

Technische Universität München

Chirurgische Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar

der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Helmut Friess

Der Einfluss des Schweregrads der neuralen Invasion auf die Inzidenz eines Lokalrezidivs bei Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Anouk Fritz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Ihsan Ekin Demir
2. Prof. Dr. Maximilian Reichert

Die Dissertation wurde am 30.10.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	<i>Das Pankreaskarzinom – die Epidemiologie</i>	4
1.2	<i>Ätiologie</i>	4
1.3	<i>Symptomatik, Diagnostik und Staging</i>	5
1.3.1	Symptomatik	5
1.3.2	Diagnostik	6
1.3.3	Staging	7
1.4	<i>Therapie</i>	10
1.5	<i>Makroskopischer und mikroskopischer Aufbau des Organs und des Tumors</i>	14
1.6	<i>Pankreatische Neuropathie</i>	15
1.6.1	Neuroplastizität	15
1.6.2	Neuritis	16
1.6.3	„Neural Remodeling“	16
1.6.4	Neurale Invasion	16
1.7	<i>Klinische Bedeutung der neuralen Invasion</i>	18
2	Ziel der Studie	21
3	Methoden	22
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	22
3.2	<i>Neurale Invasion und „Neural Invasion Severity Score“</i>	24
3.3	<i>Statistische Auswertung</i>	25
4	Ergebnisse	27
4.1	<i>Patientenspezifische und klinische Merkmale</i>	27
4.2	<i>Tumorspezifische Merkmale</i>	28
4.3	<i>Neurale Invasion</i>	30
4.4	<i>Überlebensrate</i>	30

4.5	<i>Einfluss der neuralen Invasion auf das mediane Gesamtüberleben</i>	31
4.6	<i>Einfluss der neuralen Invasion auf das Fortschreiten der Tumorerkrankung</i>	33
4.7	<i>Einfluss der neuralen Invasion auf die Inzidenz eines Lokalrezidivs</i>	34
4.8	<i>Einfluss der neuralen Invasion auf die Fernmetastasierung</i>	35
4.9	<i>Weitere Subgruppenanalyse in Hinblick auf die Lokalisation des Tumors im Pankreas</i>	36
5	Diskussion	39
6	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	45
7	Literaturverzeichnis	46
8	Tabellenverzeichnis	49
9	Abbildungsverzeichnis	50
10	Danksagung	51

1 Einleitung

1.1 Das Pankreaskarzinom – die Epidemiologie

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas ist fatal. Bei Männern beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate ohne eine kurative Resektion 8%, bei Frauen 7% und ist somit die niedrigste Überlebensrate bei allen Krebserkrankungen in Deutschland (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Da die Inzidenz und die Mortalitätsrate ähnliche Fallzahlen haben, ist somit ein Langzeitüberleben sehr selten.

Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung, die im höheren Alter auftritt. In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Männern bei 70 Jahren und bei Frauen bei 76 Jahren (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Insgesamt wird 2018 mit einer Gesamtanzahl von 55.440 Neuerkrankungen alleine in den USA gerechnet (Siegel, Miller et al. 2018). Bei Männern rangiert das Pankreaskarzinom mit 29.200 Neuerkrankungen auf dem 11. Platz der häufigsten Krebsneuerkrankungen in den USA (Siegel, Miller et al. 2018). Bei den Frauen ist es mit 26.240 erwarteten Neuerkrankungen sogar der achte Platz (Siegel, Miller et al. 2018). Dieser Anzahl der Neuerkrankungen steht eine nur kaum geringere Anzahl der erwarteten Todesfälle gegenüber. So werden bei den Männern 2018 in den USA 23.020 Pankreaskarzinom assoziierte Todesfälle erwartet, bei Frauen sind es dagegen 21.310 Todesfällen (Siegel, Miller et al. 2018). Sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen, ist damit das Pankreaskarzinom nach den Lungen-/Bronchus-, den Prostata- bzw. den Brust- und den Dick-/Enddarmkarzinomen an vierter Stelle der häufigsten Todesfälle auf Grund einer Krebserkrankung (Siegel, Miller et al. 2018).

1.2 Ätiologie

Bei der Ätiologie für das Erkranken an einem Pankreaskarzinom muss zwischen genetischen und beeinflussbaren Risikofaktoren unterschieden werden. Auf der einen Seite konnten das Rauchen, ein erhöhter regelmäßiger Alkoholkonsum, ein Body-Mass-Index $> 40 \text{ kg/m}^2$, Diabetes Mellitus Typ I und II und vor allem die hereditäre chronische Pankreatitis als Risikofaktoren identifiziert werden (Becker, Hernandez et al. 2014). Zu den genetischen Faktoren gehören: Patienten mit einer hereditären

Pankreatitis (PRSS1 und SPINK1), mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom (STK11/LKB1), mit der familiären adenomatösen Polyposis (APC Gen) oder mit dem Lynch-Syndrom (hereditäres, nicht-polypöses Kolonkarzinom mit den Genen MLH1, MSH2 und MSH6) (Becker, Hernandez et al. 2014). Mutationen in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2, die vor allem bei dem Brust- und Eierstockkarzinom eine noch größere Rolle spielen, gelten ebenfalls als genetischer Risikofaktor (Becker, Hernandez et al. 2014).

1.3 Symptomatik, Diagnostik und Staging

1.3.1 Symptomatik

65% der Tumore sind durchschnittlich im Kopf des Pankreas lokalisiert, 15% im Pankreaskorpus, 10% im Schwanz und bei 10% liegt ein multifokales Vorkommen des Tumors vor (Ghaneh, Costello et al. 2008).

Allgemein lässt sich sagen, dass Symptome des Pankreaskarzinoms erst im fortgeschrittenen Stadium auftreten (Becker, Hernandez et al. 2014). Die Wahrscheinlichkeit, dass Symptome bei Patienten mit Pankreaskopfkarzinome auftreten ist auf Grund ihrer Lokalisation zu benachbarten Strukturen eher mit frühen Symptomen vergesellschaftet als Karzinome des Korpus oder des Schwanzes. So kommt es bei Pankreaskopfkarzinomen auf Grund der Nähe zu den Gallenwegen eher zu deren Obstruktion, die sich konsekutiv bei den Patienten als Ikterus präsentiert (Ghaneh, Costello et al. 2008). Außerdem kann es in diesem Areal zu einer Kompression weiterer Strukturen wie dem mesenterialen Nervengeflecht, dem Pankreasgang oder dem Duodenum kommen. Dies äußert sich dann unter anderem in Rücken- und abdominellen Schmerzen oder einer akuten Pankreatitis. (Li, Xie et al. 2004). Die Tumore des Korpus und Schwanzes werden meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und durch die häufige Infiltration des Nervengeflechts im Truncus coeliacus ebenfalls mit starken, zum Teil schwerbehandelbaren Oberbauch- und Rückenschmerzen assoziiert. Teilweise haben die Patienten hier auch zuerst auftretende Beschwerden, die durch Metastasen des Karzinoms verursacht werden und weisen dadurch eine schlechtere Prognose auf (Li, Xie et al. 2004, Ghaneh, Costello et al. 2008). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Pankreaskarzinom keine spezifischen Symptome hat, aber die Mehrheit der Patienten sich mit abdominellen und auch Rücken-

Beschwerden vorstellt und daher auch bei unspezifischen Beschwerdebildern ein Pankreaskarzinom in Betracht gezogen werden sollte (Kikuyama, Kamisawa et al. 2018).

1.3.2 Diagnostik

In den USA wurden zwischen 2007 und 2013 nur 10-15% der Fälle in einem lokal operablen Tumor-Stadium diagnostiziert, bei 29% war der Tumor bereits lokal fortgeschritten und bei 52% sogar metastasiert (Siegel, Miller et al. 2018). Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der 5-Jahres-Überlebensrate wieder. So verringert sich die 5-Jahres-Überlebensrate von 32% im lokalisierten Stadium auf 12% bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und auf 3% bei Vorliegen von Fernmetastasen (Siegel, Miller et al. 2018). Da es für dieses Karzinom keine Vorsorgeuntersuchung gibt, ist eine effiziente Früherkennung für die Prognose des Pankreaskarzinoms besonders bedeutend (Sohal, Willingham et al. 2017).

