laborparameter bei Patienten ohne eine präoperative Stenteinlage betrachtet. In Kohorte 1 erfolgte insgesamt bei 28/46 Patienten keine Stenteinlage, in Kohorte 2 sind

es 29/51. Analysiert werden die präoperativen Werte Bilirubin, GPT, GOT,  $\gamma$ -GT sowie alkalische Phosphatase. Für die einzelnen Laborparameter werden spezifische Trennpunkte gesetzt, welche sich nach den hausinternen Labornormwerten richten. Die Verteilung der Patienten innerhalb der Kohorten anhand dieser Trennmarken ist in Tabelle 3.6 dargestellt.

**Tabelle 3.6:** Laborparameter bei Patienten ohne präoperative Stenteinlage

	<b>Kohorte 1</b>	<b>Kohorte 2</b>	<b>p-Wert<sup>1</sup></b>
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	<b>n=27</b>	<b>n=29</b>	<b>0,023</b>
≤ 1,2	16 (59,3%)	25 (86,2%)	
> 1,2	11 (40,7%)	4 (13,8%)	
<b>GPT (U/l)</b>	<b>n=27</b>	<b>n=28</b>	<b>0,480</b>
≤ 35,0	10 (37,0%)	13 (46,4%)	
> 35,0	17 (63,0%)	15 (53,6%)	
<b>GOT (U/l)</b>	<b>n=17</b>	<b>n=21</b>	<b>0,203</b>
≤ 35,0	7 (41,2%)	13 (61,9%)	
> 35,0	10 (58,8%)	8 (38,1%)	
<b><math>\gamma</math>-GT (U/l)</b>	<b>n=27</b>	<b>n=25</b>	<b>0,513</b>
≤ 40,0	11 (40,7%)	8 (32,0%)	
> 40,0	16 (59,3%)	17 (68,0%)	
<b>alkalische Phosphatase (U/l)</b>	<b>n=21</b>	<b>n=25</b>	<b>0,883</b>
≤ 120,0	13 (61,9%)	16 (64,0%)	
> 120,0	8 (38,1%)	9 (36,0%)	

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson

## Bilirubin

Im Kollektiv der Kurzzeitüberleber liegt bei 27/28 Patienten ein präoperativer Bilirubinwert vor. Von diesen liegen 59,3% (16/27) unter der Trennmarke von 1,2 mg/dl, 40,7% (11/27) weisen einen höheren Wert auf.

Bei den Langzeitüberlebenden ist bei allen Patienten ein gemessener Bilirubinwert vorhanden. Mit 86,2% (25/29) hat die Mehrzahl einen niedrigeren Wert als 1,2 mg/dl, bei 13,8% (4/29) liegt dieser höher.

Diese Verteilung innerhalb der beiden Kohorten ist signifikant (p=0,023).

## GPT

Für die Transaminase GPT wurde die Trennmarke bei 35,0 U/l gesetzt.

In der Gruppe der Kurzzeitüberleber liegt bei 27/28 Patienten ein gemessener GPT-Wert vor. Bei 37,0% (10/27) liegt der Wert unterhalb der Trennmarke, in 63,0% (17/27) der Fälle ist der Wert höher.

Im Kollektiv der Langzeitüberleber ist bei 28/29 Patienten dieser Laborparameter angegeben. 46,4% (13/28) haben einen Wert kleiner als 35,0 U/l, bei 53,6% (15/28) liegt der gemessene Wert oberhalb dieser Grenze.

Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten ist nicht signifikant ( $p=0,480$ ).

## GOT

Auch bei dem Laborparameter GOT liegt der Trennpunkt bei 35,0 U/l.

Bei 17/28 Kurzzeitüberlebenden ist dieser Wert präoperativ gemessen worden. Bei diesen ist bei 41,2% (7/17) der gemessene Wert unterhalb der Trennmarke, bei 58,8% (10/17) liegt er höher.

In der Gruppe der Langzeitüberleber liegt bei 21/29 Patienten ein gemessener Laborparameter vor. Dieser liegt bei 61,9% (13/21) unter 35,0 U/l, bei 38,1% (8/21) der Patienten liegt der Wert oberhalb dieser Marke.

Mit  $p=0,203$  ist diese unterschiedliche Verteilung in den beiden Kollektiven nicht signifikant.

## $\gamma$ -GT

Bei dem Laborparameter  $\gamma$ -GT liegt die Trennmarke bei 40 U/l.

In der Gruppe der Kurzzeitüberleber wurde bei fast allen Patienten dieser Wert gemessen (27/28). Bei 40,7% (11/27) der Patienten ist der Wert im Normbereich, bei 59,3% (16/27) liegt eine Erhöhung vor.

Bei den Langzeitüberlebenden ist bei 25/29 Patienten ein Messwert angegeben. Dieser liegt bei 32,0% (8/25) der Patienten unter 40 U/l, bei 68,0% (17/25) liegt der Wert oberhalb dieser Marke.

Dieser Unterschied zwischen den beiden Überlebensgruppen ist nicht signifikant ( $p=0,513$ ).

## Alkalische Phosphatase

Der Trennwert für den Laborwert der alkalischen Phosphatase liegt bei 120 U/l.

Im Kollektiv der Kurzzeitüberleber liegt bei 21/28 Patienten eine Messung dieses Wertes

vor. Bei 61,9% (13/21) der Kurzzeitüberleber liegt der Wert unterhalb der Trennmarke, bei 38,1% (8/21) oberhalb.

In der Gruppe der Langzeitüberleber wurde der Wert bei 25/29 Patienten präoperativ gemessen. Von diesen ist in 64,0% (16/25) der Fälle der gemessene Wert im Bereich  $\leq 120$  U/l, bei 36,0% (9/25) der Patienten ist der Wert höher.

Die unterschiedliche Verteilung in den beiden Kohorten ist nicht signifikant ( $p=0,883$ ).

## 3.2 Logistische Regressionsmodelle

Die Risikoabschätzung der einzelnen Variablen im Bezug auf das Gesamtüberleben erfolgt anhand ihrer Odds Ratio mittels einer binären logistischen Regression. Zunächst erfolgt eine univariate Analyse der Variablen, deren unterschiedliche Verteilung zwischen den Kohorten signifikant ist (siehe Tabelle 3.1, Tabelle 3.2 sowie Tabelle 3.3). Danach wird aus den signifikanten Variablen in einer multivariaten Analyse ein logistisches Regressionsmodell zur Risikoabschätzung gebildet.

### 3.2.1 Univariate Analyse

Von den tumorspezifischen Merkmalen werden die Tumorgröße, der N-Status sowie der Differenzierungsgrad zur univariaten Analyse verwendet. Von den behandlungsbezogenen Merkmalen erfolgt die Risikoeinschätzung anhand des Resektionsstatus, der venösen Resektion und der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie. Zudem wird bei den Patienten ohne präoperative Stenteinlage die univariate Risikoanalyse anhand des Bilirubinwertes durchgeführt, da auch diese Verteilung innerhalb der Kohorten signifikant ist (siehe Tabelle 3.6).

Die Odds Ratio und deren Signifikanz der verschiedenen Variablen, mit denen das individuelle Risiko abgeschätzt wird, postoperativ in die Kohorte der Kurzzeitüberleber eingeordnet zu werden, ist in den Tabellen 3.7 und 3.8 dargestellt.

#### Tumorbezogene Merkmale

Zur Risikoberechnung werden bei dem Merkmal Tumorgröße die Patienten mit dem T-Status T1 und T2 bzw. T3 und T4 zusammengefasst. Bei Patienten mit einem höheren T-Status ist das Risiko um 2,107 erhöht, postoperativ in die Kohorte der Kurzzeitüberleber zu gelangen. Bei einem  $p=0,001$  ist dieses Ergebnis signifikant.

Das Risiko, postoperativ der Gruppe der Kurzzeitüberleber anzugehören, ist bei positivem Lymphknotenbefall 5,344-mal höher, als wenn keine Lymphknotenmetastasierung vorliegt.

**Tabelle 3.7:** Univariate Risikoanalyse des Gesamtkollektivs

	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>T (n=97)</b>			
T1+T2	Referenz		
T3+T4	2,107	1,344-3,304	0,001
<b>N (n=97)</b>			
0	Referenz		
1	5,344	2,087-13,680	< 0,0001
<b>G (n=97)</b>			
G1+G2	Referenz		
G3	3,273	1,666-6,429	0,001
<b>venöse Infiltration, histologisch gesichert (n=80)</b>			
0	Referenz		
1	4,846	1,201-19,558	0,027
<b>R (n=84)</b>			
0	Referenz		
1	6,231	2,409-16,119	< 0,0001
<b>venöse Resektion (n=97)</b>			
nein	Referenz		
ja	3,250	1,365-7,739	0,008
<b>adjuvante CTx (n=97)</b>			
ja	Referenz		
nein	6,888	2,109-22,493	0,001

Diese Risikoeinschätzung ist mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  signifikant.

Auch bei dem Differenzierungsgrad werden Patientengruppen zusammengefasst. So werden zur Risikoanalyse Patienten mit einem G1- und G2-Status den Patienten mit einem schlecht differenzierten Karzinom (G3) gegenübergestellt. Das Risiko dieser Patienten ist im Vergleich mit der G1+G2-Gruppe um 3,273 erhöht, postoperativ innerhalb von 12 Monaten zu versterben. Mit  $p=0,001$  ist auch diese Einschätzung signifikant.

Des Weiteren wurde von den tumorbezogenen Merkmalen eine Risikoeinschätzung anhand des Vorliegens einer venösen Infiltration des Tumors vorgenommen. So ist bei Vorliegen einer venösen Infiltration das Risiko 4,846 höher, postoperativ der Kohorte 1 zugeordnet zu werden. Auch dieses Ergebnis ist signifikant ( $p=0,027$ ). In die multivariante Analyse wird diese Variable allerdings nicht mit einbezogen, da hierfür das Merkmal „venöse Resektion“, die bei Verdacht auf Vorliegen einer venösen Infiltration durchgeführt wird, verwendet wird.

### **Therapiebezogene Merkmale**

Bei den therapiebezogenen Merkmalen wird der Resektionsstatus zur Analyse verwendet. Hierbei ist das Risiko für eine R1-Resektion im Vergleich zu einer R0-Resektion um 6,231 erhöht, nicht dem Kollektiv der Langzeitüberlebenden zugeordnet zu werden. Mit  $p < 0,0001$  ist diese Risikoeinschätzung signifikant.

Darüber hinaus birgt eine venöse Resektion ein erhöhtes Risiko, in die Gruppe der Kurzzeitüberleber zu gelangen. So beträgt bei Durchführung einer venösen Resektion die Odds Ratio 3,250, der p-Wert liegt bei 0,008. Somit ist auch dieses Ergebnis signifikant.

Wird postoperativ keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt, ist das Risiko 6,888-mal höher, als Kurzzeitüberleber eingestuft zu werden, als wenn eine Behandlung mit einer adjuvanten CTx erfolgt. Bei einem p-Wert von 0,001 ist diese Einschätzung signifikant. Die Variable „Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie“ wird allerdings nicht in die multivariate Analyse mit einbezogen, da bei diesem Merkmal ein gewisser Bias vorliegt. So kam es bei manchen Patienten postoperativ nicht mehr zu einer adjuvanten Behandlung bzw. wurde sie vorzeitig abgebrochen, da es ihnen gesundheitlich schon zu schlecht ging. Deswegen ist die Variable „adjuvante Chemotherapie“ eher als ein Symptom der Krankheit und nicht als Ursache für ein längeres Gesamtüberleben anzusehen.

### **Patienten ohne präoperative Stenteinlage**

Bei den Patienten ohne eine präoperative Stenteinlage wird zur univariaten Risikoanalyse der Bilirubinwert herangezogen. So ist bei diesen Patienten bei einem präoperativ gemessenen Bilirubinwert von über 1,2 mg/dl das Risiko um den Faktor 4,297 erhöht, postoperativ



der Gruppe der Kurzzeitüberleber zugeordnet zu werden. Diese Risikoeinschätzung ist signifikant ( $p=0,029$ ). Da es sich hierbei nur um eine bestimmte Patientengruppe handelt, die diese Variable betrifft, wird dieses Merkmal auch nicht in die multivariate Analyse mit einbezogen, da sonst die Anzahl der ausgeschlossenen Patienten zu hoch ist.

### 3.2.2 Multivariate Analyse

Im Gegensatz zur univariaten Analyse werden bei der multivariaten Analyse alle Faktoren gemeinsam betrachtet. Hierbei werden zur Risikoeinschätzung die einzelnen Merkmale untereinander adjustiert. Dazu werden, mit Ausnahme der adjuvanten Chemotherapie und venösen Infiltration, alle Variablen verwendet, deren Risikoberechnung in der adjuvanten Analyse signifikant ist (siehe Tabelle 3.7). Insgesamt wurden dabei 84 Patienten mit einbezogen, bei den übrigen Patienten lag ein R2-Status vor, sie wurden deswegen in diesem Modell nicht berücksichtigt. Im nächsten Schritt wurden die Variablen im Backward-Ausschluss modelliert, um die signifikanten Merkmale herauszufiltern. Das Ergebnis ist in Tabelle 3.9 dargestellt.

Zunächst werden alle univariat signifikanten Merkmale (Tumorgroße, Lymphknotenmetastasen, Differenzierungsgrad, Resektionsstatus, venöse Resektion) zusammen betrachtet. Eine signifikante Risikoauswirkung in diesem Modell besteht nur bei dem Faktor Resektionsstatus ( $p=0,001$ ). Mit einer Odds Ratio von 15,761 bei einer R1-Resektion ist diese Variable in diesem Modell der stärkste Risikofaktor, der Gruppe der Kurzzeitüberleber zugeordnet zu werden. Die Risikoeinschätzung aller anderen Variablen ist in diesem Vollmodell nicht signifikant.

Im nächsten Schritt wird ein Backwards-Ausschluss durchgeführt. Auch hier bleibt der Resektionsstatus als einzige signifikante Variable übrig ( $p < 0,001$ ). Das Risiko für ein kurzes Gesamtüberleben ist demnach bei einer R1-Resektion um den Faktor 18,0 erhöht. Für eine signifikante Prognoseeinschätzung im Bezug auf das postoperative Gesamtüberleben der Patienten ist in diesem Modell somit nur der Resektionsstatus als signifikanter Faktor ermittelt worden.

**Tabelle 3.8:** Univariante Risikoanalyse bei Patienten ohne präoperative Stenteinlage

	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Bilirubin (n=56)</b>			
≤ 1,2 mg/dl	Referenz		
> 1,2 mg/dl	4,297	1,165-15,874	0,029

**Tabelle 3.9:** Multivariate Risikoanalyse

n=84	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Vollmodell</b>			
R1	15,761	3,076-80,754	0,001
T3+T4	0,458	0,132-1,585	0,218
G3	2,131	0,636-7,142	0,220
N1	1,461	0,453-4,709	0,526
venöse Resektion	1,430	0,432-4,736	0,558
<b>Backward-Ausschluss</b>			
R1	18,000	4,334-74,758	< 0,0001

## 4 Diskussion

Manche Daten liegen nur unzureichend vor und wurden deswegen in dieser Arbeit nicht mit einbezogen, wie zum Beispiel Alkoholkonsum oder Nikotinabusus. Bei anderen Werten sind die Angaben häufig nicht vollständig, sodass sie hier zwar analysiert wurden, deren Aussagekraft indessen wegen der geringen Fallzahl nicht hoch einzuschätzen ist. Dabei handelt es sich vorwiegend um klinische Faktoren wie Gewichtsverlust sowie Beschwerdedauer. Bei diesen Parametern kommt hinzu, dass es sich hierbei um subjektive Angaben der Patienten handelt, die meist retrospektiv erfasst wurden.