Als nicht invasive, bildgebende Diagnostik wird im klinischen Alltag meist zuerst die mit Kontrastmittel unterstützte Mehrschicht-Computertomographie gewählt. Dies ist eine Möglichkeit, die schnell Auskunft sowohl über den lokalen Befund, als auch über eine mögliche Fernmetastasierung gibt. Die Sensitivität für diese Untersuchungsmethode beträgt 89% bis 97% (Horvat, Ryan et al. 2017). Problematisch sind hier kleinere Pankreasläsionen unter 1,5 cm, da sich hier die Sensitivität auf 67% verringert (Horvat, Ryan et al. 2017). Für kleinere Tumore unter 2-3 cm ist daher vor allem der endoskopische Ultraschall (EUS) zu wählen. Nachteile dieser Methode sind zwar ihre Invasivität und eine notwendige Sedierung des Patienten. Zudem besteht keine Möglichkeit einer Beurteilung der Fernmetastasierung und die Befunde sind von der Kompetenz des Untersuchers abhängig (Horvat, Ryan et al. 2017). Dennoch kann zusätzlich zu der besseren Diagnostik für kleine Tumore, eine genauere Auskunft über die Resektabilität des Tumors gegeben werden (Ghaneh, Costello et al. 2008, Horvat, Ryan et al. 2017). Des Weiteren besteht neben der bildlichen Darstellung durch die EUS die Möglichkeit, in der gleichen Sitzung eine Biopsie mittels der Feinnadelaspiration (FNA) zu entnehmen und so die Malignität durch eine feingewebliche Untersuchung der Pankreasläsion zu bestimmen (Ghaneh, Costello et al. 2008). Nach den aktuellen Leitlinien ist dies jedoch nur bei lokal fortgeschrittenen Tumoren notwendig, die eine neoadjuvante Therapie benötigen (Seufferlein, Porzner et al. 2013).

Als reine bildgebende Methode ist die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) auf Grund ihrer Risiken und der Weiterentwicklung des EUS und der Magnetresonanztomographie (MRCP) durch diese ersetzt worden (Ghaneh, Costello et al. 2008). Die ERCP soll daher insbesondere unter Berücksichtigung des ungünstigen Nebenwirkungsprofils nur noch bei symptomatischen Patienten zur Behandlung eines Verschlussikterus mit Hilfe eines Stents oder zur Gewebegewinnung genutzt werden (Ghaneh, Costello et al. 2008).

Nach einem bildgebenden Beweis einer Pankreasraumforderung folgt die Abnahme des Tumormarkers Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) (Seufferlein, Porzner et al. 2013). CA 19-9 hat eine Sensitivität von 73% und dient vor allem der Verlaufskontrolle nach einer operativen Resektion des Pankreaskarzinoms bei Patienten, die bei Diagnosestellung ein erhöhtes CA 19-9 aufwiesen (Daamen, Groot et al. 2018).

1.3.3 Staging

Das Staging des Pankreaskarzinoms erfolgt mit Hilfe der Bestimmung der Tumorausdehnung, der regionären Lymphknotenmetastasen und der Fernmetastasen (TNM-Stadium). Durch diese Merkmale erfolgt die Einteilung in die Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC). Neben dem TNM-Stadium, ist auch das Grading ein wichtiger Prognoseparameter, der darüber Auskunft gibt wie differenziert die Tumorzellen sind (Wasif, Ko et al. 2010). Je weniger ein Gewebe differenziert ist, desto schlechter ist die Prognose (Wasif, Ko et al. 2010).

Die TNM-Stadien, die UICC-Klassifikation und die Stufen des Gradings sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Ormanns, Esposito et al. 2014):

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor \leq 2cm (Invasion des peripankreatischen Weichgewebes miteingeschlossen) T1a \leq 0,5cm

T1b > 0,5cm und ≤ 1cm

T1c > 1cm und ≤ 2cm

T2	Tumor > 2cm und ≤ 4cm (Invasion des peripankreatischen Weichgewebes miteingeschlossen)
T3	Tumor > 4cm (Invasion des peripankreatischen Weichgewebes miteingeschlossen)
T4	Tumor infiltrierte Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und/oder A. hepatica communis (irresektabel)

N regionäre Lymphknoten (LK)

NX	regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären LK
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären LK

M Fernmetastasen

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

UICC	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	T1-3	N1	M0
Stadium III	T1-3	N2	M0
	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

G	Grading
G1	glanduläre Differenzierung, ≤ 5 Mitosen pro 10 Haupt Gesichtsfelder/HPF
G2	mittelgradig differenzierte Drüsen, 6-10 Mitosen pro 10 HPF
G3	gering differenzierte Drüsen, ≥ 10 Mitosen pro 10 HPF

Tabelle 1: TNM-Stadien, UICC-Klassifikation (8. Auflage, 2017) und Graduierung (WHO, 2010) (Ormanns, Esposito et al. 2014, Wittekind 2016)

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) metastasiert regionär in die Lymphknotenstationen im peripankreatischen Fettgewebe, um das Ligamentum hepatoduodenale und entlang der Arterien Arteria hepatica communis und Arteria mesenterica superior (Ormanns, Esposito et al. 2014). Tumorzellen in den weiter entfernten paraaortalen und parakavalen Lymphknoten werden in der TNM-Klassifikation schon zu den Fernmetastasen gezählt (Ormanns, Esposito et al. 2014). Neben der lymphogenen Metastasierung kommt es bei der hämatogenen Metastasierung primär zu Metastasen in der Leber (Ormanns, Esposito et al. 2014). Des Weiteren kann es zu Metastasen in der Lunge, im Skelett und seltener auch im Gehirn kommen, wenn auch gleich diese Metastasierungen erheblich seltener auftreten (Ormanns, Esposito et al. 2014).

Neben der Fernmetastasierung kann es nach einer Resektion des Tumors auch zu einem lokalen Tumorprogress, dem Lokalrezidiv, kommen. Ein Lokalrezidiv ist in der Literatur unterschiedlich definiert: Es wird häufig aber als neues, auffälliges Tumorgewebe im verbliebenen Pankreasgewebe, im bekannten OP-Gebiet, im peripankreatischen Gewebe oder entlang der umliegenden Gefäße - dem Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior - beschrieben (Groot, Rezaee et al. 2017, Nakayama, Sugimoto et al. 2018). Groot et al. zeigten 2017, dass es bei einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten bei etwa 80% der Patienten zu einem Tumorprogress gekommen war (Groot, Rezaee et al. 2017). Bei mehr als der Hälfte der Patienten kam es zuerst zu einer Fernmetastasierung und bei etwa 24% zu einem Lokalrezidiv (Groot, Rezaee et al. 2017). Jedoch gibt es kein standardisiertes, empfohlenes Nachsorge-Schemata, um den Tumorprogress möglichst früh zu

diagnostizieren zu können (Seufferlein, Porzner et al. 2013, Groot, Daamen et al. 2018). Die Nachsorge-Abläufe variieren daher von Klinik zu Klinik.

1.4 Therapie

Mehr als 50% der Patienten mit einem PDAC haben bei Diagnosestellung bereits eine peritoneale Ausbreitung des Tumors und/oder Fernmetastasen (Ormanns, Esposito et al. 2014, Nitsche, Kong et al. 2016). Bei nur noch 20% der Patienten gilt der Tumor bei Diagnosestellung als vollständig resektabel (Horvat, Ryan et al. 2017). Als einzige kurative Therapie wird aber die vollständige operative Resektion des Tumors angesehen. Eine potenzielle Heilung kann nur durch eine vollständige makroskopische Resektion, das heißt ein R0- oder R1-Stadium, erreicht werden mit anschließender adjuvanten Chemotherapie (Loos, Friess et al. 2009).

Bei den Pankreaskopftumoren wird entweder eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie oder die klassische Kausch-Whipple-Operation durchgeführt. Bezüglich der onkologischen Radikalität, der Morbidität, der Mortalität und dem Überleben des Patienten gibt es in diesen beiden Verfahren keine Unterschiede (Loos, Friess et al. 2009, Seufferlein, Porzner et al. 2013). Bei einem Pankreasschwanztumor wird eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie empfohlen und bei Tumoren des Pankreaskorpus ist eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie oder eine totale Pankreatikoduodenektomie erforderlich (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Die Indikation einer totalen Pankreatektomie sollte immer mit Vorsicht gestellt werden. Diese chirurgische Resektion ist bei sehr großen, multilokulären Tumoren oder bei der Unmöglichkeit einer Anastomosierung des verbliebenen Pankreasgewebes mit den nötigen Strukturen notwendig, weist aber bei einem Pankreaskopftumor gegenüber der Pankreatikoduodenektomie keine Vorteile hinsichtlich der perioperativen Morbidität, Mortalität und der postoperativen Prognose für den Patienten auf (Loos, Friess et al. 2009). Darüber hinaus verursacht diese radikale Operation sowohl eine totale endokrine, im Sinne eines schwer einstellbaren Diabetes Mellitus, als auch eine totale exokrine Insuffizienz (Loos, Friess et al. 2009).

Grundsätzlich sollen bei der Entfernung eines Pankreastumors mindestens zehn regionäre Lymphknoten entfernt werden (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Eine erweiterte Lymphadenektomie

soll nicht durchgeführt werden, da in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass diese keine Verbesserung des Langzeitüberlebens mit sich bringt (Seufferlein, Porzner et al. 2013).

Fallen intraoperativ Fernmetastasen auf, sollen diese nicht reseziert werden, da in manchen Studien nur ein sehr geringer Überlebensvorteil gezeigt werden konnte, in anderen Studien wurde sogar eine erhöhte Morbidität und kein signifikant längeres Überleben beschrieben (Seufferlein, Porzner et al. 2013).

Neben der operativen Therapie, ist eine adjuvante Chemotherapie für ein besseres Überleben entscheidend (Loos, Friess et al. 2009, Seufferlein, Porzner et al. 2013). Daher sollen Patienten nach einer R0-Resektion im UICC Stadium I-III eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Als Chemotherapeutika werden hier entweder Gemcitabine oder 5-Fluoruracil (5-FU) empfohlen (Loos, Friess et al. 2009). Hier zeigte sich in der ESPAC-3 Studie, dass Gemcitabine gegenüber 5-Fluoruracil keinen Überlebensvorteil haben, jedoch eine geringere Toxizität (Neoptolemos, Stocken et al. 2010). Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten, die mit Gemcitabine behandelt wurden, betrug 23,6 Monate (95% -Konfidenzintervall/KI: 21,4–26,4 Monate) und bei Patienten, die mit 5-Fluoruracil therapiert wurden 23 Monate (95%-KI: 21,1–25 Monate) (Neoptolemos, Stocken et al. 2010). Bei der Behandlung mit Gemcitabine kam es bei 7,5% der Patienten zu 52 beschriebenen ernsten Reaktionen auf Grund der Toxizität, bei der Gruppe der mit 5-Fluoruracil behandelten Patienten wurden bei 14% 97 Ereignisse beschrieben (p-Wert < 0,001) (Neoptolemos, Stocken et al. 2010). Grundsätzlich soll die Therapie sechs Wochen nach der Operation beginnen und sechs Monate andauern (Loos, Friess et al. 2009). Bei einer R1-Resektion werden nur Gemcitabine als adjuvante Chemotherapie empfohlen (Loos, Friess et al. 2009). 2017 zeigten Neoptolemos et al. in der EPAC-4 Studie, dass ein neuer Standard die Kombination von Gemcitabine und Capecitabine werden sollte (Neoptolemos, Palmer et al. 2017). Das mediane Gesamtüberleben betrug bei einer kombinierten Therapie 28 Monate (95%-KI: 23,5-31,5 Monate), wohingegen bei einer Monotherapie mit Gemcitabine das Überleben 25 Monate (95%-KI: 22,7-27,9 Monate) betrug (Hazard Ratio/HR: 0,82 (95%-KI: 0,68-0,98); p-Wert=0,032) (Neoptolemos, Palmer et al. 2017). Das aktuell effektivste Chemotherapieschema für die adjuvante Therapie ist das modifizierte FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX)-Schema (5-Fluoruracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin), das in der französischen Studie von Conroy et al. mit einer medianen

Gesamtüberlebensdauer von 54,4 Monaten dem Gemcitabine deutlich überlegen war (Conroy, Hammel et al. 2018).

In einem palliativen Stadium, wenn das Pankreaskarzinom lokal fortgeschritten und/oder metastasiert ist, kann Gemcitabine ebenfalls eingesetzt werden. Die Chemotherapie zeigt gegenüber einer rein unterstützenden und symptomatischen Therapie bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eine längere Überlebenschance und eine verbesserte Lebensqualität (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Zusätzlich können Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom zu dem Chemotherapeutikum Gemcitabine sogenannte „Targeted agents“, in diesem Fall Erlotinib, ein EGF (Epidermal-Growth-Factor) – Rezeptortyrosinkinaseinhibitor, erhalten (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Sollten die Patienten nach acht Wochen keinen Hautausschlag, der als Nebenwirkung von Erlotinib beschrieben wird, zeigen, ist die Therapie abzubrechen (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Ebenfalls bei einem metastasierten Pankreaskarzinom zeigt das FOLFIRINOX-Schemata (5-Fluoruracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin) bei Patienten mit geringen Risikofaktoren ein verlängertes Überleben gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabine (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Nachteil dieser Therapie sind die erhöhte Toxizität und die daraus resultierenden Nebenwirkungen (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Außerdem wurde eine Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel und Gemcitabine versus einer Gemcitabinemonotherapie verglichen. Hier zeigte sich in der MPACT-Studie für die Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben, ein längeres progressionsfreies Intervall und ein besseres Tumorausprechen gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabine (Seufferlein, Porzner et al. 2013).

Eine adjuvante Radiochemotherapie wird nicht empfohlen und in der palliativen Situation ist eine Strahlentherapie nur bei symptomatischen Metastasen, wie zum Beispiel bei den Skelettmetastasen, zur Schmerzkontrolle und Verhinderung weiterer Komplikationen anzuwenden (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Die Überlebensvorteile einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber einer adjuvanten Radiochemotherapie konnten schon in der ESPAC–1 Studie bewiesen werden (Carter, Stocken et al. 2009).

Neben der adjuvanten Chemotherapie besteht die Möglichkeit einer neoadjuvanten Therapie, also einer Radiochemotherapie vor Resektion des Tumors. In einer systematischen Übersichtsarbeit und

Metaanalyse von Gillen et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt ein lokal fortgeschrittenes und nicht resektables Pankreaskarzinom haben, von dieser Therapie sehr profitierten (Gillen, Schuster et al. 2010). Etwa ein Drittel der Patienten konnten nach einer neoadjuvanten Vorbehandlung erfolgreich operiert werden und hatte somit ein deutlich erhöhtes medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten, die auf Grund des Tumorbefunds bei der Diagnose direkt palliativ behandelt wurden (Gillen, Schuster et al. 2010). Das Überleben der neoadjuvant vorbehandelten Patienten entsprach sogar ungefähr dem Überleben der Patienten, die schon zu Beginn einen resektablen Tumorbefund hatten (Gillen, Schuster et al. 2010). Außerdem schienen vor allem verschiedene kombinierte Chemotherapeutika im Vergleich zu einer Monotherapie, gut zu wirken. Dies spiegelte sich in einem besseren Ansprechen auf die Therapie und einer erhöhten Resektionsrate wieder (Gillen, Schuster et al. 2010). Gillen et al. zeigten jedoch, dass Patienten mit einem zum Diagnosezeitpunkt resektablen Tumor nicht von einer neoadjuvanten Therapie profitieren würden. Hier hatte sowohl die Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten, als auch die der primär operierten Patienten mit anschließender adjuvanten Therapie ein ähnliches medianes Gesamtüberleben (Gillen, Schuster et al. 2010). Außerdem hatten Patienten mit einem zum Diagnosezeitpunkt resektablen Tumor und einer neoadjuvanten Therapie anstelle einer Resektion ein geringeres Gesamtüberleben (8,4 Monate) als Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt einen nicht resektablen Tumorbefund hatten und auch keine Resektion erhalten haben (10,2 Monate) (Gillen, Schuster et al. 2010).