Objektiv messbare Werte dagegen sind Laborparameter. Allerdings liegen auch diese oft nicht in allen Fällen vor, folglich wurden in dieser Arbeit nur einige von ihnen zur Analyse herangezogen. Da es aber durch einen vorliegenden Ikterus zu einem verfälschenden Effekt auf die Laborwerte kommen kann (Gaag et al. 2009, 818), wurden in dieser Arbeit bestimmte Laborwerte bei Patienten ohne eine präoperative Stenteinlage analysiert.

Ebenso wurde die Verteilung der Merkmale „Resektionsstatus“ und „Lymphknotenmetastasen“ in den beiden Kohorten gesondert betrachtet, da es sich hierbei um die bisher beschriebenen stärksten Prognosefaktoren handelt (Garcea et al. 2008, 122; Hartwig et al. 2011, 315; Ferrone et al. 2012, 46).

### 4.1 Patientenbezogene Merkmale

Die unterschiedliche Geschlechterverteilung in den beiden Kohorten ist statistisch nicht signifikant. Zwar ist der Anteil der Männer in der Kohorte der Kurzzeitüberleber größer als der in dem Kollektiv der Langzeitüberleber (60,9% vs. 49,0%), allerdings scheint es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Überlebensprognose zu geben. Auch Garcea et al. stellten in ihrer Metaanalyse fest, dass in zwanzig Studien, in welchen der Einfluss des Geschlechts auf das postoperative Überleben untersucht wurde, keine signifikante Auswirkung diesbezüglich festgestellt wurde (Garcea et al. 2008, 104). In neueren Studien, welche prognostische Unterschiede für Langzeit- und Kurzzeitüberleber untersuchten, konnte ebenso keine signifikante Einwirkung des Merkmals „Geschlecht“ auf das Gesamtüberleben festgestellt werden (Barugola et al. 2009, 3318; Ferrone et al. 2012, 45).

Mit einem Altersmedian von 68,5 Jahre zum Operationszeitpunkt in Kohorte 1 sowie 64,2 Jahre in Kohorte 2 ist dieser Median kleiner als er in der epidemiologischen Literatur angegeben ist (Deutschland e.V./Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiologie Krebsregister 2012, 48). Allerdings lag der Altersmedian in anderen Studien ebenfalls unter

dem epidemiologisch angegebenen Wert. Eine Signifikanz hinsichtlich der Prognose wurde für diese Variable jedoch nie berechnet (Schnelldorfer et al. 2008, 457; Barugola et al. 2009, 3318; Hartwig et al. 2011, 312; Konstantinidis et al. 2013, 733). Auch in dieser Arbeit ist der Unterschied statistisch nicht signifikant, bei der Betrachtung beider Kohorten sind aber strukturelle Unterschiede erkennbar. So sind bei den Langzeitüberlebenden über die Hälfte (54,9%) jünger als 65,5 Jahre, während in der Gruppe der Kurzzeitüberlebenden nur 41,3% der Patienten unter diesem Trennwert liegen. Zudem sind bei den Langzeitüberlebenden zwei Patienten (3,9%) zum Operationszeitpunkt jünger als 40 Jahre (34,1 bzw. 35,6 Jahre), ein Alter von über 80 Jahren (80,2, 81,6 sowie 85,9 Jahre) liegt in dieser Gruppe nur bei drei Patienten (5,9%) vor. Dagegen liegt bei den Kurzzeitüberlebenden das Alter von allen Patienten über 40 Jahre, 10,9% (5/46) der Patienten sind älter als 80 Jahre (82,4, 83,4, 85,8, 86,8 sowie 88,3 Jahre). Da dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist, lässt sich die Altersverteilung der beiden Gruppen nicht als unabhängiger Prognosefaktor benutzen. Darüber hinaus weist der präoperative Allgemeinzustand keine statistische Signifikanz bezüglich seiner Verteilung in den beiden Patientengruppen auf. Fast alle Patienten der beiden Überlebensgruppen werden den Stadien ASA I-III zugeordnet, einzig ein Patient der Kurzzeitüberlebenden erhält den ASA IV-Status. Dieser Patient liegt mit seinem Alter von 64,3 Jahren unter dem Gruppenmedian, er hat als Nebendiagnose einen Zustand nach drei Schlaganfällen. Seine Überlebenszeit beträgt postoperativ 2,5 Monate. Dieser Patient ist allerdings als Ausreißer zu betrachten, der präoperative Allgemeinzustand stellt sonst keinen Prognosefaktor für das postoperative Überleben dar. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in anderen Studien wider, in denen das ASA-Stadium der Patienten angegeben ist (Schnelldorfer et al. 2008, 457; Hartwig et al. 2011, 312). Die am häufigsten aufgeführten Komorbiditäten sind hierbei arterielle Hypertension, Diabetes mellitus sowie koronare Herzgefäßerkrankung (Winter et al. 2006, 1202; Schnelldorfer et al. 2008, 457).

Des Weiteren ist für die Beschwerdedauer kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Kollektiven feststellbar, es scheint nur eine leichte Tendenz erkennbar zu sein. So liegt der Durchschnitt der Beschwerdedauer bei 2,76 bzw. 4,06 Monaten für Kurz- bzw. Langzeitüberlebenden. Diese Tendenz scheint allerdings nur auf drei Ausreißern der Kohorte 2 zu beruhen, da diese eine Beschwerdedauer von 13, 20 sowie 23 Monate angeben. Einen Aussagewert für die Einschätzung des Gesamtüberlebens stellt die Variable „Beschwerdedauer“ in dieser Arbeit nicht dar. Eine Studie von Barugola et al. zeigt jedoch auf, dass in einer multivariaten Analyse eine Beschwerdedauer von mehr als 40 Tage einen negativ prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Barugola et al. 2009, 3320). Die häufigsten Symptome hierbei sind Ikterus, Magen-/Rückenschmerz sowie Gewichtsverlust (Winter et al. 2006, 1202; Barugola et al. 2009, 3320; Crippa et al. 2012, 113). Da in dieser Arbeit die Erfassung der Beschwerdedauer auf einer subjektiven Angabe der Patienten beruht und bei manchen keine Werte dazu vorliegen, sollte man in Zukunft versuchen, eine standardisierte Datenerfassung durchzuführen, um somit eine Auswertung mit mehr Aussagekraft zu ermöglichen.

Auch die Angaben über den präoperativen Gewichtsverlust stellen eine subjektive sowie retrospektive Einschätzung der Patienten dar, zudem liegen insgesamt nur bei 76,3% (74/97) der Patienten diese Angaben vor. Die Datenerfassung erfolgte wiederum unstandardisiert, obwohl es sich hierbei um eine Variable handelt, die objektiv messbar wäre. Mit einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 6,34 kg in Kohorte 1 und von 3,90 kg in Kohorte 2 ist der Unterschied statistisch nicht signifikant, eine deutliche Tendenz ist hier aber erkennbar. Betrachtet man den Gewichtsverlust in Abhängigkeit des Körpergewichtes, zeigt sich, dass dieser Verlust bei 34,3% (12/35) der Kurzzeitüberleber mehr als 10% des KGs entspricht. In der Gruppe der Langzeitüberlebenden liegt der Gewichtsverlust nur bei 17,9% (7/39) über diesem Wert. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt hier allerdings ebenfalls nicht vor. Bisherige Studien, welche auch das Auftreten eines präoperativen Gewichtsverlustes und dessen Auswirkung auf die Überlebensprognose untersucht haben, konnten ebenfalls keinen signifikanten Effekt ausmachen (Winter et al. 2006, 1202; Barugola et al. 2009, 3318). Trotz seiner nicht vorhandenen signifikanten Auswirkung auf die Prognose wurde das Merkmal „präoperativer Gewichtsverlust“ in das Prädiktionsmodell des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centres aufgenommen. Die Gewichtung dieser Variable in dem Modell ist indes sehr gering (Brennan et al. 2004, 296). Dies zeigt, dass es von Interesse wäre, diese Variable in Zukunft objektiv zu messen und standardisiert zu erfassen.

Ein anderer präoperativer Faktor, der ebenfalls in das Prädiktionsmodell des MSKCCs aufgenommen wurde, ist das Merkmal „Rückenschmerz“ (Brennan et al. 2004, 296). In dieser Arbeit wurde dieses Merkmal aber nicht analysiert, weil dafür nicht genügend Daten vorlagen. Jedoch wurde der negative Einfluss dieses Faktors auf die Überlebensprognose schon in anderen Studien ermittelt (Ridder/Klempnauer 1995, 1216; Ruiz-Tovar et al. 2011, 313). Ebenso wurde ein Zusammenhang zwischen Schmerzintensität und Gesamtüberleben festgestellt (Okusaka et al. 2001, 279). Unter diesem Gesichtspunkt wäre eine Analyse dieses Parameters erstrebenswert gewesen.

Weitere präoperative Merkmale, die betrachtet wurden, sind das Auftreten eines präoperativen Ikterus und der präoperativ gemessene Bilirubinwert. Bei diesem wurde der Trennwert bei 1,2 mg/dl festgelegt, was dem klinischen Wert für die Obergrenze des Normbereichs dieses Laborparameters entspricht. Bei beiden Merkmalen war die unterschiedliche Verteilung innerhalb der beiden Kollektive nicht signifikant auffällig. Auch in der Literatur liegen inkongruente Ergebnisse bezüglich des Einflusses eines erhöhten Bilirubinwertes bzw. eines präoperativen vorliegenden Ikterus auf das Gesamtüberleben vor. So haben ein paar wenige Studien eine signifikante Auswirkung dieses Markers ausgemacht (Schmidt 2004, 721; Cleary et al. 2004, 730), andere Langzeit-Überlebensanalysen konnten diese Signifikanz nicht nachweisen (Winter et al. 2006, 1202; Garcea et al. 2008, 106; Barugola et al. 2009, 3318). Hinzu kommt, dass ein präoperativer Ikterus mit anschließender Stenteinlage einen verfälschenden Effekt auf relevante Laborparameter haben kann (Gaag et al. 2009, 818). Deswegen wurde in dieser Arbeit bei Patienten ohne präoperative Stenteinlage gewisse

Laborparameter und ihre Verteilung in den einzelnen Kohorten analysiert (siehe Kapitel 4.4).

Ein anderer präoperativer Laborparameter, welcher für das Gesamtkollektiv betrachtet wurde, war der Tumormarker CA 19-9. Dieser Wert lag nur bei 53,6% (52/97) Patienten vor, die Trennmarke wurde bei 200 U/ml angesetzt. In der Gruppe der Kurzzeitüberleber wurde bei 55,2% (16/29) ein höherer Wert gemessen, bei den Langzeitüberlebenden waren es 47,8% (11/23). Ein signifikanter Unterschied bestand somit nicht. Allerdings ist zu beachten, dass der Aussagewert dieser statistischen Auswertung durch die geringe Fallzahl eingeschränkt ist. Zusätzlich weisen die gemessenen Werte eine hohe Differenz auf, das Minimum ist mit  $< 2,0$  U/ml angegeben, das Maximum beträgt 511.330,0 U/ml. Andere Studien haben bereits die prognostische und prädikative Bedeutung dieses Laborparameters aufgezeigt. So geht ein präoperativ erhöhter CA 19-9 Wert mit einer ungünstigen Prognose einher (Hallemeier et al. 2011, 567), auch der postoperative Verlauf dieses Wertes scheint für die Prognose eine Rolle zu spielen (Garcea et al. 2008, 104; Ferrone 2006, 2900; Ballehaninna/Chamberlain 2012, 114). Das Ansprechen einer adjuvanten und palliativen Chemotherapie in Abhängigkeit des CA 19-9 Levels wurde ebenfalls untersucht (Hallemeier et al. 2011, 567; Hess et al. 2008, 132). Somit könnte dieser Parameter für eine Therapieentscheidung herangezogen werden, da er bereits präoperativ eine Bedeutung für die Prognose hat. Im Hinblick auf diese Erkenntnis wäre eine standardisierte Erfassung dieses Tumormarkers bei allen Patienten wünschenswert gewesen, so dass eine aussagekräftige statistische Auswertung bezüglich seiner Auswirkung für die postoperative Prognose durchführbar gewesen wäre.

Weitere präoperative Laborparameter wurden für das Gesamtkollektiv nicht ausgewertet. So wäre auch für den Laborwert CRP eine Analyse von Interesse gewesen, weil in der Literatur ein negativer Effekt dieses Markers auf das Gesamtüberleben beschrieben wurde (Tingstedt et al. 2007, 754; Sanjay et al. 2012, 199). Um diesen Effekt zu bestätigen, wären allerdings noch weitere Studien nützlich (Garcea et al. 2008, 106).

Insgesamt ist für das Gesamtkollektiv kein patientenbezogenes Merkmal als Prognosefaktor für das postoperative Gesamtüberleben geeignet. Dies liegt wohl einerseits an der unzureichenden standardisierten Datenaufnahme von bestimmten Parametern (v.a. CA 19-9), wodurch nicht genügend Daten für eine aussagekräftige Analyse vorliegen. Andererseits scheinen auch die Symptome bzw. patientenbezogenen Merkmale nicht spezifisch genug für ein Pankreaskarzinom zu sein. Bei einigen Variablen, wie z.B. Gewichtsverlust und Beschwerdedauer, liegt zwar kein signifikanter Unterschied vor, es ist jedoch eine Tendenz erkennbar. Der Aussagewert für diese Merkmale wird aber dadurch entkräftet, dass die Angaben eine subjektive Einschätzung der Patienten darstellen. Hinzu kommt, dass diese Daten retrospektiv erfasst wurden, wodurch eine objektive Messung (z.B. bei dem Merkmal „Gewichtsverlust“) nicht mehr durchführbar war. Somit ist es in dieser Arbeit, wie auch schon in anderen Studien, nicht möglich, prognostische präoperative patientenbezogene

Faktoren zu validieren, die für eine sinnvolle Therapieentscheidung herangezogen werden könnten.