Aktuell wird jedoch der Stellenwert einer neoadjuvanten Chemotherapie mit nab-Paclitaxel und Gemcitabine bei Patienten mit einem resektablen Tumor in der prospektiven NEONAX Studie untersucht, umso ggf. das krankheitsfreie Überleben verbessern zu können (Ettrich, Berger et al. 2018).

Neben der Operation und der Chemotherapie ist außerdem die supportive Therapie zu erwähnen. Wie bereits beschrieben, leiden Patienten mit einem Pankreaskarzinom besonders unter starken Schmerzen und Gewichtsverlust. Die Schmerzen werden mit Hilfe des WHO-Stufenschemas für Analgetika therapiert (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Sollte die systemische Therapie nicht ausreichen, besteht

die Möglichkeit der Plexus coeliacus-Blockade. So kommt es zu einer kurz- bis mittelfristigen Schmerzausschaltung im Oberbauch. Diese Methode zeigt eine deutliche Schmerzreduktion und damit eine Verbesserung der Lebensqualität, beeinflusst aber nicht das Überleben und reduziert auch nicht die Opioidaufnahme (Seufferlein, Porzner et al. 2013).

Um außerdem einem progredienten Gewichtsverlust, der Tumorkachexie, entgegen zu wirken, sollte auf eine energiereiche Nahrungszufuhr geachtet werden (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Eine mögliche exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz auf Grund der Resektion sollte ausreichend therapiert werden (Seufferlein, Porzner et al. 2013).

Neben den Schmerzen und dem deutlichen Gewichtsverlust, kann es bei Patienten auf Grund des Tumors, vor allem bei einem Pankreaskopftumor, zum Verschluss oder Stau der Gallen- und Pankreaswege kommen. Dies beeinträchtigt die Patienten im Alltag in Bezug auf die Nahrungsaufnahme mit gastrointestinalen Beschwerden, wie Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen. Weitere Symptome sind Juckreiz oder ein Ikterus. Mittel der Wahl zur Behebung dieser Verschlüsse ist das Einsetzen eines Metall- oder Plastikstents im Rahmen einer ERCP (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Metallstents sollen vorrangig gewählt werden und Plastikstents nur, wenn mit einer Überlebenszeit von mehr als drei Monaten gerechnet werden kann (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Sollte intraoperativ bei einem ursprünglich kurativ geplanten Eingriff eine Irresektabilität festgestellt werden, besteht die Möglichkeit bei einem Verschluss der Gallen- und Pankreaswege durch den Tumor in der gleichen Operation eine biliodigestive Anastomose und eine Gastroenterostomie („palliativer Doppelbypass“) durchzuführen (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Hierbei wird zum einen die Galle und zum anderen der Mageninhalt direkt ins Jejunum geleitet, wodurch die Obstruktion im Duodenum umgangen wird.

1.5 Makroskopischer und mikroskopischer Aufbau des Organs und des Tumors

Das Pankreas unterteilt sich, wie bereits erwähnt, makroskopisch in einen Kopfanteil, einen Körperanteil und einen Schwanzanteil, wodurch so die verschiedenen Lokalisationen der Tumore entstehen.

Mikroskopisch besteht das Pankreas aus exokrinem und endokrinem Gewebe. Den Großteil des Organs bilden die exokrinen Zellen, welche Verdauungsenzyme wie die α -Amylase, die Elastase und die Lipase bilden (Lüllmann-Rauch 2009). Die endokrinen Zellen bilden die Langerhans-Inseln und sind verantwortlich für die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels. Hierbei produzieren zum Beispiel die A-Zellen Glucagon, die B-Zellen, die den Großteil der Langerhans-Inseln bilden, Insulin und die C-Zellen Somatostatin (Lüllmann-Rauch 2009).

95% der Pankreaskarzinome sind PDAC und entstehen somit aus dem exokrinen Anteil des Pankreas (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Hierbei wird vermutet, dass das PDAC aus prämaligen Vorstufen des Epithels im Pankreasgang, den sogenannten Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN), entsteht (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Des Weiteren sind unter anderem sowohl zystische, ebenfalls entstanden aus den Zellen des Pankreasgangs, als auch azinäre Tumore, die sich aus den sekretorischen Zellen entwickeln, bekannt (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Aber nicht nur der exokrine Teil des Pankreas kann entarten, es kommen auch endokrine Tumore vor, die somit aus den Zellen der Langerhans-Inseln entstehen (Seufferlein, Porzner et al. 2013). Diese Art der Tumore ist jedoch viel seltener (Seufferlein, Porzner et al. 2013).

1.6 Pankreatische Neuropathie

Das PDAC zeigt bei genauerer mikroskopischer Betrachtung eine bedeutende Interaktion mit neuronalen Strukturen. Vier wichtige Vorgänge müssen hierbei beschrieben werden: die Neuroplastizität, die Neuritis, das „Neural Remodeling“ und die neurale Invasion (Ceyhan, Bergmann et al. 2009, Ceyhan, Demir et al. 2009).

1.6.1 Neuroplastizität

Im PDAC kommt es zu einem strukturellen Umbau des Nervengeflechts, der Neuroplastizität. Zum einen wird eine extrem erhöhte Dichte an Nerven beschrieben und zum anderen kommt es zu einer Hypertrophie dieser Nerven im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Als bekannter Marker dieser Neuroplastizität war GAP-43 (Growth Associated Protein 43) vor allem bei der chronischen Pankreatitis und dem PDAC im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe stark erhöht (Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

1.6.2 Neuritis

Diese vermehrte Dichte an Nerven steht in Bezug zu einer Entzündung der Nerven im Tumor, der Neuritis. Im Vergleich zu einer chronischen Pankreatitis oder gesundem Pankreasgewebe ist sie besonders stark bei Patienten mit einem PDAC ausgeprägt und außerdem korreliert dieser hohe Schweregrad der Neuritis mit einer erhöhten Anzahl der Nerven (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Bei der Neuritis im PDAC und in der chronischen Pankreatitis sind in den intrapancreatischen Nerven vor allem zytotoxische T-Zellen, Makrophagen und Mastzellen zu finden (Demir, Schorn et al. 2013). Zusätzlich konnte 2013 von Demir et al. gezeigt werden, dass der neuropathische Schmerz, der als Symptom der Erkrankung gilt, vor allem mit einer erhöhten Anzahl von Mastzellen in den intrapancreatischen Nerven assoziiert ist (Demir, Schorn et al. 2013).

1.6.3 „Neural Remodeling“

Beim „Neural Remodeling“ im Pankreaskarzinom zeigt sich im Gegensatz zur Neuroplastizität und Neuritis keine strukturelle, sondern eine funktionelle Veränderung der Nerven. Ceyhan et al. beschrieben 2009, dass es zu einer Veränderung der Qualität des Nervengeflechts im Tumorgewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe kommt (Ceyhan, Demir et al. 2009). So war in der histologischen Aufarbeitung die sympathische Innervierung deutlich reduziert, wobei sich bei der parasympathischen Innervierung keine Änderung zeigte (Ceyhan, Demir et al. 2009). Zusätzlich nahmen die sympathischen und cholinergen Nervenfasern vor allem bei einer starken neuralen Inversion und einer Zunahme der Nervengröße signifikant ab (Ceyhan, Demir et al. 2009). Eine ähnliche Tendenz der Abnahme der Nervenfasern zeigte sich auch bei Zunahme von abdominellen Schmerzen (Ceyhan, Demir et al. 2009).