## 4.2 Tumorbezogene Merkmale

Mehr signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten sind bei den tumorbezogenen Merkmalen vorhanden. Dies ist beispielsweise bei der Betrachtung der Tumorgröße deutlich zu erkennen, auch in anderen Studien wurde dieses Merkmal als ein unabhängiger Prognosefaktor klassifiziert (Sohn et al. 2000, 567; Cleary et al. 2004, 730; Kuhlmann et al. 2004, 549; Winter et al. 2006, 1208; Garcea et al. 2008, 110; Ueda et al. 2009, 108; Hartwig et al. 2011, 313). In beiden Kollektiven hat die Mehrzahl der Patienten einen T3-Status (78,3% in Kohorte 1 vs. 78,4% in Kohorte 2). Ein T1- bzw. T2-Status ist indessen nur in der Gruppe der Langzeitüberleber vorzufinden (19,6%). Diese Auswirkung der Tumorgröße auf die Gesamtprognose spiegelt sich auch in der stadienabhängigen 5-Jahres-Überlebensrate von Bilimoria et al. wider. Während für die UICC-Stadien IA (T1-Status) und IB (T2-Status) eine Überlebensrate von 31,4% bzw. 27,2% angegeben ist, sinkt diese für das Stadium IIA (T3-Status) auf 15,7% (Bilimoria et al. 2007, 741). Diese Tendenz ist ebenfalls in dieser Arbeit zu verzeichnen. Alle Patienten mit den Stadien IA und IB fallen in die Gruppe der Langzeitüberleber, während Patienten mit dem Stadium IIA in gleichem Anteil in beiden Kollektiven zu finden sind. Darüber hinaus wurden auch Patienten mit einem T4-Status identifiziert, obwohl dieser tendenziell als inoperabel gilt (Hidalgo 2010, 1609). So haben in der Gruppe der Kurzzeitüberleber 21,7% (10/46) der Patienten einen T4-Status, bei den Langzeitüberlebenden sind es 2,0% (1/51). Somit hat sich die Entscheidung zur Resektion bei den zehn Patienten, die ein postoperatives Gesamtüberleben von weniger als zwölf Monaten aufweisen, als falsch erwiesen, da dadurch keine maßgebliche Verlängerung oder Verbesserung des Überlebens erreicht wurde. Einzig bei dem Patienten, der sich im Kollektiv der Langzeitüberleber befindet, hatte die Resektion einen maßgeblichen Erfolg. Dieser Patient hat auch präoperativ eine neoadjuvante Therapie erhalten, welche aus einer RCTx plus 5-FU sowie einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin sowie Gemcitabin und Erlotinib bestand. Bei den Patienten, deren Karzinom nicht über einen T2-Status hinausgeht, hat sich dagegen die operative Therapie als wirkungsvoll erwiesen, weil alle diese Patienten dem Kollektiv der Langzeitüberleber angehören. Das richtige Staging des Tumors spielt somit eine entscheidende Rolle für die Therapieentscheidung. Bei Tumoren, deren Ausdehnung sich auf das Stadium T1 bzw. T2 beschränkt, sollte in jedem Falle ein operativer Behandlungsansatz durchgeführt werden, um damit das bestmögliche Outcome zu gewährleisten (Cleary et al. 2004, 730; Winter et al. 2006, 1208; Garcea et al. 2008, 112). Mittels logistischer Regression wurde das univariate Risiko für den T-Status berechnet. Dazu wurden Patienten mit einem T1- bzw. T2-Status sowie Patienten mit einem T3- bzw.

T4-Status zusammengefasst. Das Risiko, postoperativ den Kurzzeitüberlebenden anzugehören, ist bei einem T3-/T4-Status um das Zweifache erhöht (OR=2,107). Bei einem  $p=0,001$  gilt die Tumorgöße somit in der univariaten Analyse als ein signifikanter Prognosefaktor. Auch andere Studien, die die Einwirkung der Tumorgöße auf die Prognose anhand des T-Status betrachteten, klassifizierten dieses Merkmal als einen unabhängigen Prognosefaktor (Cleary et al. 2004, 730; Hartwig et al. 2011, 313). Weitere Studien haben die Tumorgöße ebenfalls als einen unabhängigen Risikofaktor eingestuft, hier wurde als Trennmarke eine Tumorgöße von 3,0 cm gewählt (Sohn et al. 2000, 567; Winter et al. 2006, 1208; Ueda et al. 2009, 108). Bei der Analyse des N-Status ist dessen Auswirkung auf das Gesamtüberleben ebenfalls erkennbar. So zeigt schon die Betrachtung der beiden Kohorten in Bezug auf das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen einen signifikanten Unterschied auf. Während im Kollektiv der Kurzzeitüberlebenden mit 82,6% (38/46) die Mehrheit einen N1-Status aufweist, ist dies bei den Langzeitüberlebenden mit 47,1% (24/51) nur bei knapp der Hälfte der Patienten der Fall. Diese Signifikanz spiegelt sich auch in der univariaten Risikoanalyse dieses Merkmals wider. Demnach ist bei einem Auftreten von Lymphknotenmetastasen das Risiko um den Faktor 5,344 erhöht, postoperativ in die Gruppe der Kurzzeitüberlebenden zu gelangen. Somit wird der N-Status in dieser Studie als ein Prognosefaktor für das postoperative Gesamtüberleben eingestuft. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit Erkenntnissen der vorliegenden Literatur (Winter et al. 2006, 1208; Schnelldorfer et al. 2008, 461; Ferrone et al. 2012, 46). In einer Studie von Hartwig et al. wird für einen positiven Lymphknotenbefall eine 5-Jahres-Überlebensrate von 7,7% angenommen, bei Vorliegen eines N0-Status liegt diese bei 26,6% (Hartwig et al. 2011, 315). Allerdings schließt ein N1-Status ein Langzeitüberleben nicht aus. So liegt bei der Analyse von Schnelldorfer et al. bei 32% der 5-Jahres-Überlebenden bzw. bei 29% der 10-Jahres-Überlebenden ein positives Ergebnis für Lymphknotenmetastasen zum Operationszeitpunkt vor, in der Studie von Ferrone et al. waren es sogar 41% bzw. 44% (Schnelldorfer et al. 2008, 461; Ferrone et al. 2012, 46). Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor, der mit dem Lymphknotenstatus zusammenhängt, ist die sogenannte Lymphknotenratio. Diese wird durch den Anteil von befallenen Lymphknoten zu untersuchten Lymphknoten bestimmt. Verschiedene Studien haben die LNR als einen der stärksten Prognosefaktoren klassifiziert (Pawlik et al. 2007, 617; House et al. 2007, 1554; Slidell et al. 2008, 172; Riediger et al. 2009, 1337; Hartwig et al. 2011, 315;). Die Trennmarke für diese Ratio lag dabei meist in der Spanne von 0,15-0,2 (Riediger et al. 2009, 1342). Die Ratio ist allerdings auch von der entnommenen Lymphknotenanzahl abhängig. Es wird daher empfohlen, mindestens zwölf Lymphknoten zu entnehmen, da sonst ein verfälschender Effekt auf die LNR entstehen kann (House et al. 2007, 1555; Slidell et al. 2008, 172). Ein Nachteil ist somit, dass die LNR abhängig von dem einzelnen Operateur ist. Auch ein korrektes pathologisches Untersuchungsergebnis spielt für diesen Prognosefaktor eine wichtige Rolle (Pawlik et al. 2007, 616; House et al. 2007, 1555; Slidell et al. 2008, 173). Fest steht allerdings, dass die LNR ein wichtiger unabhängiger Prognosefaktor ist und in eine Überlebensanalyse mit einbezogen



werden sollte. Da die Ratio allerdings erst postoperativ festgestellt werden kann, kann dieser Marker auch nicht zu einer präoperativen Therapieentscheidung beitragen.

Ein weiterer Risikofaktor, der in der Literatur beschrieben wird, ist der Differenzierungsgrad des Karzinoms. Garcea et al. haben in ihrer Metaanalyse 36 Studien ausgemacht, welche die Signifikanz dieses Faktors überprüft haben. Es liegt zwar kein einheitlicher Konsens vor, allerdings ist der G-Status in der Mehrheit dieser Studien als ein statistisch signifikanter Prognosefaktor klassifiziert worden (Garcea et al. 2008, 115). Hartwig et al. geben in ihrer Studie an, dass das mediane Gesamtüberleben für Tumore mit G1-Status 43,5 Monate beträgt, für Tumore mit G2-Status 23,4 Monate und für Karzinome mit G3-Status 15,2 Monate (Hartwig et al. 2011, 315). Dieser Einfluss auf das postoperative Überleben der Patienten wird auch in dieser Arbeit aufgezeigt. So befinden sich alle Patienten, bei denen ein G1-Status vorhanden ist, in der Kohorte der Langzeitüberleber (9,8%, 5/97). Daneben wurde in diesem Kollektiv bei über der Hälfte der Patienten (56,9%, 29/51) ein mäßig differenzierter Tumor (G2-Status) diagnostiziert, ein G3-Status liegt bei 33,3% (17/51) vor. Bei den Kurzzeitüberlebenden hingegen hat mit 65,2% (30/46) die Mehrheit ein schlecht differenziertes Karzinom (G3-Status), Karzinome mit dem Differenzierungsgrad G2 finden sich bei 34,8% (16/46) der Patienten dieser Kohorte. Damit ist schon bei der Verteilung erkennbar, dass die Karzinome der Patienten der Kohorte 1 im Durchschnitt schlechter differenziert sind als die der Patienten, welche dem Kollektiv der Langzeitüberleber angehören. In der univariaten Analyse werden Patienten mit einem G1- und G2-Status in eine Gruppe zusammengefasst und das Überlebensrisiko gegenüber den Patienten mit einem Differenzierungsgrad G3 abgewägt. Dabei steigt bei einem vorhandenen G3-Status das Risiko um den Faktor 3,273, postoperativ der Kohorte der Kurzzeitüberleber anzugehören. Das Merkmal „Differenzierungsgrad“ wird somit in dieser Arbeit als ein prognostisch signifikanter Risikofaktor klassifiziert ( $p=0,001$ ). Crippa et al. beschreiben in ihrer Studie, dass ein G3-Status vermehrt mit anderen prognostisch ungünstigen Risikofaktoren (v.a. positive Lymphknotenmetastasen sowie R2-Resektion) einhergeht (Crippa et al. 2012, 118). Auch andere Studien gehen davon aus, dass der Differenzierungsgrad die biologische Aggressivität des Tumors widerspiegelt (Garcea et al. 2008, 118; Wasif et al. 2010, 2313; Hartwig et al. 2011, 115). Des Weiteren belegen Wasif et al., dass der Differenzierungsgrad unabhängig in jedem UICC-Stadium ein signifikanter Risikofaktor hinsichtlich des Überlebens ist. Sie fordern deswegen den Einbezug des G-Status in die bestehenden UICC-Stadien (Wasif et al. 2010, 2319). In andere prognostische Modelle wurde dieser Risikofaktor schon eingebunden. So ist der Differenzierungsgrad ein Bestandteil des Nomogramm des MSKCCs und auch Barugola et al. haben in ihrem präoperativen Prädiktionsmodell dieses Merkmal berücksichtigt (siehe Kapitel 4.5) (Brennan et al. 2004, 296; Barugola et al. 2009, 3321).

Ein Merkmal, das präoperativ bestimmt werden könnte, allerdings keine Signifikanz hinsichtlich der Prognose aufweist, ist die Tumorlokalisation. Die Anteile der Patienten mit den Tumorlokalisationen am Pankreaskopf, -corpus, -schwanz sowie diffus am Pankreas sind

in beiden Kohorten relativ gleich verteilt, eine Tendenz ist nicht erkennbar. In der Literatur wird ebenfalls beschrieben, dass die Tumorlokalisation keinen unabhängigen Effekt auf die Prognose darstellt (Garcea et al. 2008, 109; Barugola et al. 2009, 3318; Ferrone et al. 2012, 45). Zu dem gleichen Ergebnis kommt man auch bei der Auswertung der Daten dieser Studie. Obwohl es sich hierbei um ein präoperativ bestimmbares Merkmal handelt, kann es auf Grund seiner fehlenden prognostischen Signifikanz nicht für die Einschätzung der richtigen Therapiewahl herangezogen werden.

Die histologisch gesicherte venöse Infiltration des Tumors hingegen scheint ein Prognosefaktor zu sein. Während in Kohorte 2 mit 82,4% (42/51) bei der Mehrheit der Patienten keine venöse Infiltration vorliegt, wird dies in Kohorte 1 nur bei gut der Hälfte ausgeschlossen (56,5%, 26/46). Eine histologisch gesicherte venöse Gefäßinfiltration des Tumors besteht in der Gruppe der Langzeitüberleber bei 5,9% (3/51) der Patienten, im Kollektiv der Kurzzeitüberleber sind hingegen 19,6% (9/46) betroffen. Allerdings ist zu beachten, dass bei Patienten, bei denen keine venöse Resektion vorgenommen wurde, eine venöse Infiltration ausgeschlossen wurde. Des Weiteren liegt bei einigen venös resezierten Patienten im histopathologischen Befundbericht kein eindeutiges Ergebnis bezüglich der venösen Infiltration vor. Bei diesen wird die venöse Infiltration als „unbekannt“ eingestuft. In Kohorte 1 sind davon 23,9% (11/46) der Patienten betroffen, in Kohorte 2 11,8% (6/51). Zur univariaten Risikoanalyse wurden diese Patienten ausgeschlossen, sodass insgesamt 80/97 (82,5%) der Patienten zur Risikoanalyse herangezogen wurden. Auch diese ist signifikant und besagt, dass das Risiko, postoperativ der Gruppe der Kurzzeitüberleber zugeordnet zu werden, bei einer venösen Gefäßinfiltration des Karzinoms um den Faktor 4,846 erhöht ist. In die multivariate Analyse wurde diese Variable allerdings nicht mit einbezogen, hierfür wurde das Merkmal „venöse Resektion“ verwendet. Somit erreicht die Variable „venöse Infiltration“ in dieser Arbeit ebenfalls einen Einfluss auf die postoperative Prognose. In der Literatur hingegen sind die Ergebnisse widersprüchlich. Die Metaanalyse von Garcea et al. ergab, dass eine Gefäßinfiltration in manchen Studien eine signifikante Auswirkung auf die Prognose zeigt (zumindest in der univariaten Analyse), andere Studien sprechen diesem Marker keine Signifikanz zu (Garcea et al. 2008, 119). Eine Untersuchung von Yekebas et al. berechnete ein Gesamtüberleben von 15 Monaten bei Patienten mit einer histologisch gesicherten venösen Infiltration. Bei Patienten, welche keine venöse Infiltration aufwiesen, betrug das Gesamtüberleben 16 Monate. Somit klassifizierte auch er den Marker „venöse Infiltration“ als nicht signifikant (Yekebas et al. 2008, 305). Auch aktuellere Studien kommen zu einem inkongruenten Ergebnis, meist ist in diesen die venöse Infiltration als nicht signifikant eingestuft (Schnelldorfer et al. 2008, 458; Ueda et al. 2009, 108; Ferrone et al. 2012, 45). In dieser Arbeit jedoch wurde der Marker zumindest in der univariaten Analyse als ein signifikanter Risikofaktor klassifiziert ( $p=0,018$ ).

### 4.3 Therapiebezogene Merkmale

Bei den therapiebezogenen Merkmalen gibt es für die Variablen präoperative Stenteinlage, Operationsmethode, intra- bzw. postoperative Blutgabe sowie postoperative Komplikationen keine signifikanten Auffälligkeiten bezüglich ihrer Verteilung in den beiden Kohorten. Eine univariate Risikoanalyse hinsichtlich ihrer Prognose für das postoperative Gesamtüberleben wurde deswegen bei diesen Variablen nicht durchgeführt. Somit werden sie in dieser Arbeit nicht als signifikante Prognosefaktoren identifiziert. Auch in der vorherrschenden Literatur wurden diese Merkmale meist als nicht signifikant eingestuft (Cleary et al. 2004, 725; Barugola et al. 2009, 3318; Hartwig et al. 2011, 314; Ferrone et al. 2012, 45). Einzig der operative Blutverlust wurde in manchen Studien als ein signifikanter Prognosefaktor klassifiziert. Operationen mit erhöhtem Blutverlust sind allerdings auch häufig mit einer höheren Tumorgröße assoziiert, welche per se schon ein Risikofaktor ist (Garcea et al. 2008, 109; Ueda et al. 2009, 107; Nagai et al. 2011, 3; André-Sandberg 2012, 12).