1.6.4 Neurale Invasion

Neben der Proliferation, der Entzündung und der funktionellen Veränderung der Nerven ist vor allem die neurale Invasion von großer Bedeutung für das PDAC und auch Mittelpunkt dieser Arbeit. 1994 beschrieb Bockman et al. das erste Mal, dass es im PDAC zu einer aktiven Interaktion zwischen den Tumorzellen und den Nerven kommt. Die Tumorzellen greifen das Perineurium an, befallen die Schwannschen Zellen und die freien Axone des Endoneurium, wodurch die neuralen Strukturen zerstört werden (Bockman, Buchler et al. 1994). Das Zytokin TGF- α (Transforming Growth Factor

alpha) ist in den befallenen Nerven des Pankreas deutlich erhöht und in den Tumorzellen des Adenokarzinoms ist der passende EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Factor) verstärkt ausgebildet, was eine Interaktion dieser Strukturen ebenfalls verdeutlicht (Bockman, Buchler et al. 1994).

Allgemein lässt sich die neurale Invasion in drei Schweregrade einteilen. Bei der epineuralen Invasion (EPI) liegen die Tumorzellen dem Nerv nur an, die Perineuralscheide bleibt tumorfrei. Diese ist bei der perineuralen Invasion (PERI) befallen, das Endoneurium ist hier aber noch nicht infiltriert. Bei der endoneuralen Invasion (ENDO) ist der komplette Nerv durch Tumorzellen befallen und zerstört. (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Durch das Vorhandensein von Tumorzellen kommt es zu einer desmoplastischen Reaktion, also einem fibrotischen Umbau im Pankreas. Diese Bildung von Bindegewebe steht in Zusammenhang zur neuralen Invasion. Patienten mit einer deutlichen desmoplastischen Reaktion hatten auch eine stärker ausgeprägte neurale Invasion (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Zusätzlich hatten Patienten mit einer erhöhten Dichte und Hypertrophie der Nerven auch eine signifikant stärkere neurale Invasion (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Diese pankreatische Neuropathie spiegelt sich auch in der Symptomatik der Patienten wieder. Wie bereits beschrieben, sind ein Symptom des Pankreaskarzinoms starke abdominelle Schmerzen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Schmerz auf Grund verschiedener Tumorprozesse entsteht. Okusaka et al. zeigten 2001, dass die Größe des Primärtumors, die Invasion von Tumorzellen in die intrapankreatischen Nerven, das Einwachsen von Tumorzellen in die vordere Bauchspeicheldrüsenskapsel und das Ausbilden von Lymphknotenmetastasen mit den Symptomen Rücken- und/oder abdominellen Schmerzen korrelieren (Okusaka, Okada et al. 2001). Ähnliches ließ sich auch bei der Intensität des Schmerzes beobachten. Patienten, bei denen ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorlag, der Tumor bereits in die vordere Pankreaskapsel eingewachsen war oder der Tumor in die Lymphknoten metastasiert war, hatten stärkeren Schmerzen als Patienten ohne diese Merkmale (Okusaka, Okada et al. 2001). Zusätzlich war das mediane Gesamtüberleben bei diesen Patienten, die unter starken Schmerzen litten, verringert (Okusaka, Okada et al. 2001). Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass die neurale Invasion starke neuropathische Schmerzen verursacht, eine kurative Resektion erschwert, wodurch es dann zu einem Tumorprogress, wie einem

Lokalrezidiv kommen kann, der das Überleben des Patienten verringert. (Okusaka, Okada et al. 2001, Ceyhan, Bergmann et al. 2009, Demir, Ceyhan et al. 2010).

Somit kommt es beim PDAC zu einer morphologischen Veränderung und Zerstörung der Nerven, beschrieben als Neuropathie mit Hauptaugenmerk auf die neurale Invasion und zu einer funktionellen Veränderung der Nerven, beschrieben als „Neural Remodeling“.

1.7 Klinische Bedeutung der neuralen Invasion

Bereits 1997 beschrieb Takahashi et al., dass die Tumorzellen des PDAC die intrapancreatischen Nerven im Tumorbett und im intakten, also formal gesunden, Pankreasgewebe befallen, sowie auch die extrapancreatischen Nerven. Diese ausgiebige Ausbreitung der Tumorzellen, eben auch in den retroperitonealen Nervenplexus, erschwert eine kurative R0-Resektion enorm bzw. macht sie eigentlich unmöglich (Takahashi, Ishikura et al. 1997). Die extrapancreatische neurale Invasion korrelierte zwar mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen, jedoch nicht mit dem Grad der Infiltration von Lymphgefäßen, der histologischen Tumorart, der Tumorgöße oder der Tumorage (Takahashi, Ishikura et al. 1997). Dies lässt darauf schließen, dass die Tumorzellen weder über den hämatogenen, noch über den lymphatischen Weg, den retroperitonealen Nervenplexus befallen, sondern sich über die Perineuralscheiden von intrapancreatischen Nerven auf extrapancreatische Nerven fortbewegen und metastasieren (Takahashi, Ishikura et al. 1997). Patienten mit einer hohen intrapancreatischen, außerhalb des Tumorbetts gelegenen, neuralen Invasion hatten eine signifikant erhöhte extrapancreatische Invasion in den retroperitonealen Plexus und gleichzeitig ein kürzeres postoperatives Überleben (Takahashi, Ishikura et al. 1997). Dies zeigt, dass der Befall des retroperitonealen Plexus dazu führt, dass Tumorzellen trotz einer operativen Resektion wahrscheinlich in dem Gewebe verbleiben, es so frühzeitiger zu einem Progress der Erkrankung kommen kann und die Patienten somit eine schlechtere Prognose vorweisen.

In die 7. Auflage hat die UICC die neurale Invasion in die TNM-Klassifikation aufgenommen. Hier wird jedoch nur beschrieben, ob eine neurale Invasion vorhanden (Pn=1) oder nicht vorhanden ist (Pn=0) (Sobin 2009, Liebl, Demir et al. 2014). Nichts desto trotz hofft man, neben dem TNM-Stadium

durch solche zusätzlichen Faktoren prognostische Parameter zu finden, die es ermöglichen, eine effektivere und gezieltere Tumorthherapie zu entwickeln und so das Überleben zu verbessern (Liebl, Demir et al. 2014). Bis heute hat aber eine vorhandene neurale Invasion im Tumorbefund keine therapeutische Konsequenz (Liebl, Demir et al. 2014).

2018 wird in den USA erwartet, dass gastrointestinale Tumore die häufigste Todesursache unter allen Krebserkrankungen sein werden (Siegel, Miller et al. 2018). In einer Studie von Liebl et al. wurde die Inzidenz der neuralen Invasion gerade in diesen gastrointestinalen Tumoren betrachtet. Dafür wurden 2050 erkrankte Patienten in das Kollektiv eingeschlossen und deren Daten ausgewertet (Liebl, Demir et al. 2014). Hier zeigte sich für das Pankreaskarzinom (PC) eine herausstechende Inzidenz von 100% (Liebl, Demir et al. 2014). Bei allen Patienten mit einem Pankreaskarzinom konnte eine neurale Invasion festgestellt werden und gleichzeitig war auch der Schweregrad der neuralen Invasion hier am stärksten ausgeprägt (Liebl, Demir et al. 2014). Im Gegensatz zu den anderen gastrointestinalen Tumoren kam es bei jeder Art von Tumor zu einer neuralen Invasion, jedoch zeigten sich hier deutlich geringere Inzidenzen (Liebl, Demir et al. 2014). Diese war bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom nur in 6% der Fälle vorhanden, beim cholangiozellulärem Karzinom waren es 58%, beim Rektumkarzinom 4%, beim Kolonkarzinom 28%, beim Magenkarzinom 38%, beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus 37% und beim Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG) I 36%, beim AEG II 36%, beim AEG III 65% (Liebl, Demir et al. 2014).

Zusätzlich muss erwähnt werden, dass sich bei Patienten mit einem Magen- oder Rektumkarzinom das Überleben, wenn eine neurale Invasion - unabhängig vom Schweregrad - vorlag, verkürzte (Multivariate Analyse: MC: HR: 1,73; 95% KI: 1,10-2,73; p-Wert < 0,02; RC: HR: 3,01; 95% KI: 1,59-5,67; p-Wert=0,001) (Liebl, Demir et al. 2014). Betrachtet man aber den Schweregrad der neuralen Invasion, wird deutlich, dass hier nur bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom oder einem AEG-II/III die Stärke der neuralen Invasion einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte (AEG II+III: HR 1,16; 95% KI: 1,02-1,30; p-Wert=0,019; PC: HR 1,09; 95% KI: 1,04-1,15; p-Wert < 0,001) (Liebl, Demir et al. 2014).