Bei der Betrachtung des Merkmals „neoadjuvante Therapie“ ist der Unterschied zwar ebenfalls nicht statistisch signifikant, allerdings ist eine Tendenz erkennbar. So wurden in der Gruppe der Kurzzeitüberleber 15,2% (7/46) der Patienten neoadjuvant behandelt, im Kollektiv der Langzeitüberleber erhielten nur 5,9% (3/51) der Patienten diese Art der Therapie. Diese bestand bei den meisten Patienten aus einer Chemotherapie mit Gemcitabin oder aus einer Radiochemotherapie. Einzig ein Patient, der der Gruppe der Langzeitüberleber angehört, hat sowohl eine Radiochemotherapie als auch eine alleinige Chemotherapie erhalten. Mit einer Ausnahme haben alle Patienten die neoadjuvante Behandlung mit initial palliativer Absicht bekommen. Nur eine Patientin der Kurzzeitüberleber wurde zuerst bei Verdacht auf Magenkarzinom neoadjuvant behandelt, bevor ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde. Bei den anderen sechs Patienten der Kohorte 1, die eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, hat die Durchführung der Resektion offensichtlich keinen Nutzen für das Gesamtüberleben erbracht. Vier dieser Patienten (66,7%) weisen eine Überlebenszeit auf, die unter dem Kollektivdurchschnitt von 8,0 Monaten liegt. Somit ist erkennbar, dass sich bei diesen sechs Patienten die Entscheidung als falsch erwiesen hat, nach der initial palliativen Therapie doch eine Pankreatektomie durchzuführen. Nur bei den drei Patienten der Kohorte 2 hatte dieser Entschluss eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Auch Strobel et al. haben in ihrer jüngst veröffentlichten Studie das postoperative Gesamtüberleben von initial irresektablen Pankreaskarzinomen nach neoadjuvanter Therapie untersucht. Dabei kam man zu dem Ergebnis, dass sich die Überlebensrate dem von initial resezierbaren Pankreaskarzinomen angleicht (Strobel et al. 2012, 33). Eine Metaanalyse von Laurence et al. zeigt ebenso, dass nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei 40% der Patienten mit einem initial irresektablen Pankreaskarzinom eine kurative Resektion möglich war. Die postoperativen Überlebensdaten unterscheiden sich nicht signifikant von Patienten, dessen Karzinom schon initial resezierbar war (Laurence et al. 2011, 2059). Zu

dieser Annahme kam auch eine weitere Studie von Barugola et al. (Barugola et al. 2012, 132). Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in dieser Arbeit wider. VanHouten et al. haben ein Therapieentscheidungsmodell für initial resezierbare Pankreaskarzinome entworfen, welches auf MEDLINE-Daten basiert. Hier zeigt sich nur ein geringer Überlebensvorteil einer zusätzlichen neoadjuvanten Therapie gegenüber einer sofortigen Resektion mit adjuvanter Therapie (VanHouten et al. 2012, 226). Der allgemeine Nutzen einer neoadjuvanten Therapie zusätzlich zu einer adjuvanten Chemotherapie sollte noch in weiteren randomisierten Studien untersucht werden (Herrerros-Villanueva et al. 2012, 1569).

Zudem scheint die Operationsdauer einen Hinweis auf die postoperative Prognose darzustellen. So beträgt die durchschnittliche Operationsdauer der Resektionen der Kurzzeitüberleber 365,02 Minuten, bei den Langzeitüberlebenden liegt der Mittelwert bei 321,10 Minuten. Der Unterschied dieser beiden Durchschnittswerte ist statistisch signifikant. Für eine Analyse mittels binärer logistischer Regression ist diese stetige Variable allerdings nicht geeignet, sodass in dieser Studie das Risiko dieses Faktors hinsichtlich des Überlebens statistisch nicht geprüft werden kann. Ebenso steht die Operationsdauer stark im Zusammenhang sowohl mit der Tumorgröße als auch mit der Operationsmethode. Somit muss das Ergebnis mit Vorsicht beurteilt werden, da zumindest die Tumorgröße einen starken unabhängigen Prognosefaktor darstellt und somit Einfluss auf dieses Ergebnis hier nimmt. Auch in einigen anderen Studien wurde eine Beziehung zwischen der Operationsdauer und dem postoperativen Gesamtüberleben der Patienten festgestellt, in multivariaten Analysen wurde diese Variable allerdings nie als ein statistisch signifikanter Prognosefaktor ermittelt, sie wurde demnach nie als ein unabhängiger Risikofaktor klassifiziert (Garcea et al. 2008, 109).

Als ein statistisch signifikantes Merkmal erweist sich hingegen der Resektionsstatus. So wurden bei über der Hälfte der Langzeitüberleber das Ziel einer R0-Resektion erreicht (64,7%, 33/51). Bei den restlichen Patienten dieser Gruppe war entweder mikroskopisch ein Verbleib eines Resttumors erkennbar (21,6%, 11/51) oder der Resektionsstatus war nicht eindeutig bestimmbar oder unbekannt (13,7%, 7/51). Im Kollektiv der Kurzzeitüberleber haben dagegen mehr als die Hälfte einen R1-Status (58,7%, 27/46). Eine gänzliche Entfernung des Tumors fand bei 28,3% (13/46) der Patienten statt, bei den übrigen Patienten war der Resektionsstatus unbekannt bzw. nicht eindeutig bestimmbar (13,0%, 6/46). Mit  $p < 0,0001$  ist diese Verteilung signifikant, was ebenfalls auf die univariate Risikoanalyse dieses Merkmals zutrifft. So ist das Risiko, postoperativ der Kohorte 1 anzugehören, bei einer R1-Resektion um den Faktor 6,231 erhöht. Der Resektionsstatus wird also auch hier bei einer univariaten Betrachtung als signifikant wichtiger Prognosefaktor identifiziert. Dieser Effekt auf die Prognose wurde ebenfalls in der bisherigen Literatur beschrieben. So kam es seit dem Festlegen einer standardisierten pathologischen Untersuchungstechnik sowie der Revision der R1-Kriterien zu einem deutlichen Unterschied hinsichtlich der Überlebensraten (Verbeke et al. 2006, 1232; Esposito et al. 2008, 1651; Hartwig et al. 2011, 315). Konstantinidis et al. etwa zeigten in einer Studie auf, dass sich das postoperative Gesamtüberleben

bei einem Resektionsabstand von  $> 1$  mm signifikant verlängert (Konstantinidis et al. 2013, 733-734). Eine jüngst veröffentlichte Studie analysierte verschiedene Trennmarken des Resektionsabstandes hinsichtlich ihrer Überlebensprognose mit dem Ergebnis, dass ein Resektionsabstand von mindestens 1,5 mm diejenige Patientengruppe ausmacht, bei welcher ein Langzeitüberleben am wahrscheinlichsten ist (Jamieson et al. 2013, 511). Der Einfluss des Resektionsstatus auf die postoperative Prognose ist also unumstritten, auch in dieser Arbeit decken sich die Ergebnisse mit dieser Ansicht. Einziger Mangel an diesem Prognosefaktor ist, dass er nicht zur Therapieentscheidung herangezogen werden kann, da er ja schon ein therapiebezogenes Merkmal darstellt. Allein postoperativ kann er einen Hinweis geben, ob die richtige Behandlungsweise gewählt wurde.

Die Durchführung einer venösen Resektion war eine weitere Komponente, deren Effekt auf die Prognose betrachtet wurde. Auch hier ist die unterschiedliche Verteilung in den beiden Kollektiven statistisch signifikant ( $p=0,007$ ). Während in Kohorte 1 genau die Hälfte (50,0%, 23/46) venös reseziert wurde, war dies in der Gruppe der Langzeitüberleber nur bei 23,5% (12/51) der Patienten der Fall. Zudem erweist sich die univariate Analyse dieses Merkmals ebenfalls als signifikant. Hierbei steigert sich das Risiko um den Faktor 3,250, postoperativ als ein Kurzzeitüberleber zu gelten, wenn eine venöse Resektion durchgeführt wurde. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Zhou et al. kam allerdings zu einem anderen Ergebnis. Darin wurden insgesamt 19 Studien analysiert, in welchen das Risiko einer Pankreatektomie mit venöser Resektion in Bezug auf das perioperative Outcome sowie auf das Langzeitüberleben beschrieben wurde. So betrug das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben bei Patienten ohne einer venösen Resektion 61,8%, 26,6% und 17,0%. Bei Patienten mit einer venösen Resektion betrug das Überleben 61,3%, 19,4% und 12,3%. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens besteht in dieser Metaanalyse demnach nicht. Die Autoren kommen somit zu dem Schluss, dass eine Pankreatektomie mit venöser Resektion gerechtfertigt ist, weil sowohl die perioperative Morbidität als auch das Langzeitüberleben vergleichbar ist wie nach einer Pankreatektomie ohne venöser Resektion (Zhou et al. 2012, 888, 890). Da in dieser Arbeit allerdings die Variable „venöse Infiltration“ bereits eine signifikante Auswirkung auf die Prognose hat (siehe Kapitel 4.2), ist es nicht abwegig, dass die venöse Resektion hier auch einen prognostisch signifikanten Risikofaktor darstellt, da beide Merkmale klinisch eng zusammenhängen.

Ein weiteres Merkmal, das hinsichtlich seiner Auswirkung auf die Überlebensprognose untersucht wurde, ist die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie. Während in der Gruppe der Kurzzeitüberleber nur bei 63,0% (29/46) der Patienten eine adjuvante Behandlung erfolgte, wurde diese im Kollektiv der Langzeitüberleber bei 92,2% (47/51) durchgeführt. Bei den restlichen vier Patienten dieser Gruppe wurde bei einer Patientin die adjuvante Chemotherapie wegen Unverträglichkeit abgebrochen. Eine Patientin entschied sich gegen eine adjuvante Behandlung, bei den anderen lag ein T1-Status bzw. ein G1-Status vor. Ferner hatten alle vier Patienten keine Infiltration der Lymphknoten sowie

der venösen Gefäße. So kam es bei diesen vier Patienten trotz des Fehlens einer adjuvanten Chemotherapie zu einem postoperativen Gesamtüberleben von länger als 24 Monaten. Bei den Kurzzeitüberlebenden erhielten 17 der Patienten (37,0%) keine adjuvante Behandlung. Auffällig ist, dass nur drei dieser Patienten über der durchschnittlichen Gruppenüberlebenszeit von acht Monaten liegen. Bei einigen dieser Patienten war das postoperative Überleben zu kurz, um eine adjuvante Behandlung durchzuführen. Darüber hinaus haben schon drei dieser Patienten eine neoadjuvante Therapie erhalten. Zudem liegen bei all diesen Patienten Lymphknotenmetastasen vor, die Tumorgöße wurde entweder als T3 oder T4 eingestuft. Des Weiteren ist bei zehn dieser Patienten ein R1-Status vorhanden. Bei den 29 Patienten der Kurzzeitüberlebenden, welche eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, haben zwanzig Patienten ein längeres Überleben als die mediane Überlebenszeit dieser Kohorte (8,0 Monate). All diese Patienten haben einen Tumor der Größe T3 oder T4, der Differenzierungsgrad wurde als G2 bzw. G3 eingestuft. Bei zwanzig Patienten liegt ein positiver Befund für Lymphknotenmetastasen vor, bei 18 Patienten ist der Resektionsstatus R1 vorhanden. Eine große Auffälligkeit der Verteilung bezüglich dieser Merkmale ist also nicht vorhanden. Anhand von den klinischpathologischen Faktoren bleibt es also unklar, warum manche Patienten nicht so gut auf eine adjuvante Chemotherapie ansprechen wie andere. Eine adjuvante Chemotherapie sollte aber in jedem Falle durchgeführt werden. So ist das Risiko, postoperativ in Kohorte 1 zu fallen, um den Faktor 6,888 gesteigert, wenn es zu keiner Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie kommt. Die Variable „adjuvante Chemotherapie“ stellt in dieser Arbeit somit einen starken univariaten Prognosefaktor hinsichtlich des postoperativen Gesamtüberlebens dar. Allerdings ist dabei zu beachten, dass bei dieser Variablen ein gewisser Bias vorhanden ist. So war bei einigen Patienten das postoperative Überleben zu kurz, um überhaupt mit einer adjuvanten Chemotherapie zu beginnen. Diese Behandlung ist also eher als ein Symptomzeichen des Schweregrades des Pankreaskarzinoms zu werten, der prognostische Wert ist damit eher eingeschränkt. Auf Grund dieses Bias wurde dieses Merkmal nicht in die multivariante Analyse mit einbezogen. Der positive Effekt der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie auf das Gesamtüberleben ist jedoch unumstritten. So kann dadurch zum einen das krankheitsfreie Überleben und zum anderen das mediane Gesamtüberleben verlängert werden. Auch bei Vorliegen eines R1-Status bietet die adjuvante Chemotherapie einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf die mediane Überlebenszeit (Boeck et al. 2007, 319; Oettle et al. 2007, 274).

## 4.4 Merkmale bestimmter Untergruppen

Da ein präoperativer Ikterus einen verfälschenden Einfluss auf bestimmte Laborparameter hat (Gaag et al. 2009, 818), wurden relevante Laborparameter bei Patienten ohne präoperative Stenteinlage analysiert (27/46 in Kohorte 1, 29/51 in Kohorte 2). Auch hier wurden

die Trennwerte der Gruppen anhand des jeweiligen laborinternen Wertes festgesetzt. Bei den Laborparametern GPT, GOT,  $\gamma$ -GT sowie alkalische Phosphatase liegt kein signifikanter Unterschied in der Verteilung innerhalb der beiden Kohorten vor, wobei einige Angaben fehlen. Einzig bei dem präoperativen Bilirubinwert ist bei diesen Patienten ein signifikanter Unterschied erkennbar. Die Trennmarke wurde hier ebenfalls bei 1,2 mg/dl festgelegt. Während von den Langzeitüberlebenden 86,2% (25/29) der Patienten unter diesem klinischen Wert liegen, ist dies in dem Kollektiv der Kurzzeitüberlebenden mit 59,3% (16/27) nur bei gut der Hälfte der Patienten gegeben. Diese Signifikanz wird ebenso bei der univariaten Risikoanalyse dieses Parameters erreicht. Bei Patienten ohne Stenteinlage, deren präoperativer Bilirubinwert höher als 1,2 mg/dl ist, ist das Risiko um den Faktor 4,297 erhöht, postoperativ dem Kollektiv der Kurzzeitüberlebenden zugeordnet zu werden. Weil diese Risikoangabe signifikant ist, eignet sich der präoperative Bilirubinwert bei dieser Patientengruppe bei alleiniger Betrachtung als Prognosefaktor. Da es sich hierbei ebenfalls um einen präoperativen Laborwert handelt, könnte dieser Parameter auch für eine Therapieentscheidung mit einbezogen werden. Voraussetzung dafür ist allerdings das Fehlen einer präoperativen Stenteinlage. Da es sich aber nur um eine Subgruppe der Patienten handelt, wurde in dieser Arbeit jenes Merkmal nicht in die multivariate Analyse mit eingeschlossen, weil dafür sonst die Fallzahl zu gering ausgefallen wäre. Bisherige Studien haben Laborwerte nur für das Gesamtkollektiv betrachtet (Schmidt 2004, 721; Cleary et al. 2004, 730; Garcea et al. 2008, 105). Eine genauere Betrachtung dieser Untergruppe wäre folglich mit einer größeren Fallzahl wünschenswert.

Als wichtigste Prädiktionsfaktoren sind unter anderem der Resektionsstatus und der tumoröse Befall von Lymphknoten beschrieben (Garcea et al. 2008, 122; Hartwig et al. 2011, 315; Ferrone et al. 2012, 46). Auch in dieser Studie wurden diese beiden Merkmale als signifikante Risikofaktoren hinsichtlich der Überlebensprognose klassifiziert. So ist das univariate Risiko bei einer R1-Resektion um den Faktor 6,231 vergrößert, in die Gruppe der Kurzzeitüberlebenden zu gelangen. Bei einem positiven Lymphknotenbefall beträgt die Odds Ratio hierfür 5,344. Trotz dieser Risikoberechnung für die genannten Variablen befinden sich Patienten, welche sowohl einen R1- als auch einen N1-Status aufweisen, in der Kohorte der Langzeitüberlebenden (17,6%, 9/51). Bei drei dieser Patienten liegt zusätzlich ein T1- bzw. ein G1-Status vor. Somit ist bei diesen trotz R1-Resektion und Lymphknotenmetastasierung das lange postoperative Überleben nachvollziehbar, weil andere Tumorcharakteristika mit einer günstigen Überlebensprädiktion vorhanden sind. Bei den restlichen sechs Patienten dieser Untergruppe ist deren Zuordnung in die Kohorte der Langzeitüberlebenden nicht allein durch die hier erfassten Marker erklärbar. Einzige Auffälligkeit ist noch, dass bei allen diesen sechs Patienten keine venöse Infiltration des Tumors besteht, wobei nur bei einem eine venöse Resektion durchgeführt wurde. Zusätzlich kam es bei all diesen Patienten zu einer Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, was in dieser Studie mit einer Odds Ratio von 6,888 ( $p=0,001$ ) als ein wichtiger Prädiktionsfaktor klassifiziert wurde. Auch in

anderen Studien, welche den N- sowie R-Status als unabhängigen Prognosefaktor eingestuft haben, wurde bemerkt, dass sich in ihrer Langzeitüberlebensgruppe ebenfalls Patienten mit einem positiven Lymphknotenbefund bzw. R1-Status befinden. Somit schließen diese beiden Risikofaktoren trotz ihrer Signifikanz ein postoperatives Langzeitüberleben nicht aus. So haben in einer Studie 32% der 5-Jahres-Überleber und 29% der 10-Jahres-Überleber einen positiven Lymphknotenbefund (Schnelldorfer et al. 2008, 461). Ferrone et al. haben in ihrer Studie ebenso diese Auffälligkeit festgestellt. Bei ihnen haben 42% der 5-Jahres-Überleber einen positiven N-Status und bei 24% dieser Gruppe liegt eine R1-Resektion vor. Andererseits verstarben 28% der Patienten, welche nach TNM-Klassifikation ein Stadium I hatten, schon innerhalb von 20 Monaten postoperativ (Ferrone et al. 2012, 47, 48). In dieser Arbeit sind ebenfalls in dem Kollektiv der Kurzzeitüberleber Patienten vorhanden, welche sowohl eine R0-Resektion als auch einen N0-Status aufweisen (8,7%, 4/46). Trotz der günstigen Konstellation dieser beiden Risikovariablen kam es bei diesen Patienten zu einem Überleben von weniger als zwölf Monaten. Auch hier ist das postoperative Gesamtüberleben anhand der anderen Variablen, die in dieser Arbeit betrachtet wurden, nicht nachvollziehbar. So existiert bei all diesen Patienten ein T3-Status, bei zwei dieser Patienten ist der Tumor schlecht differenziert (G3), bei den anderen beiden wurde ein G2-Status festgestellt. Eine gesicherte venöse Infiltration liegt bei zwei der Patienten vor. Bei allen wurde eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt, ein Patient erhielt zusätzlich eine neoadjuvante Behandlung, welche ursprünglich als palliativ angedacht war. Dies könnte das Kurzzeitüberleben dieses Patienten erklären. Bei den übrigen drei Patienten sind sonst keine Auffälligkeiten feststellbar, welche deren postoperatives Überleben weiter nachvollziehbar machen könnten. Insgesamt ist bei der Betrachtung dieser beiden Untergruppen in den Kohorten zu erkennen, dass die Überlebensprognose allein durch die hier verwendeten klinischpathologischen Tumormerkmale nicht erklärbar ist. Für die Prädiktion des Tumors scheinen deswegen auch noch andere Faktoren eine Rolle zu spielen. Einen wichtigen Einflussfaktor könnte die Molekularbiologie des Tumors darstellen, die allein durch die klinischpathologischen Merkmale nicht erfassbar ist. Ferrone et al. zeigen in ihrer Langzeitanalyse auf, dass eine Einschätzung der Prognose nur durch die klinischpathologischen Charakteristika des Tumors als unzureichend anzusehen ist, da das Gesamtüberleben mehr von der Tumorbiologie als von der Tumorpathologie bestimmt wird (Ferrone et al. 2012, 48). Andere sagen zudem, dass für die Therapieentscheidung die Molekularbiologie des Karzinoms herangezogen werden sollte, um eine Verbesserung des Outcomes herbeizuführen (Iacobuzio-Donahue 2012, 1652). Auch in dieser Studie kann man erkennen, dass die klinischpathologischen Merkmale für eine genaue Prognoseeinschätzung unzureichend sind und hierfür zusätzlich die Tumorbiologie berücksichtigt werden sollte.



## 4.5 Multivariate Analyse

Bei der multivariaten Risikoanalyse wird in einem ersten Schritt ein Vollmodell erstellt, welches fast alle Merkmale enthält, die in der univariaten Risikoanalyse signifikant auffällig waren. Diese sind die Variablen „Tumorgröße“, „Lymphknotenmetastasen“, „Differenzierungsgrad“, „Resektionsstatus“ sowie „venöse Resektion (siehe Tabelle 3.9). Insgesamt wurden in diesem Modell 84 Patienten eingeschlossen und ihre Risikofaktoren untereinander adjustiert. Berücksichtigt man nun deren gemeinsame Auswirkung auf das Überleben, so fällt auf, dass nur die Variable „Resektionsstatus“ einen signifikanten Einfluss auf die Prognose darstellt ( $p=0,001$ ). Bei den anderen einbezogenen Variablen ist  $p > 0,05$ , deren Auswirkung auf das Gesamtüberleben ist in diesem Modell somit nicht signifikant. Bei Vorliegen eines postoperativen R1-Status ist das Risiko, dem Kollektiv der Kurzzeitüberleber zugeordnet zu werden, um den Faktor 15,761 erhöht. Der Resektionsstatus ist somit in diesem Vollmodell der einzige unabhängige Risikofaktor in der multivariaten Analyse.

In einem nächsten Schritt werden mit Hilfe eines Backwards-Ausschluss die Merkmale modelliert, um nicht signifikante Variablen auszufiltern. Als einzig signifikante Variable bleibt wiederum der R-Status erhalten ( $p < 0,0001$ ). Die Odds Ratio beträgt hierbei 18,0, der R-Status stellt in dieser Arbeit also den stärksten unabhängigen Prognosefaktor dar. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit den Ergebnissen der bisherigen Literatur. So ist der Resektionsstatus seit der Revision der R1-Kriterien als einer der stärksten Risikofaktoren klassifiziert worden (Verbeke et al. 2006, 1232; Esposito et al. 2008, 1651; Hartwig et al. 2011, 315; Ferrone et al. 2012, 46; Konstantinidis et al. 2013, 733-734; Jamieson et al. 2013, 511). Klinische bzw. präoperative Faktoren sind jedoch nicht in das Modell mit eingebunden worden, da für sie schon in der univariaten Analyse keine Signifikanz erreicht wurde. Der Entwurf eines Prädiktionsmodells, welches präoperativ zur Therapieentscheidung mit herangezogen werden könnte, wurde in dieser Arbeit somit nicht erreicht. Im Ganzen sind in der vorherrschenden Literatur wenige Prädiktionsmodelle für das Pankreaskarzinom vorhanden. So gibt es eine Überlebensprognose anhand der UICC-Stadien (Bilimoria et al. 2007, 741), klinische bzw. präoperative Faktoren werden hier allerdings auch nicht berücksichtigt. Ein anderes Modell, welches mehr klinische Faktoren mit einbezieht, ist das Nomogramm des MSKCCs (Brennan et al. 2004, 296). Doch auch hier wurden Merkmale mit in das Nomogramm aufgenommen, welche in der multivariaten Analyse keine Signifikanz erreichten (z.B. Geschlecht, Alter, Gewichtsverlust). Daraus wird ersichtlich, wie schwierig es ist, ein für das Pankreaskarzinom spezifisches Prognosemodell zu entwickeln. Dies ist schon allein daran zu erkennen, dass es lediglich bei der Betrachtung der Prognosefaktoren zu unterschiedlichen Ergebnissen der verschiedenen Studien bzw. Metaanalysen kommt. So ist zum Beispiel in dieser Arbeit auffällig, dass der Lymphknotenstatus zwar in der univariaten Analyse mit zu den stärksten Prognosefaktoren gehört, in der multivariaten Auswertung wird diesem Merkmal hingegen keine Signifikanz hinsichtlich der Prognose zugesprochen. Dabei wird der

Lymphknotenstatus in anderen Studien als einer der stärksten unabhängigen Prognosefaktoren deklariert (Garcea et al. 2008, 122; Hartwig et al. 2011, 315; Ferrone et al. 2012, 46). Des Weiteren scheinen die klinischen Symptome bzw. patientenbezogene Merkmale nicht spezifisch genug für ein Pankreaskarzinom zu sein, sodass es sich als schwierig darstellt, nur anhand von präoperativen Faktoren ein Prognosemodell zu erstellen. Barugola et al. ist es in ihrer Studie gelungen, so ein Prädiktionsmodell zu entwickeln (Barugola et al. 2009, 3321). In dieses fließen die Beschwerdedauer, der Laborparameter CA 19-9 sowie der Differenzierungsgrad ein. Zwar handelt es sich bei dem G-Status eigentlich um ein postoperatives Merkmal, die Autoren suggerieren allerdings, dass bei einer Beschwerdedauer von mehr als 40 Tagen und bei einem CA 19-9 Wert  $> 200$  U/ml eine Feinnadelbiopsie durchgeführt wird, um dieses Merkmal schon präoperativ zu bestimmen und somit eine Therapieentscheidung treffen zu können (Barugola et al. 2009, 3321). Dieser Ansatz, obwohl technisch sehr schwierig, könnte in weiteren Studien noch untersucht werden. Auch der Einfluss genetischer sowie molekularbiologischer Tumoreigenschaften auf die Prognose des Pankreaskarzinoms sollte in weiteren Studien und Modellen berücksichtigt werden, da diesen eine große Rolle zuzukommen scheint (Ferrone et al. 2012, 48; Iacobuzio-Donahue 2012, 1652).

## 5 Zusammenfassung

Insgesamt wurden in dieser Arbeit 97 Patienten eingeschlossen, von denen 46 Patienten mit einem postoperativen Überleben von weniger als zwölf Monaten die Kohorte 1 und 51 Patienten mit einem postoperativen Überleben von mehr als 24 Monaten die Kohorte 2 bilden.

Bei den patientenbezogenen Merkmalen stellt sich in der statistischen Analyse kein Marker als signifikant heraus. Allerdings sind bei einigen Charakteristika eine Tendenz bzw. strukturelle Unterschiede erkennbar. So ist bei der Beschwerdedauer eine leichte Tendenz vorhanden: Während diese in der Gruppe der Kurzzeitüberleber nur 2,76 Monate beträgt, liegt die Beschwerdedauer bei den Langzeitüberlebenden durchschnittlich bei 4,06 Monaten. Auch Barugola et al. haben in ihrer Studie eine Beschwerdedauer von mehr als 40 Tagen als einen signifikanten Risikofaktor klassifiziert und in ein Prädiktionsmodell mit eingebunden (Barugola et al. 2009, 3321). Des Weiteren ist bei dem präoperativen Gewichtsverlust eine Neigung zu sehen. So gaben die Kurzzeitüberleber einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 6,34 kg an, bei den Langzeitüberlebenden betrug dieser nur 3,90 kg. Auch ist der Anteil der Patienten, bei denen der Gewichtsverlust mehr als 10% des Körpergewichtes beträgt, in der Gruppe der Kurzzeitüberleber größer als im Kollektiv der Langzeitüberleber (34,3% vs. 17,9%). In anderen Studien war dieses Merkmal zwar auch nicht signifikant auffällig (Winter et al. 2006, 1202; Barugola et al. 2009, 3318), dennoch gelangte es in das Prädiktionsmodell des MSKCCs (Brennan et al. 2004, 296). Zu beachten ist allerdings, dass in dieser Arbeit diese beiden Variablen auf subjektive sowie retrospektive Angaben der Patienten beruhen, was ihre Aussagekraft einschränkt. Eine standardisierte Datenaufnahme wäre deswegen wünschenswert gewesen, um somit eine aussagekräftige Analyse durchführen zu können. Auch wäre es bei dem Merkmal „Gewichtsverlust“ von Vorteil gewesen, dass es sich hierbei um eine objektiv messbare Variable handelt. Andere patientenbezogene Merkmale waren auf Grund mangelhafter Dokumentation bzw. Erfassung für eine statistische Auswertung in dieser Arbeit nicht verwertbar. Eine Analyse des Tumormarkers CA 19-9 ist zwar erfolgt, diese war allerdings statistisch nicht signifikant. Grund hierfür könnte die geringe Fallzahl der gemessenen Werte darstellen. In anderen Studien wurde dieser Tumormarker auch schon diskutiert und ist als ein prognostischer Faktor identifiziert worden (Garcea et al. 2008, 104; Ferrone 2006, 2900; Hallemeier et al. 2011, 567; Ballehaninna/Chamberlain 2012, 114). Er wäre somit als ein präoperativer Marker sehr geeignet, zur Therapieentscheidung mit einbezogen zu werden. Andere Laborparameter wurden in der Untergruppe der Patienten ohne präoperative Stenteinlage gesondert betrachtet (s.u.). Weitere Merkmale, deren Analyse auf Grund der vorherrschenden Literatur interessant wäre, sind die Variable „Rückenschmerz“

(Ridder/Klempnauer 1995, 1216; Okusaka et al. 2001, 279; Ruiz-Tovar et al. 2011, 313;) sowie der Laborparameter CRP (Tingstedt et al. 2007, 754; Sanjay et al. 2012, 199). In dieser Arbeit kann jedoch kein patientenbezogener Marker bestimmt werden, der eine statistische Signifikanz hinsichtlich der postoperativen Überlebensprognose aufweist. Dies liegt wohl einerseits an der unstandardisierten Datenaufnahme, andererseits handelt es sich bei manchen Charakteristika um subjektive und retrospektive Angaben der Patienten. Auch scheint es, dass die Symptome wohl nicht spezifisch genug für das Pankreaskarzinom sind und deshalb nicht signifikant dessen Prognose beeinflussen. Somit können die patientenbezogenen Merkmale nicht zu einer Therapieentscheidung beitragen, obwohl sie als präoperative Faktoren dazu am besten geeignet wären.