In einer systematischen Übersichtsarbeit mit einer Metaanalyse von Schorn et al. 2017 konnte nochmals unterstrichen werden, dass die neurale Invasion ein wichtiger prognostischer Parameter für

den Verlauf der Tumorerkrankung ist (Schorn, Demir et al. 2017). In 23 Studien wurde mit Hilfe einer univarianten Metaanalyse gezeigt, dass die Mortalität bei Patienten mit einer neuralen Invasion höher ist als bei Patienten ohne eine neurale Invasion (univariantes HR 1,88; 95% KI: 1,71-2,07; p-Wert<0,00001) (Schorn, Demir et al. 2017). Zusätzlich konnte eine multivariante Analyse, die HRs von 36 Studien einschloss, die neurale Invasion als negativen, unabhängigen Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben identifizieren (HR 1,68; 95% KI: 1,47-1,92; p-Wert<0,00001) (Schorn, Demir et al. 2017). Zudem wurde die neurale Invasion auch bezüglich des krankheitsfreien Intervalls (disease-free survival/DFS; entspricht der Zeit zwischen der Resektion und einem Tumorprogress) und des progressionsfreien Intervalls (progression-free survival/PFS; entspricht der Zeit zwischen der Resektion und entweder einem Tumorprogress oder dem Versterben des Patienten) als negativer Faktor, der das Risiko, an einem Lokalrezidiv zu erkranken verdoppelt, eingestuft (DFS: HR 2,53; 95% KI: 1,67-3,83; p-Wert=0,0001; PFS: HR 2,41; 95% KI: 1,73-3,37; p<0,00001) (Schorn, Demir et al. 2017). Ähnliches zeigte sich auch schon 2012 in einer Studie von Chatterjee et al. Hier bekamen Patienten mit einer neuralen Invasion häufiger ein Lokalrezidiv als Patienten ohne neurale Invasion (Chatterjee, Katz et al. 2012).

2 Ziel der Studie

Die klinische Bedeutung der neuralen Invasion im Pankreaskarzinom wird beim Betrachten der oben genannten Studien sehr deutlich. Eine Invasion der Tumorzellen in die Nerven erschwert eine R0 Resektion, wodurch es bei Patienten mit einer neuralen Invasion nicht nur früher, sondern auch häufiger zu einem Progress, insbesondere einem Lokalrezidiv, kommt (Takahashi, Ishikura et al. 1997, Chatterjee, Katz et al. 2012). Durch den Progress der Erkrankung kommt es zu einem früheren Versterben der Patienten. Damit scheint die neurale Invasion ein negativer Prognoseparameter zu sein, der das Überleben der Pankreaskarzinom-Patienten stark verkürzt (Schorn, Demir et al. 2017). Hierbei vermutet man, dass nicht nur das Vorhandensein, sondern auch die Stärke der neuralen Invasion einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat (Liebl, Demir et al. 2014).

Daraus stellte sich nun die Frage, in wie weit der Schweregrad der neuralen Invasion mitunter die Ursache für die erniedrigte Überlebensrate ist. Hierfür war eine genauere Bestimmung des Schweregrads der neuralen Invasion notwendig, um zu eruieren, welchen genauen Einfluss die neurale Invasion auf das mediane Gesamtüberleben, als auch auf den Tumorprogress, insbesondere die Lokalrezidivrate, hat.

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, den Einfluss des Schweregrads der neuralen Invasion auf die Inzidenz eines Lokalrezidivs und auf das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit einem PDAC herauszufinden. Hierfür wurde die neurale Invasion von Patienten, die sich am Klinikum rechts der Isar in München im Zeitraum von 2007-2014 auf Grund eines PDAC einer Operation am Pankreas unterziehen mussten, untersucht und der Schweregrad der neuralen Invasion mit Hilfe eines neuartigen „Neural Invasion Severity Score“ (NI-SSc) bestimmt. Anschließend wurde dieser mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung korreliert. Hiermit sollte eruiert werden, ob Patienten unter Ermittlung des Schweregrads der neuralen Invasion als besondere Risikopatienten identifiziert werden können, um wohlmöglich bei diesen speziellen Patienten eine aggressivere adjuvante Therapie in Betracht gezogen werden könnte.

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Zur retrospektiven Analyse der Daten des Patientenkollektivs wurde die prospektive Datenbank, die alle Eingriffe am Pankreas im Klinikums Rechts der Isar beinhaltet, genutzt. In dieser sind unter anderem alle Patienten erfasst, die seit Juli 2007 in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie eine Resektion des Pankreas erhielten.

Aus dem Beobachtungszeitraum Juli 2007 bis Oktober 2014 wurden nur Patienten eingeschlossen, die auf Grund eines histopathologisch gesicherten PDAC elektiv, als primäre Behandlungstherapie operiert wurden.

Des Weiteren wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- klinisch oder pathologisch gesicherte Fernmetastasen bei primärer Operation (c/pM1) (UICC Stadium IV)
- perioperativ verstorbene Patienten
- arterielle Tumordinfiltration oder makroskopisch sichtbare unvollständige Tumorsektion (R2)
- keine Möglichkeit der Erfassung von Nachsorgedaten (Lost-to-Follow Up)
- neoadjuvante Vorbehandlung
- Bestimmung des NI-SSc nicht möglich

Der Verlauf der Erkrankung des Patientenkollektivs wurde bis November 2016 erfasst. So konnte für jeden Patienten theoretisch eine Mindestbeobachtungsdauer von zwei Jahren gewährleistet werden.

Die Erfassung der Daten wurde unter anderem mit Hilfe des SAP Systems des Klinikums, welches die gesamten digitalen Patientenakten beinhaltet, der von externen Kliniken zugesandten Befunden, des Tumorregisters und der schon vorhandenen Befunde in der prospektiven Datenbank zusammengestellt.

Das mediane Gesamtüberleben wurde durch das Datum der Operation und das Datum des Todes errechnet. Das „krankheitsfreie“ Intervall wurden durch das Datum der Operation und dem Zeitpunkt des Progresses der Tumorerkrankung oder des Todes errechnet. Ein Progress der Erkrankung

entspricht einem Lokalrezidiv und/oder einer Fernmetastasierung. Konnten diese Kriterien bei einem der Patienten nicht angewendet werden, wurde das Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung gewählt.

Ein Fortschreiten der Tumorerkrankung wurde vom Institut der Radiologie der Technischen Universität München in bildgebenden Verfahren bestätigt. Sobald in der Bildgebung eine mögliche Fernmetastase oder eine mögliche Lokalrezidiv das erste Mal beschrieben wurde und dies sich im weiteren Verlauf auch bestätigte, galt dieses Datum als Zeitpunkt des Tumorprogresses.

Neben den Parametern der Nachsorge wurden noch weitere erfasst, die ebenfalls in der folgenden Auflistung beschrieben sind:

- Name, Vorname
- Geburtsdatum
- Todesdatum
- Operation (Datum, Art)
- Geschlecht
- Pathologie-Nummer des Tumorpräparats
- TNM-Klassifikation: pT (Tumorgroße), pN (Lymphknotenbefall), pM/cM (pathologisch oder klinisch gesicherte Metastasierung bei Operation)
- Pn (perineurale Invasion), L (Lymphgefäßinfiltration), V (Gefäßinfiltration)
- Grading (G)
- Resektionsstatus (R)
- UICC-Klassifikation
- adjuvante Therapie
- neoadjuvante Therapie
- Diabetes Mellitus
- Schmerzen als Symptom
- Nachsorgeuntersuchungen (Datum, genauer Befund und Verlauf, Art der Untersuchungen):
 - Metastasierung (Leber, Lunge, Lymphknoten, Peritonealkarzinose)
 - Lokalrezidiv (Datum, genauer Befund und Verlauf, Art der Untersuchung)

- Tumormarker
- Hausarzt
- Kontaktdaten

Die Ethikkommission der Technischen Universität München erhob keine Einwände gegen die Durchführung der vorgelegten Studie (Zeichen 434/18 S).

3.2 Neurale Invasion und „Neural Invasion Severity Score“

Um den Einfluss des Schweregrads der neuralen Invasion auf das Gesamtüberleben und die Lokalrezidivrate bestimmen zu können, musste die neurale Invasion für jeden Patienten des Kollektivs genau bestimmt werden. Wie bereits beschrieben, beinhaltet der histopathologische Befund des Tumors nur die Information, ob eine neurale Invasion vorliegt oder nicht vorliegt. Allgemein lässt sich die neurale Invasion zudem in die drei Schweregrade epineurale (EPI), perineurale (PERI) und endoneurale (ENDO) Invasion unterteilen, die bildlich in der folgenden Abbildung zu diesem Kapitel dargestellt sind.

Um daher eine genauere Aussage über die neurale Invasion des Tumors zu treffen, wurden mindestens drei unterschiedlich lokalisierte histopathologische Schnitte des Tumorpräparats von jedem Patienten reevaluiert. Hierbei wurden nur die für die klinische Routine bereits angefertigten Hämatoxylin-Eosin/HE-Schnitte verwendet. „Spezialfärbungen“ für Nerven oder neue, weitere HE-Schnitte wurden nicht angefertigt.

Somit konnten wir sicherstellen, dass es möglich ist, zusätzlich zu dem histopathologischen Standardbefund, den genauen Nervenbefall an diesen Präparaten mitbestimmen zu können. Es wurden alle Nerven in den drei Präparaten mikroskopisch identifiziert, gezählt und der Invasionsgrad detektiert und dokumentiert. So war es möglich, für jeden einzelnen Patienten den individuellen Schweregrad der neuralen Invasion zu bestimmen. Der Schweregrad der neuralen Invasion/Neural Invasion Severity Score/NI-SSc konnte mit folgender Formel für jeden einzelnen Patienten wie folgt berechnet werden:

$$\text{NI-SSc} = \text{n(EPI)} \times 1 + \text{n(PERI)} \times 2 + \text{n(ENDO)} \times 3 \text{ (Ceyhan, Bergmann et al. 2009)}$$

Epineurale Invasion (EPI): die Tumorzellen liegen dem Nerv nur an, die Perineuralscheide bleibt tumorfrei.

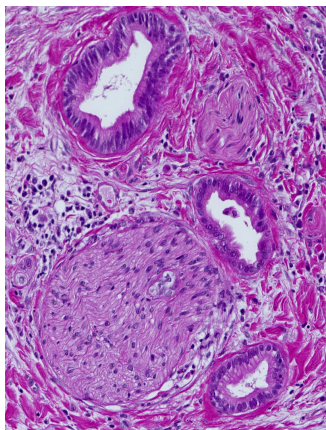
Perineurale Invasion (PERI): die Perineuralscheide ist von Tumorzellen befallen, das Endoneurium ist hier aber noch nicht infiltriert.

Endoneurale Invasion (ENDO): der komplette Nerv ist durch Tumorzellen befallen und zerstört.

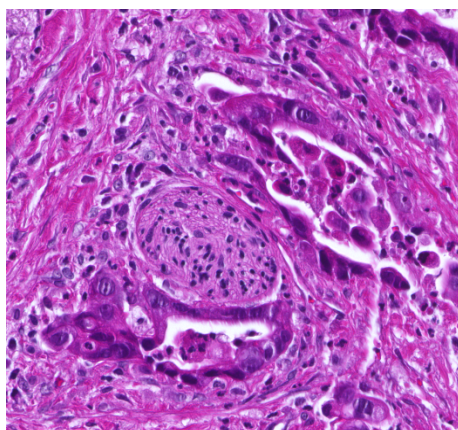
(Ceyhan, Bergmann et al. 2009)

Da mehrere Tumorschnitte für jeden Patienten des Kollektivs betrachtet wurden, wurde ein Mittelwert des Schweregrads der neuralen Invasion bestimmt. Den Grenzwert für das Einteilen des Patientenkollektivs in eine Gruppe mit starker neuraler Invasion und in eine Gruppe mit schwacher neuraler Invasion wurde durch die Bestimmung des Median des NI-SSCs bestimmt.

A)



B)



C)

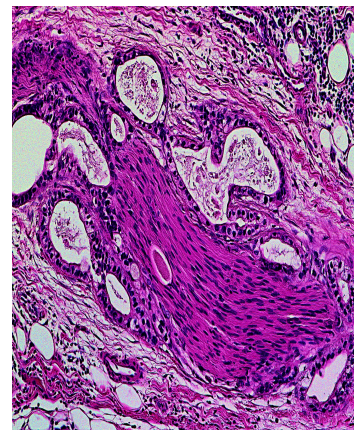


Abbildung 1: Schweregrade der neuralen Invasion (A= epineurale Invasion, B= perineurale Invasion, C= endoneurale Invasion)

3.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm IBM SPSS, v23 genutzt. Ziel war es unter anderem den Einfluss des Schweregrads der neuralen Invasion, der bei dem gesamten Patientenkollektiv mit Hilfe des NI-SSCs zuvor berechnet worden war, mit der medianen Überlebenszeit und der Lokalrezidivrate zu vergleichen.

Stetige Variablen wurden mit dem Median, dem Minimum und dem Maximum beschrieben und mit dem Mann-Whitney-U-Test oder dem t-Test verglichen. Nominale Variablen wurden als Anzahl- oder prozentuale Darstellung zusammengefasst und untereinander mit dem exakten Test nach Fisher oder dem Pearson Chi-Quadrat-Test verglichen. Als Rangkorrelationskoeffizient wurde der Spearmans Rho zur Korrelation genutzt. Signifikante Parameter wurden dann in einem linearen oder logistischen Regressionsmodell dargestellt. Überlebenszeitanalysen wurden nach Kaplan-Meier berechnet und die unterschiedlichen Gruppen mit dem Log-rank-Test verglichen. Um prognostische Parameter angeben zu können, wurde das proportionale Cox Hazard Modell verwendet. Das Konfidenzintervall betrug 95%. Für das Signifikanzniveau wurden 5% festgelegt, so dass bei allen Auswertungen ein p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant beurteilt werden konnte.