Bei den tumorbezogenen Merkmalen hingegen werden in der univariaten Analyse mehrere Charakteristika als statistisch signifikante Prognosefaktoren identifiziert. So lässt sich deutlich der signifikante Effekt auf das postoperative Überleben von Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen, einem schlecht differenzierten Karzinom (G3-Status) sowie einer histologisch gesicherten venösen Infiltration des Tumors darstellen. Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit den Analysen der vorherrschenden Literatur und sorgen damit für keine neuen Erkenntnisse (Sohn et al. 2000, 567; Cleary et al. 2004, 730; Kuhlmann et al. 2004, 549; Winter et al. 2006, 1208; Garcea et al. 2008, 110, 115, 119; Schnelldorfer et al. 2008, 461; Ueda et al. 2009, 108; Hartwig et al. 2011, 313, 315; Ferrone et al. 2012, 46; Crippa et al. 2012, 118). Bei Tumoren, dessen Tumorgröße sich auf die Stadien T1 und T2 beschränken, soll in jedem Falle eine operative Therapie gewählt werden, weil diese das bestmögliche Outcome gewährleistet (Cleary et al. 2004, 730; Winter et al. 2006, 1208; Garcea et al. 2008, 112). Auch der Lymphknotenstatus und vor allem die Lymphknotenratio sind als sehr starke Prognosefaktoren vorbeschrieben (Pawlik et al. 2007, 617; House et al. 2007, 1554; Slidell et al. 2008, 172; Riediger et al. 2009, 1337; Hartwig et al. 2011, 315;). Zu beachten ist aber, dass ein positiver Lymphknotenbefall ein Langzeitüberleben nicht ausschließt (Schnelldorfer et al. 2008, 461; Ferrone et al. 2012, 46). Diese Erkenntnis konnte auch in dieser Arbeit gewonnen werden, da gesondert noch die Verteilung des N- und R-Status in den beiden Kohorten betrachtet wurden (s.u.). Da diese tumorbezogenen Merkmale meistens erst postoperativ bestimmt werden können, können sie bei der Behandlungswahl des Karzinoms nicht mit einbezogen werden. Sie können höchstens postoperativ zur Einschätzung des Nutzens der operativen Maßnahme beitragen.

Das Gleiche gilt für die therapiebezogenen Merkmale. So wurden die adjuvante Chemotherapie, der Resektionsstatus sowie die venöse Resektion, welche im starken Zusammenhang mit der venösen Infiltration steht, als statistisch signifikante Einflussfaktoren für die Prognose ermittelt. Der Resektionsstatus wird in dieser Studie als signifikanter Risikofaktor klassifiziert, dieser Effekt ist auch in der Literatur seit der Revision der R1-Kriterien unumstritten (Verbeke et al. 2006, 1232; Esposito et al. 2008, 1651; Hartwig et al. 2011, 315; Ferrone et al. 2012, 46; Konstantinidis et al. 2013, 733-734; Jamieson et al. 2013, 511). Mit der

Literatur im Widerspruch steht das Analyseergebnis des Merkmals „venöse Resektion“. In dieser Arbeit wurde für dieses Merkmal in der univariaten Analyse eine Signifikanz hinsichtlich des Prognoseeinflusses erreicht. Eine jüngst veröffentlichte Metaanalyse hat jedoch ergeben, dass bei Betrachtung dieses Merkmals kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Überlebensprognose vorliegt. Die Autoren kommen deswegen zu dem Schluss, dass eine venöse Resektion gerechtfertigt ist, weil auch die perioperative Morbiditätsrate nicht erhöht ist (Zhou et al. 2012, 888, 890). Da in dieser Arbeit auch schon eine Signifikanz bei der histologisch gesicherten venösen Infiltration erreicht wurde, ist es auf Grund des engen klinischen Zusammenhangs dieser beiden Merkmale nicht abwegig, dass für die venöse Resektion ebenfalls ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt wurde. Die adjuvante Chemotherapie stellt in dieser Arbeit mit einer Odds Ratio von 6,888 in der univariaten Analyse den stärksten Prognosefaktor dar. Eine adjuvante Chemotherapie sollte also in jedem Fall in Erwägung gezogen werden, der Nutzen auf das Gesamtüberleben wurde bereits in der Literatur beschrieben (Boeck et al. 2007, 319; Oettle et al. 2007, 274). Allerdings liegt bei diesem Merkmal ein Bias vor, da dieses Merkmal eher ein Symptomzeichen für den Schweregrad des Pankreaskarzinoms darstellt. Es wurde aus diesem Grunde nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen. Neben diesen statistisch signifikanten Ergebnissen wurde zusätzlich in dieser Untergruppe bei dem Merkmal „neoadjuvante Therapie“ eine Tendenz festgestellt. So wurden in dem Kollektiv der Kurzzeitüberleber 15,2% (7/46) der Patienten neoadjuvant therapiert, während es bei den Langzeitüberlebenden nur bei 5,9% (3/51) zu einer neoadjuvanten Therapie kam. Meist handelte es sich hierbei um einen palliativen Ansatz. Folglich ist erkennbar, dass nach einer neoadjuvanten Therapie sich der Entschluss für eine Operation im Hinblick auf das Gesamtüberleben meistens nicht als lohnend herausgestellt hat. Andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass bei initial irresektablen Pankreaskarzinomen nach Anwendung einer neoadjuvanten Therapie bei ca. 40% ein kurativer Resektionsansatz möglich war und die postoperativen Überlebensdaten den Patienten glichen, deren Karzinome bereits initial resezierbar waren (Laurence et al. 2011, 2059; Strobel et al. 2012, 33; Barugola et al. 2012, 132). Der allgemeine Nutzen einer neoadjuvanten Therapie zusätzlich zu einer adjuvanten Chemotherapie sollte allerdings noch in weiteren randomisierten Studien untersucht werden (Herrerros-Villanueva et al. 2012, 1569). Gemeinsam ist diesen therapiebezogenen Merkmalen, dass auch hier wiederum die Therapieentscheidung erst im Rückblick beurteilt werden kann, weil es sich bereits um therapeutische Maßnahmen handelt.

Es wurden in dieser Studie nicht immer das gesamte Patientenkollektiv betrachtet, sondern auch gewisse Untergruppen. So wurden die Laborparameter von Patienten ohne präoperative Stenteinlage im Hinblick auf ihr postoperatives Überleben analysiert. Statistisch signifikant ist hierbei der Wert für Bilirubin. So wird das Risiko bei einem Bilirubinwert von mehr als 1,2 mg/dl um den Faktor 4,297 erhöht, postoperativ der Kohorte 1 anzugehören. Der Bilirubinwert stellt somit in dieser Untergruppe einen signifikanten Prognosefaktor

dar, während er bei der Betrachtung im Gesamtkollektiv keinen Aussagewert besitzt. In der vorherrschenden Literatur gab es bezüglich der Signifikanz dieses Laborparameters inkongruente Ergebnisse, diese haben den Laborparameter aber immer nur für das Gesamtkollektiv analysiert (Schmidt 2004, 721; Cleary et al. 2004, 730; Winter et al. 2006, 1202; Garcea et al. 2008, 106; Barugola et al. 2009, 3318). Interessant hierbei ist, dass es sich bei diesem Laborparameter um einen präoperativen Faktor handelt. Somit könnte dieser Laborparameter zumindest bei Patienten ohne präoperative Stenteinlage zur Bestimmung der Behandlungsmaßnahmen herangezogen werden. Dies könnte ein Ausgangspunkt für weitere Analysen in diese Richtung darstellen.

Des Weiteren wurde die Verteilung der Patienten in Bezug auf ihre Lymphknotenmetastasen und den Resektionsstatus innerhalb der beiden Kohorten betrachtet. So finden sich in der Gruppe der Langzeitüberleber Patienten wieder, die sowohl einen N1- als auch einen R1-Status aufweisen. Demgegenüber stehen Patienten, die trotz eines N0- sowie R0-Status im Kollektiv der Kurzzeitüberleber sind. Bei manchen dieser Patienten ist diese gruppenuntypische Konstellation mit Hilfe weiterer Merkmale nachvollziehbar, bei den meisten ist dieses Überleben allerdings durch die hier erfassten Parameter nicht zu erklären. Auch andere Studien haben dieses Phänomen schon festgestellt (Schnelldorfer et al. 2008, 461; Ferrone et al. 2012, 47, 48). Somit scheinen für das Langzeitüberleben auch andere Faktoren eine Rolle zu spielen, zum Beispiel die genetischen sowie molekularbiologischen Eigenschaften des Tumors. Diese sollten deswegen zur Therapieentscheidung und Prognoseeinschätzung mit in Betrachtung gezogen werden (Ferrone et al. 2012, 48; Iacobuzio-Donahue 2012, 1652). Ziel dieser Arbeit war es, ein Modell zu entwickeln, das einen signifikanten Aussagewert bezüglich der Prognose des Tumors treffen und damit zu einer Therapieentscheidung herangezogen werden kann. In der multivariaten Analyse stellte sich jedoch nur der Resektionsstatus als ein signifikanter Prognosefaktor heraus. Somit war die Bildung eines Prädiktionsmodells in dieser Arbeit nicht möglich. Auffällig dabei ist, dass in dem Modell der N-Status keine Signifikanz erreicht, obwohl er bei alleiniger Betrachtung einen der stärksten signifikanten Prognosefaktoren darstellt. Klinische bzw. präoperative Merkmale konnten auf Grund fehlender Signifikanz in der univariaten Analyse erst gar nicht zur Berechnung in dieses Modell eingeschlossen werden. In der vorhandenen Literatur sind bisher nur wenige Prädiktionsmodelle beschrieben: So besteht eine Überlebensprognose anhand der UICC-Stadien, das Nomogramm des MSKCCs sowie ein präoperatives Prädiktionsmodell von Barugola et al. (Bilimoria et al. 2007; Brennan et al. 2004, 296; Barugola et al. 2009, 3321). Das lässt erkennen, dass es insgesamt sehr schwierig ist, pankreaskarzinomspezifische Prognosefaktoren auszumachen. Dies kann man schon daran sehen, dass verschiedene Studien und Metaanalysen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Signifikanz der einzelnen Prognosefaktoren kommen. Auch liegen kaum klinische bzw. präoperative Risikofaktoren vor, welche die Prognose signifikant beeinflussen. Ein Grund dafür könnte sein, dass das Pankreaskarzinom fast gar keine spezifischen Symptome aufweist. In dieser

Arbeit liegt es allerdings auch an der unstandardisierten Datenerfassung sowie an dem retrospektiven Studiendesign. Somit war es leider in dieser Arbeit ebenfalls nicht möglich, ein klinisches bzw. präoperatives Prädiktionsmodell zu erstellen. Dazu scheint es, dass molekularbiologische Faktoren ebenfalls eine Rolle für das Ansprechen einer bestimmten Therapie spielen (Ferrone et al. 2012, 48; Iacobuzio-Donahue 2012, 1652). Auf Grund dieser Konstellation dürfte es auch in der Zukunft schwierig sein, ein Modell zu erstellen, welches bereits präoperativ über das prognostische Ansprechen einer chirurgischen Behandlung Auskunft geben und somit zu einer sinnvollen Therapieentscheidung herangezogen werden kann.

# Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jörg Kleeff für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe mitarbeiten zu können, danken. Besonderen Dank möchte ich PD Dr. med. Christoph Michalski und Carsten Jäger aussprechen für die großartige Unterstützung, freundschaftliche Betreuung und Hilfestellung in allen Belangen. Herzlichen Dank auch an meine Familie und Freunde, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.



# Literaturverzeichnis

- Adler, G./Seufferlein, T./Bischoff, S./Brambs, H.-J./Feuerbach, S./Grabenbauer, G./Hahn, S./Heinemann, V./Hohenberger, W./Langrehr, J./Lutz, M./Micke, O./Neuhaus, H./Neuhaus, P./Oettle, H./Schlag, P./Schmid, R./Schmiegel, W./Schlottmann, K./Werner, J./Wiedenmann, B./Kopp, I. (2007). S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007. In: Zeitschrift für Gastroenterologie 45.6, S. 487–523.
- Andrén-Sandberg, Åke (2012). Prognostic factors in pancreatic cancer. In: North American Journal of Medical Sciences 4.1, S. 9.
- Arslan, Alan A. (2010). Anthropometric Measures, Body Mass Index, and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis From the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan) Pancreatic Cancer Risk. In: Archives of Internal Medicine 170.9, S. 791.
- Bahra, M./Jacob, D. (2008). Surgical palliation of advanced pancreatic cancer. In: Recent results in cancer research 177, S. 111–120.
- Ballehaninna, Umashankar K./Chamberlain, Ronald S. (2012). The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. In: Journal of gastrointestinal oncology 3.2, S. 105–119.
- Barugola, Giuliano/Partelli, Stefano/Marcucci, Stefano/Sartori, Nora/Capelli, Paola/Bassi, Claudio/Pederzoli, Paolo/Falconi, Massimo (2009). Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection? In: Annals of surgical oncology 16.12, S. 3316–3322.
- Barugola, Giuliano/Partelli, Stefano/Crippa, Stefano/Capelli, Paola/D’Onofrio, Mirko/Pederzoli, Paolo/Falconi, Massimo (2012). Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy. In: American journal of surgery 203.2, S. 132–139.
- Bhatti, Imran/Peacock, Oliver/Awan, Altaf K./Semeraro, David/Larvin, Michael/Hall, Richard I. (2010). Lymph node ratio versus number of affected lymph nodes as predictors of survival for resected pancreatic adenocarcinoma. In: World journal of surgery 34.4, S. 768–775.
- Bilimoria, Karl Y./Bentrem, David J./Ko, Clifford Y./Ritchey, Jamie/Stewart, Andrew K./Winchester, David P./Talamonti, Mark S. (2007). Validation of the 6th edition AJCC pancreatic cancer staging system. In: Cancer 110.4, S. 738–744.
- Birth, M./Ittel, T.H./Pereira, P.L (2010). Hepatobiliäre und Pankreastumoren: Interdisziplinäres Vorgehen. Springer.
- Blackford, A./Serrano, O. K./Wolfgang, C. L./Parmigiani, G./Jones, S./Zhang, X./Parsons, D. W./Lin, J. C.-H./Leary, R. J./Eshleman, J. R./Goggins, M./Jaffee, E. M./Iacobuzio-Donahue, C. A./Maitra, A./Cameron, J. L./Olino, K./Schulick, R./Winter, J./Herman,

- J. M./Laheru, D./Klein, A. P./Vogelstein, B./Kinzler, K. W./Velculescu, V. E./Hruban, R. H. (2009). SMAD4 Gene Mutations Are Associated with Poor Prognosis in Pancreatic Cancer. In: *Clinical Cancer Research* 15.14, S. 4674–4679.
- Boeck, Stefan/Ankerst, Donna Pauler/Heinemann, Volker (2007). The role of adjuvant chemotherapy for patients with resected pancreatic cancer: systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. In: *Oncology* 72.5-6, S. 314–321.
- Bosetti, C./Lucenteforte, E./Silverman, D. T./Petersen, G./Bracci, P. M./Ji, B. T./Negri, E./Li, D./Risch, H. A./Olson, S. H./Gallinger, S./Miller, A. B./Mesquita, H. B. Bueno-de-Talamini, R./Polesel, J./Ghadirian, P./Baghurst, P. A./Zatonski, W./Fontham, E./Bamlet, W. R./Holly, E. A./Bertuccio, P./Gao, Y. T./Hassan, M./Yu, H./Kurtz, R. C./Cotterchio, M./Su, J./Maisonneuve, P./Duell, E. J./Boffetta, P./La Vecchia, C. (2012). Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23.7, S. 1880–1888.
- Brennan, Murray F./Kattan, Michael W./Klimstra, David/Conlon, Kevin (2004). Prognostic Nomogram for Patients Undergoing Resection for Adenocarcinoma of the Pancreas. In: *Annals of Surgery* 240.2, S. 293–298.
- Brodovicz, K. G./Kou, T. D./Alexander, C. M./O'Neill, E. A./Engel, S. S./Girman, C. J./Goldstein, B. J. (2012). Impact of diabetes duration and chronic pancreatitis on the association between type 2 diabetes and pancreatic cancer risk. In: *Diabetes, obesity & metabolism* 14.12, S. 1123–1128.
- Burris, H. A. 3rd/Moore, M. J./Andersen, J./Green, M. R./Rothenberg, M. L./Modiano, M. R./Cripps, M. C./Portenoy, R. K./Storniolo, A. M./Tarassoff, P./Nelson, R./Dorr, F. A./Stephens, C. D./Hoff, D. D. von (1997). Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15.6, S. 2403–2413.
- Castro, S. M. M. de/Biere, S. S. A. Y./Lagarde, S. M./Busch, O. R. C./Gulik, T. M. van/Gouma, D. J. (2009). Validation of a nomogram for predicting survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. In: *The British journal of surgery* 96.4, S. 417–423.
- Chari, Suresh T./Leibson, Cynthia L./Rabe, Kari G./Ransom, Jeanine/Andrade, Mariza de/Petersen, Gloria M. (2005). Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study. In: *Gastroenterology* 129.2, S. 504–511.
- Cleary, Sean P./Gryfe, Robert/Guindi, Maha/Greig, Paul/Smith, Lloyd/Mackenzie, Robert/Strasberg, Steven/Hanna, Sherif/Taylor, Bryce/Langer, Bernard/Gallinger, Steven (2004). Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. In: *Journal of the American College of Surgeons* 198.5, S. 722–731.
- Conroy, Thierry/Desseigne, Françoise/Ychou, Marc/Bouché, Olivier/Guimbaud, Rosine/Bécouarn, Yves/Adenis, Antoine/Raoul, Jean-Luc/Gourgou-Bourgade, Sophie/La

- Fouchardière, Christelle de/Bennouna, Jaafar/Bachet, Jean-Baptiste/Khemissa-Akouz, Faiza/Péré-Vergé, Denis/Delbaldo, Catherine/Assenat, Eric/Chauffert, Bruno/Michel, Pierre/Montoto-Grillot, Christine/Ducreux, Michel (2011). FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. In: *New England Journal of Medicine* 364.19, S. 1817–1825.
- Crippa, Stefano/Partelli, Stefano/Zamboni, Giuseppe/Barugola, Giuliano/Capelli, Paola/Inama, Marco/Bassi, Claudio/Pederzoli, Paolo/Falconi, Massimo (2012). Poorly differentiated resectable pancreatic cancer: is upfront resection worthwhile? In: *Surgery* 152.3 Suppl 1, S112–9.
- Deutschland e.V./Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiologie Krebsregister (2012). *Krebs in Deutschland 2007/2008*. Bd. 8.
- Diener, Markus K./Knaebel, Hanns-Peter/Heukaufer, Christina/Antes, Gerd/Buchler, Markus W./Seiler, Christoph M. (2007). A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. In: *Annals of surgery* 245.2, S. 187–200.
- Dindo, Daniel/Demartines, Nicolas/Clavien, Pierre-Alain (2004). Classification of Surgical Complications. In: *Annals of Surgery* 240.2, S. 205–213.
- Durst, J. (1998). *Bauchchirurgie: Operationslehre mit topographischer Anatomie: Standards der Viszeralchirurgie*. Schattauer.
- Erkan, Mert/Adler, Guido/Apte, Minoti V./Bachem, Max G./Buchholz, Malte/Detlefsen, Sonke/Esposito, Irene/Friess, Helmut/Gress, Thomas M./Habisch, Hans-Joerg/Hwang, Rosa F./Jaster, Robert/Kleeff, Jorg/Kloppel, Gunter/Kordes, Claus/Logsdon, Craig D./Masamune, Atsushi/Michalski, Christoph W./Oh, Junseo/Phillips, Phoebe A./Pinzani, Massimo/Reiser-Erkan, Carolin/Tsukamoto, Hidekazu/Wilson, Jeremy (2012a). StellaTUM: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. In: *Gut* 61.2, S. 172–178.
- Erkan, Mert/Hausmann, Simone/Michalski, Christoph W./Fingerle, Alexander A./Dobritz, Martin/Kleeff, Jorg/Friess, Helmut (2012b). The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications. In: *Nature reviews* 9.8, S. 454–467.
- Esposito, Irene/Kleeff, Jorg/Bergmann, Frank/Reiser, Caroline/Herpel, Esther/Friess, Helmut/Schirmacher, Peter/Buchler, Markus W. (2008). Most pancreatic cancer resections are R1 resections. In: *Annals of surgical oncology* 15.6, S. 1651–1660.
- Ferrone, C. R. (2006). Perioperative CA19-9 Levels Can Predict Stage and Survival in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. In: *Journal of Clinical Oncology* 24.18, S. 2897–2902.
- Ferrone, Cristina R./Kattan, Michael W./Tomlinson, James S./Thayer, Sarah P./Brennan, Murray F./Warshaw, Andrew L. (2005). Validation of a postresection pancreatic adenocarcinoma nomogram for disease-specific survival. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23.30, S. 7529–7535.

- Ferrone, Cristina R./Pieretti-Vanmarcke, Rafael/Bloom, Jordan P./Zheng, Hui/Szymonifka, Jackye/Wargo, Jennifer A./Thayer, Sarah P./Lauwers, Gregory Y./Deshpande, Vikram/Mino-Kenudson, Mari/Fernandez-Del Castillo, Carlos/Lillemoe, Keith D./Warshaw, Andrew L. (2012). Pancreatic ductal adenocarcinoma: Long-term survival does not equal cure. In: *Surgery* 152.3 Suppl 1, S43–9.
- Freelove, Robert/Walling, Anne D. (2006). Pancreatic cancer: diagnosis and management. In: *American family physician* 73.3, S. 485–492.
- Gaag, N. A. van der/Kloek, J. J./Castro, S. M. M. de/Busch, O. R. C./Gulik, T. M. van/Gouma, D. J. (2009). Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 13.4, S. 814–820.
- Garcea, Giuseppe/Dennison, Ashley R./Pattenden, Clare J./Neal, Christopher P./Sutton, Christopher D./Berry, David P. (2008). Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. In: *JOP : Journal of the pancreas* 9.2, S. 99–132.
- Genkinger, J. M./Spiegelman, D./Anderson, K. E./Bergkvist, L./Bernstein, L./Brandt, P. A. van den/English, D. R./Freudenheim, J. L./Fuchs, C. S./Giles, G. G./Giovannucci, E./Hankinson, S. E./Horn-Ross, P. L./Leitzmann, M./Mannisto, S./Marshall, J. R./McCullough, M. L./Miller, A. B./Reding, D. J./Robien, K./Rohan, T. E./Schatzkin, A./Stevens, V. L./Stolzenberg-Solomon, R. Z./Verhage, B. A./Wolk, A./Ziegler, R. G./Smith-Warner, S. A. (2009). Alcohol Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Pooled Analysis of Fourteen Cohort Studies. In: *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18.3, S. 765–776.
- Genkinger, Jeanine M./Spiegelman, Donna/Anderson, Kristin E./Bernstein, Leslie/Brandt, Piet A. van den/Calle, Eugenia E./English, Dallas R./Folsom, Aaron R./Freudenheim, Jo L./Fuchs, Charles S./Giles, Graham G./Giovannucci, Edward/Horn-Ross, Pamela L./Larsson, Susanna C./Leitzmann, Michael/Männistö, Satu/Marshall, James R./Miller, Anthony B./Patel, Alpa V./Rohan, Thomas E./Stolzenberg-Solomon, Rachael Z./Verhage, Bas A. J./Virtamo, Jarmo/Willcox, Bradley J./Wolk, Alicja/Ziegler, Regina G./Smith-Warner, Stephanie A. (2011). A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. In: *International Journal of Cancer* 129.7, S. 1708–1717.
- Gooiker, G. A./Gijn, W. van/Wouters, M. W. J. M./Post, P. N./Velde, C. J. H. van de/Tollenaar, R. A. E. M. (2011). Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. In: *British Journal of Surgery* 98.4, S. 485–494.
- Gourgou-Bourgade, Sophie/Bascoul-Molleivi, Caroline/Desseigne, Françoise/Ychou, Marc/Bouche, Olivier/Guimbaud, Rosine/Becouarn, Yves/Adenis, Antoine/Raoul, Jean-Luc/Boige, Valerie/Berille, Jocelyne/Conroy, Thierry (2013). Impact of FOLFIRINOX

- compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31.1, S. 23–29.
- Hackert, Thilo/Büchler, Markus W. (2010). Pankreaskarzinom – Standards der chirurgischen Therapie. In: *Viszeralmedizin* 26.2, S. 97–102.
- Hallemeier, Christopher L./Botros, Maikel/Corsini, Michele M./Haddock, Michael G./Gunderson, Leonard L./Miller, Robert C. (2011). Preoperative CA 19-9 level is an important prognostic factor in patients with pancreatic adenocarcinoma treated with surgical resection and adjuvant concurrent chemoradiotherapy. In: *American journal of clinical oncology* 34.6, S. 567–572.
- Han, Sung-Sik/Jang, Jin-Young/Kim, Sun-Whe/Kim, Woo-Ho/Lee, Kuhn Uk/Park, Yong-Hyun (2006). Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. In: *Pancreas* 32.3, S. 271–275.
- Hartwig, Werner/Hackert, Thilo/Hinz, Ulf/Gluth, Alexander/Bergmann, Frank/Strobel, Oliver/Buchler, Markus W./Werner, Jens (2011). Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. In: *Annals of surgery* 254.2, S. 311–319.
- Hata, Shojiro/Sakamoto, Yoshihiro/Yamamoto, Yusuke/Nara, Satoshi/Esaki, Minoru/Shimada, Kazuaki/Kosuge, Tomoo (2012). Prognostic impact of postoperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. In: *Annals of surgical oncology* 19.2, S. 636–641.
- Herreros-Villanueva, Marta/Hijona, Elizabeth/Cosme, Angel/Bujanda, Luis (2012). Adjuvant and neoadjuvant treatment in pancreatic cancer. In: *World journal of gastroenterology : WJG* 18.14, S. 1565–1572.
- Hess, Viviane/Glimelius, Bengt/Grawe, Philipp/Dietrich, Daniel/Bodoky, Gyorgy/Ruhstaller, Thomas/Bajetta, Emilio/Saletti, Piercarlo/Figer, Arie/Scheithauer, Werner/Herrmann, Richard (2008). CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. In: *The lancet oncology* 9.2, S. 132–138.
- Hidalgo, Manuel (2010). Pancreatic cancer. In: *The New England journal of medicine* 362.17, S. 1605–1617.
- Hoff, Daniel D. von/Ervin, Thomas/Arena, Francis P./Chiorean, E. Gabriela/Infante, Jeffrey/Moore, Malcolm/Seay, Thomas/Tjulandin, Sergei A./Ma, Wen Wee/Saleh, Mansoor N./Harris, Marion/Reni, Michele/Dowden, Scot/Laheru, Daniel/Bahary, Nathan/Ramanathan, Ramesh K./Tabernero, Josep/Hidalgo, Manuel/Goldstein, David/Cutsem, Eric van/Wei, Xinyu/Iglesias, Jose/Renschler, Markus F. (2013). Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. In: *The New England journal of medicine* 369.18, S. 1691–1703.

- House, Michael G./Gonen, Mithat/Jarnagin, William R./D'Angelica, Michael/Dematteo, Ronald P./Fong, Yuman/Brennan, Murray F./Allen, Peter J. (2007). Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 11.11, S. 1549–1555.
- Hüser, N./Michalski, C. W./Schuster, T./Friess, H./Kleeff, J. (2009). Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. In: *The British journal of surgery* 96.7, S. 711–719.
- Iacobuzio-Donahue, Christine A. (2012). Personalized medicine in pancreatic cancer: prognosis and potential implications for therapy. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 16.9, S. 1651–1652.
- International Agency for Research on Cancer/GLOBOCAN (2008). Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. URL: <http://globocan.iarc.fr/> (letzter Zugriff am 05. 12. 2013).
- Jamieson, Nigel B./Chan, Nigel I. J./Foulis, Alan K./Dickson, Euan J./McKay, Colin J./Carter, C. Ross (2013). The prognostic influence of resection margin clearance following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 17.3, S. 511–521.
- Jiao, Li/Berrington Gonzalez, Amy de/Hartge, Patricia/Pfeiffer, Ruth M./Park, Yikyung/Freedman, D. Michal/Gail, Mitchell H./Alavanja, Michael C. R./Albanes, Demetrius/Beane Freeman, Laura E./Chow, Wong-Ho/Huang, Wen-Yi/Hayes, Richard B./Hoppin, Jane A./Ji, Bu-Tian/Leitzmann, Michael F./Linnet, Martha S./Meinhold, Cari L./Schairer, Catherine/Schatzkin, Arthur/Virtamo, Jarmo/Weinstein, Stephanie J./Zheng, Wei/Stolzenberg-Solomon, Rachael Z. (2010). Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. In: *Cancer causes & control : CCC* 21.8, S. 1305–1314.
- Kim, Charles B./Ahmed, Shuja/Hsueh, Eddy C. (2011a). Current surgical management of pancreatic cancer. In: *Journal of gastrointestinal oncology* 2.3, S. 126–135.
- Kim, Seung Tae/Lim, Do Hyoung/Jang, Kee-Taek/Lim, Taekyu/Lee, Jeeyun/Choi, Yoon-La/Jang, Hye-Lim/Yi, Jun Ho/Baek, Kyung Kee/Park, Se Hoon/Park, Young Suk/Lim, Ho Yeong/Kang, Won Ki/Park, Joon Oh (2011b). Impact of KRAS mutations on clinical outcomes in pancreatic cancer patients treated with first-line gemcitabine-based chemotherapy. In: *Molecular cancer therapeutics* 10.10, S. 1993–1999.
- Klein, Alison P. (2012). Genetic susceptibility to pancreatic cancer. In: *Molecular carcinogenesis* 51.1, S. 14–24.
- Konstantinidis, Ioannis T./Warshaw, Andrew L./Allen, Jill N./Blaszkiwsky, Lawrence S./Castillo, Carlos Fernandez-Del/Deshpande, Vikram/Hong, Theodore S./Kwak, Eunice L./Lauwers, Gregory Y./Ryan, David P./Wargo, Jennifer A./Lillemoe, Keith D./

- Ferrone, Cristina R. (2013). Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for r1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" r0 resection? In: *Annals of surgery* 257.4, S. 731–736.
- Krejs, Guenter J. (2010). Pancreatic Cancer: Epidemiology and Risk Factors. In: *Digestive Diseases* 28.2, S. 355–358.
- Kuhlmann, K. F. D./Castro, S. M. M. de/Wesseling, J. G./Kate, F. J. W. ten/Offerhaus, G. J. A./Busch, O. R. C./Gulik, T. M. van/Obertop, H./Gouma, D. J. (2004). Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 40.4, S. 549–558.
- La Torre, Marco/Cavallini, Marco/Ramacciato, Giovanni/Cosenza, Giulia/Rossi Del Monte, Simone/Nigri, Giuseppe/Ferri, Mario/Mercantini, Paolo/Ziparo, Vincenzo (2011). Role of the lymph node ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. Impact on patient stratification and prognosis. In: *Journal of surgical oncology* 104.6, S. 629–633.
- La Torre, Marco/Nigri, Giuseppe/Ferrari, Linda/Cosenza, Giulia/Ravaioli, Matteo/Ramacciato, Giovanni (2012). Hospital volume, margin status, and long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. In: *The American surgeon* 78.2, S. 225–229.
- Landi, Stefano (2009). Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature. In: *Mutation research* 681.2-3, S. 299–307.
- Larsson, S. C./Wolk, A. (2012). Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. In: *British Journal of Cancer* 106.3, S. 603–607.
- Larsson, Susanna C./Orsini, Nicola/Wolk, Alicja (2007). Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. In: *International Journal of Cancer* 120.9, S. 1993–1998.
- Laurence, Jerome Martin/Tran, Peter Duy/Morarji, Kavita/Eslick, Guy D./Lam, Vincent Wai To/Sandroussi, Charbel (2011). A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 15.11, S. 2059–2069.
- Lowenfels, A. B./Maisonneuve, P./Cavallini, G./Ammann, R. W./Lankisch, P. G./Andersen, J. R./Dimagno, E. P./Andren-Sandberg, A./Domellof, L. (1993). Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. In: *The New England journal of medicine* 328.20, S. 1433–1437.
- Lowenfels, Albert B./Maisonneuve, Patrick (2004). Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. In: *Japanese journal of clinical oncology* 34.5, S. 238–244.
- Lüllmann-Rauch, R. (2009). *Histologie*. Thieme.
- Lynch, Shannon M./Vrieling, Alina/Lubin, Jay H./Kraft, Peter/Mendelsohn, Julie B./Hartge, Patricia/Canzian, Federico/Stepkowski, Emily/Arslan, Alan A./Gross, My-

- ron/Helzlsouer, Kathy/Jacobs, Eric J./LaCroix, Andrea/Petersen, Gloria/Zheng, Wei/Albanes, Demetrius/Amundadottir, Laufey/Bingham, Sheila A./Boffetta, Paolo/Boutron-Ruault, Marie-Christine/Chanock, Stephen J./Clipp, Sandra/Hoover, Robert N./Jacobs, Kevin/Johnson, Karen C./Kooperberg, Charles/Luo, Juhua/Messina, Catherine/Palli, Domenico/Patel, Alpa V./Riboli, Elio/Shu, Xiao-Ou/Rodriguez Suarez, Laudina/Thomas, Gilles/Tjonneland, Anne/Tobias, Geoffrey S./Tong, Elissa/Trichopoulos, Dimitrios/Virtamo, Jarmo/Ye, Weimin/Yu, Kai/Zeleniuch-Jacquette, Anne/Mesquita, H. Bas Bueno-de-Stolzenberg-Solomon, Rachael Z. (2009). Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. In: *American journal of epidemiology* 170.4, S. 403–413.
- Maisonneuve, Patrick/Lowenfels, Albert B. (2010). Epidemiology of Pancreatic Cancer: An Update. In: *Digestive Diseases* 28.4-5, S. 645–656.
- Michalski, C. W./Kleeff, J./Wente, M. N./Diener, M. K./Buchler, M. W./Friess, H. (2007a). Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. In: *The British journal of surgery* 94.3, S. 265–273.
- Michalski, Christoph W./Weitz, Jurgen/Buchler, Markus W. (2007b). Surgery insight: surgical management of pancreatic cancer. In: *Nature clinical practice* 4.9, S. 526–535.
- Michaud, D. S. (2004). Epidemiology of pancreatic cancer. In: *Minerva Chir* 59.2, S. 99–111.
- Moore, M. J./Goldstein, D./Hamm, J./Figer, A./Hecht, J. R./Gallinger, S./Au, H. J./Murawa, P./Walde, D./Wolff, R. A./Campos, D./Lim, R./Ding, K./Clark, G./Voskoglou-Nomikos, T./Ptasynski, M./Parulekar, W. (2007). Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. In: *Journal of Clinical Oncology* 25.15, S. 1960–1966.
- Moss, A. C./Morris, E./Mac Mathuna, P. (2006). Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. In: *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2, S. CD004200.
- Nagai, Shunji/Fujii, Tsutomu/Kodera, Yasuhiro/Kanda, Mitsuro/Sahin, Tevfik T./Kanzaki, Akiyuki/Yamada, Suguru/Sugimoto, Hiroyuki/Nomoto, Shuji/Takeda, Shin/Morita, Satoshi/Nakao, Akimasa (2011). Impact of operative blood loss on survival in invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: *Pancreas* 40.1, S. 3–9.
- National Cancer Institute (2011). Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Statistics Review. URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html> (letzter Zugriff am 05.12.2013).
- Neoptolemos, John P./Stocken, Deborah D./Bassi, Claudio/Ghaneh, Paula/Cunningham, David/Goldstein, David/Padbury, Robert/Moore, Malcolm J./Gallinger, Steven/Mariette, Christophe/Wente, Moritz N./Izbicki, Jakob R./Friess, Helmut/Lerch, Markus M./Dervenis, Christos/Olah, Attila/Butturini, Giovanni/Doi, Ryuichiro/Lind, Pehr A./



- Smith, David/Valle, Juan W./Palmer, Daniel H./Buckels, John A./Thompson, Joyce/McKay, Colin J./Rawcliffe, Charlotte L./Buchler, Markus W. (2010). Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association* 304.10, S. 1073–1081.
- Oettle, Helmut/Post, Stefan/Neuhaus, Peter/Gellert, Klaus/Langrehr, Jan/Ridwelski, Karsten/Schramm, Harald/Fahlke, Joerg/Zuelke, Carl/Burkart, Christof/Gutberlet, Klaus/Kettner, Erika/Schmalenberg, Harald/Weigang-Koehler, Karin/Bechstein, Wolf-Otto/Niedergethmann, Marco/Schmidt-Wolf, Ingo/Roll, Lars/Doerken, Bernd/Riess, Hanno (2007). Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association* 297.3, S. 267–277.
- Okusaka, T./Okada, S./Ueno, H./Ikeda, M./Shimada, K./Yamamoto, J./Kosuge, T./Yamasaki, S./Fukushima, N./Sakamoto, M. (2001). Abdominal pain in patients with resectable pancreatic cancer with reference to clinicopathologic findings. In: *Pancreas* 22.3, S. 279–284.
- Pawlik, Timothy M./Gleisner, Ana L./Cameron, John L./Winter, Jordan M./Assumpcao, Lia/Lillemo, Keith D./Wolfgang, Christopher/Hruban, Ralph H./Schulick, Richard D./Yeo, Charles J./Choti, Michael A. (2007). Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. In: *Surgery* 141.5, S. 610–618.
- Riall, Taylor S. (2009). What is the effect of age on pancreatic resection? In: *Advances in surgery* 43, S. 233–249.
- Ridder, G. J./Klempnauer, J. (1995). Back pain in patients with ductal pancreatic cancer. Its impact on resectability and prognosis after resection. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 30.12, S. 1216–1220.
- Riediger, Hartwig/Keck, Tobias/Wellner, Ulrich/Zur Hausen, Axel/Adam, Ulrich/Hopt, Ulrich T./Makowiec, Frank (2009). The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 13.7, S. 1337–1344.
- Riemann, J.F./Galle, P.R./Fischbach, W. (2007). *Gastroenterologie in Klinik und Praxis: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis Band 1: Intestinum*. Thieme.
- Ruiz-Tovar, Jaime/Martin-Perez, Elena/Fernandez-Contreras, Maria Encarnacion/Reguero-Callejas, Maria Eugenia/Gamallo-Amat, Carlos (2011). Identification of prognostic factors in pancreatic cancer. In: *Cirugia y cirujanos* 79.4, S. 313–322.
- Sahm, S./Caspary, W.F (2003). *Gastroenterologische Onkologie: Klinischer Leitfaden für Diagnostik und Therapie*. Schattauer.
- Sakorafas, George H./Smyrniotis, Vasileios (2012). Molecular biology of pancreatic cancer: how useful is it in clinical practice? In: *JOP : Journal of the pancreas* 13.4, S. 332–337.

- Sanjay, Pandanaboyana/Figueiredo, Rodrigo S. de/Leaver, Heather/Ogston, Simon/Kulli, Christoph/Polignano, Francesco M./Tait, Iain S. (2012). Preoperative serum C-reactive protein levels and post-operative lymph node ratio are important predictors of survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. In: *JOP : Journal of the pancreas* 13.2, S. 199–204.
- Schmidt, C. Max (2004). Pancreaticoduodenectomy: A 20-Year Experience in 516 Patients. In: *Archives of Surgery* 139.7, S. 718.
- Schnelldorfer, Thomas/Ware, Adam L./Sarr, Michael G./Smyrk, Thomas C./Zhang, Lizhi/Qin, Rui/Gullerud, Rachel E./Donohue, John H./Nagorney, David M./Farnell, Michael B. (2008). Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? In: *Annals of surgery* 247.3, S. 456–462.
- Seth, Akhil K./Argani, Pedram/Campbell, Kurtis A./Cameron, John L./Pawlik, Timothy M./Schulick, Richard D./Choti, Michael A./Wolfgang, Christopher L. (2008). Acinar cell carcinoma of the pancreas: an institutional series of resected patients and review of the current literature. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 12.6, S. 1061–1067.
- Sharma, Charu/Horowitz, David/Chabot, John/Saif, Muhammad Wasif (2011). Adjuvant Therapy of Pancreatic Cancer. Highlights from the "2011 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; June 3-7, 2011. In: *JOP : Journal of the pancreas* 12.4, S. 343–346.
- Siewert, J.R./Rothmund, M./Schumpelick, V. (2010). *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. Springer.
- Slidell, Mark B./Chang, David C./Cameron, John L./Wolfgang, Christopher/Herman, Joseph M./Schulick, Richard D./Choti, Michael A./Pawlik, Timothy M. (2008). Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. In: *Annals of surgical oncology* 15.1, S. 165–174.
- Sobin, L.H./Gospodarowicz, M.K./Wittekind, C. (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours*. Wiley.
- Sohn, T. A./Yeo, C. J./Cameron, J. L./Koniaris, L./Kaushal, S./Abrams, R. A./Sauter, P. K./Coleman, J./Hruban, R. H./Lillemoe, K. D. (2000). Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 4.6, S. 567–579.
- Stevens, R. J./Roddam, A. W./Beral, V. (2007). Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. In: *British Journal of Cancer* 96.3, S. 507–509.
- Stocken, D. D./Buchler, M. W./Dervenis, C./Bassi, C./Jeekel, H./Klinkenbijl, J. H. G./Bakkevold, K. E./Takada, T./Amano, H./Neoptolemos, J. P. (2005). Meta-analysis of

- randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. In: *British Journal of Cancer* 92.8, S. 1372–1381.
- Strobel, Oliver/Berens, Viktoria/Hinz, Ulf/Hackert, Thilo/Bergmann, Frank/Debus, Jurgen/Jager, Dirk/Buchler, Markus W./Werner, Jens (2012). Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, "unresectable" pancreatic cancer. In: *Surgery* 152.3 Suppl 1, S33–42.
- Tingstedt, Bobby/Johansson, Patrik/Andersson, Bodil/Andersson, Roland (2007). Predictive factors in pancreatic ductal adenocarcinoma: role of the inflammatory response. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 42.6, S. 754–759.
- Tramacere, Irene/Scotti, Lorenza/Jenab, Mazda/Bagnardi, Vincenzo/Bellocco, Rino/Rota, Matteo/Corrao, Giovanni/Bravi, Francesca/Boffetta, Paolo/La Vecchia, Carlo (2010). Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. In: *International journal of cancer* 126.6, S. 1474–1486.
- Trikudanathan, Guru/Philip, Aby/Dasanu, Constantin A./Baker, William L. (2011). Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. In: *JOP : Journal of the pancreas* 12.1, S. 26–31.
- Tumorregister München (2011). C25: Boesartige Neubildung des Pankreas (Pankreastumor, Pankreaskrebs, Pankreaskarzinom), Basis-Statistiken 1998-2011. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base\\_C25\\_\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C25__G.pdf) (letzter Zugriff am 05.12.2013).
- Turati, F./Galeone, C./Edefonti, V./Ferraroni, M./Lagiou, P./La Vecchia, C./Tavani, A. (2012). A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23.2, S. 311–318.
- Ueda, Michio/Endo, Itaru/Nakashima, Masayuki/Minami, Yuta/Takeda, Kazuhisa/Matsuo, Kenichi/Nagano, Yasuhiko/Tanaka, Kuniya/Ichikawa, Yasushi/Togo, Shinji/Kunisaki, Chikara/Shimada, Hiroshi (2009). Prognostic factors after resection of pancreatic cancer. In: *World journal of surgery* 33.1, S. 104–110.
- VanHouten, Jacob P./White, Rebekah R./Jackson, Gretchen Purcell (2012). A decision model of therapy for potentially resectable pancreatic cancer. In: *The Journal of surgical research* 174.2, S. 222–230.
- Verbeke, C. S./Leitch, D./Menon, K. V./McMahon, M. J./Guillou, P. J./Anthony, A. (2006). Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. In: *The British journal of surgery* 93.10, S. 1232–1237.
- Wagner, M./Redaelli, C./Lietz, M./Seiler, C. A./Friess, H./Büchler, M. W. (2004). Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. In: *British Journal of Surgery* 91.5, S. 586–594.
- Wasif, Nabil/Ko, Clifford Y./Farrell, James/Wainberg, Zev/Hines, Oscar J./Reber, Howard/Tomlinson, James S. (2010). Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer:

- should we include grade in AJCC staging? In: *Annals of surgical oncology* 17.9, S. 2312–2320.
- Winter, Jordan M./Cameron, John L./Campbell, Kurtis A./Arnold, Meghan A./Chang, David C./Coleman, JoAnn/Hodgin, Mary B./Sauter, Patricia K./Hruban, Ralph H./Riall, Taylor S./Schulick, Richard D./Choti, Michael A./Lillemoe, Keith D./Yeo, Charles J. (2006). 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 10.9, 1199–210; discussion 1210–1.
- Wolpin, Brian M./Kraft, Peter/Gross, Myron/Helzlsouer, Kathy/Mesquita, H. Bas Bueno-de-Stephowski, Emily/Stolzenberg-Solomon, Rachael Z./Arslan, Alan A./Jacobs, Eric J./LaCroix, Andrea/Petersen, Gloria/Zheng, Wei/Albanes, Demetrius/Allen, Naomi E./Amundadottir, Laufey/Anderson, Garnet/Boutron-Ruault, Marie-Christine/Buring, Julie E./Canzian, Federico/Chanock, Stephen J./Clipp, Sandra/Gaziano, John Michael/Giovannucci, Edward L./Hallmans, Goran/Hankinson, Susan E./Hoover, Robert N./Hunter, David J./Hutchinson, Amy/Jacobs, Kevin/Kooperberg, Charles/Lynch, Shannon M./Mendelsohn, Julie B./Michaud, Dominique S./Overvad, Kim/Patel, Alpa V./Rajkovic, Aleksandar/Sanchez, Maria-Jose/Shu, Xiao-Ou/Slimani, Nadia/Thomas, Gilles/Tobias, Geoffrey S./Trichopoulos, Dimitrios/Vineis, Paolo/Virtamo, Jarmo/Wactawski-Wende, Jean/Yu, Kai/Zeleniuch-Jacquotte, Anne/Hartge, Patricia/Fuchs, Charles S. (2010). Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. In: *Cancer research* 70.3, S. 1015–1023.
- Yekebas, Emre F./Bogoevski, Dean/Cataldegirmen, Guellue/Kunze, Christina/Marx, Andreas/Vashist, Yogesh K./Schurr, Paulus G./Liebl, Lena/Thieltges, Sabrina/Gawad, Karim A./Schneider, Claus/Izbicki, Jakob R. (2008). En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. In: *Annals of surgery* 247.2, S. 300–309.
- Yip, D./Karapetis, C./Strickland, A./Steer, C. B./Goldstein, D. (2006). Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. In: *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 3, S. CD002093.
- Zhou, Yanming/Zhang, Zhiming/Liu, Yujian/Li, Bin/Xu, Donghui (2012). Pancreatectomy Combined with Superior Mesenteric Vein–Portal Vein Resection for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. In: *World journal of surgery* 36.4, S. 884–891.