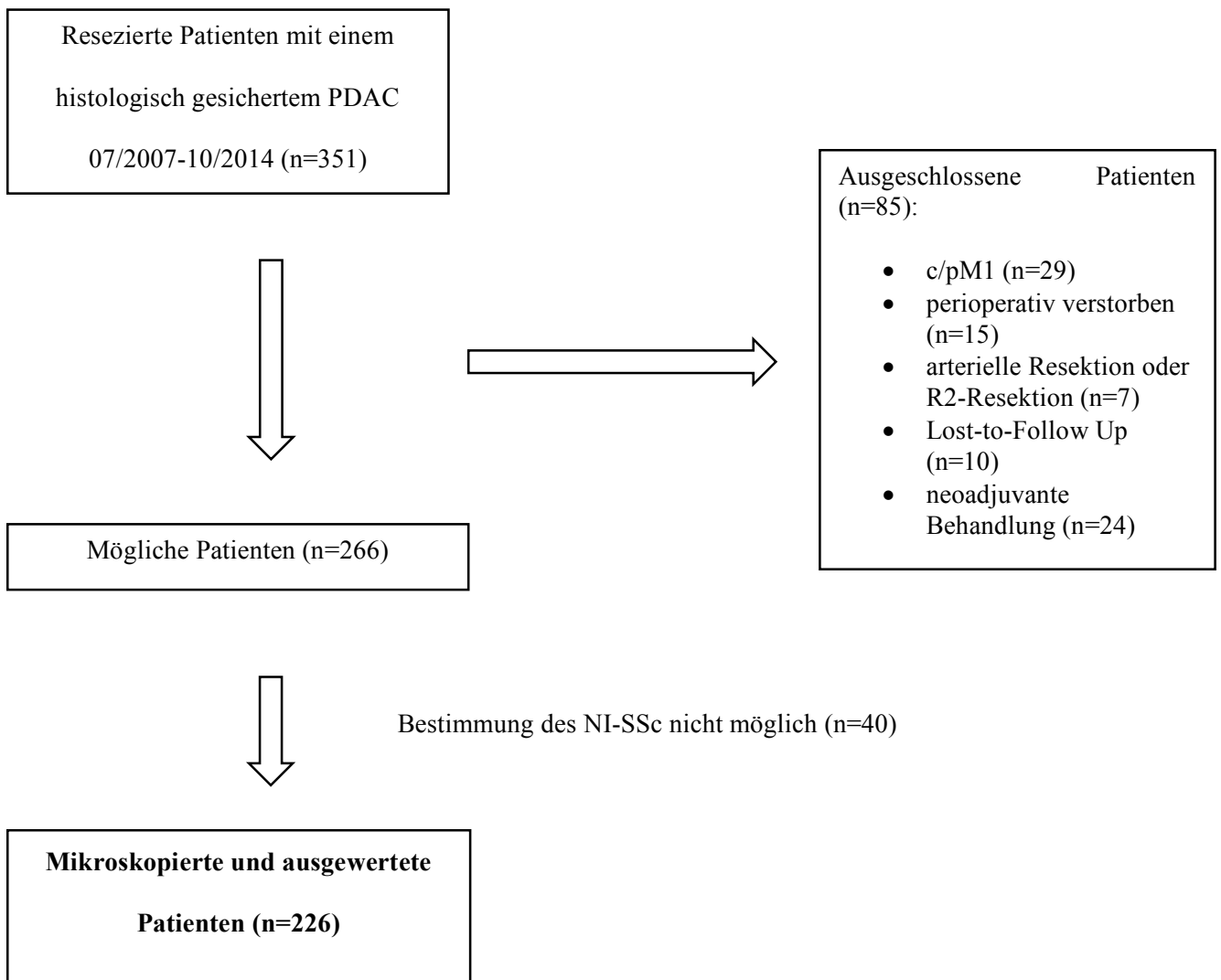
4 Ergebnisse

4.1 Patientenspezifische und klinische Merkmale

Im Beobachtungszeitraum Juli 2007 bis Oktober 2014 wurden 351 Patienten auf Grund eines histopathologisch gesicherten PDAC elektiv, als primäre Behandlungstherapie, am Klinikum rechts der Isar operiert. Auf Grund der oben genannten Ausschlusskriterien mussten 125 Patienten aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen werden. Es ergab sich damit ein Patientenkollektiv in das letztendlich 226 Patienten eingeschlossen werden konnten. (Abb. 2)

Abbildung 2: Graphische Darstellung des Patientenkollektivs mit den aufgelisteten

Ausschlusskriterien



Das Kollektiv teilte sich in 121 männliche Patienten (53,5%) und 105 weibliche Patientinnen (46,5%) auf. Das mediane Alter betrug 67,1 Jahr mit einem maximalen Alter von 93,4 Jahren und einem minimalen Alter von 31,8 Jahren. Alle 226 Patienten erhielten eine operative Resektion des Pankreastumors, 144 davon eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (63,7%). Bei zehn Patienten wurde eine klassische Kausch-Whipple Operation (partielle Duodenopankreatektomie mit Magenantrumresektion) durchgeführt (4,4%). Bei 33 Patienten wurde das Pankreas im Rahmen einer Pankreatektomie vollständig entfernt (14,6%) und bei 39 Patienten war der Tumor so lokalisiert, dass eine Pankreaslinksresektion als Operation gewählt wurde (17,3%). 209 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie (92,4%). (Tabelle 1)

Tabelle 2: Patientenspezifische und klinische Merkmale

	n (Anzahl)	%
	226	100
Geschlecht		
• männlich	121	53,5
• weiblich	105	46,5
Alter (in Jahren)	Median: 67,1 Jahre Minimum 31,8 Jahre Maximum 93,4 Jahre	
Operationen		
• pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie	144	63,7
• Kausch-Whipple Operation	10	4,4
• totale Pankreatektomie	33	14,6
• Pankreaslinksresektion	39	17,3
adjuvante Chemotherapie erhalten	209	92,4

4.2 Tumorspezifische Merkmale

Die Einteilung des Tumors erfolgte nach den UICC-Kriterien von 2010 (7. Ausgabe). Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 37 mm. Für die vier verschiedenen Tumorgöße-Stadien der TNM-Klassifikation ergaben sich folgende Verteilungen: Fünf Patienten hatten ein pT1-Stadium (2,2%), 14 Patienten das pT2-Stadium (6,2%), 191 Patienten das pT3-Stadium (84,5%) und 16 Patienten ein pT4-Stadium (7,1%).

161 Patienten hatten einen positiven Lymphknotenbefund (pN1) (71,2%), bei 65 Patienten waren die Lymphknoten nicht von Tumorzellen befallen (28,8%).

Der Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading) wurde in vier Stadien eingeteilt. Je höher das Grading-Stadium, desto undifferenzierter ist die Tumorzelle. Im G4-Stadium ist es somit nicht mehr möglich, den Tumor einem Ursprungsgewebe zuzuordnen. Das Gewebe ist hier undifferenziert und anaplastisch. 18 Patienten hatten ein G1-Tumor (8,0%), 104 ein G2-Tumor (46,0%), 102 ein G3-Tumor (45,1%) und zwei Patienten ein G4-Tumor (0,9%).

Bei 130 Patienten verblieb kein Residualtumor nach der Operation im Gewebe, so dass der R-Status negativ war (R0-Status) (57,5%). Bei 84 Patienten konnte mikroskopisch ein Residualtumor identifiziert werden, welcher einem R1-Status entspricht (37,2%) und bei 12 Patienten war es nicht möglich, dies zu beurteilen. In den Fällen wurde der R-Status somit als unbekannt eingestuft (RX-Status) (5,3%).

Damit ergab sich folgende Aufteilung in den TNM zusammenfassenden UICC-Stadien: Zu Stadium 1 gehörten zehn Patienten (4,4%), zu 2a 54 Patienten (23,9%), zu 2b der größte Teil mit 146 Patienten (64,6%) und im 3. Stadium waren 16 Patienten (7,1%).

Allgemein war das PDAC am häufigsten, bei 177 Patienten, im Kopf des Pankreas lokalisiert (78,3%), im Corpus war es bei 27 Patienten (11,9%) und bei 22 im Schwanz (9,7%). (Tabelle 2)

Tabelle 3: Tumorspezifische Merkmale (UICC 2010, 7. Ausgabe)

pT	n	%
• 1	5	2,2
• 2	14	6,2
• 3	191	84,5
• 4	16	7,1
Tumorgröße (in mm)	Durchschnitt: 37 mm Minimum: 10 mm Maximum: 150 mm	
pN		
• 0	65	28,8
• 1	161	71,2
Grading		
• 1	18	8,0
• 2	104	46,0
• 3	102	45,1
• 4	2	0,9
R-Status		
• 0	130	57,5
• 1	84	37,2
• X	12	5,3
UICC-Klassifikation		
• 1	10	4,4
• 2a	54	23,9

• 2b	146	64,6
• 3	16	7,1
Tumorlokalisation		
• Kopf	177	78,3
• Corpus	27	11,9
• Schwanz	22	9,7

4.3 Neurale Invasion

Eine neurale Invasion lag bei 215 Patienten vor (95,1%), bei elf Patienten konnte keine neurale Invasion festgestellt werden (4,9%).

Der Median des NI-SSCs, der den Grenzwert für die zwei Patientengruppen mit hohem Schweregrad bzw. niedrigem Schweregrad gebildet hat, betrug 7,6.

Patienten mit einem über dem Median erhöhten NI-SSc waren mit einer fortgeschrittenen Tumorgroße (T-Stadium; p-Wert=0,04), einem positiven Lymphknotenstatus (N-Stadium; p-Wert=0,001), einem Verbleiben von Residualtumor im Gewebe (R-Status; p-Wert<0,0001) und einer radikaleren Operationsart (totale Pankreatektomie; p-Wert=0,03) assoziiert. (Tabelle 3)

Tabelle 4: Neurale Invasion:

neurale Invasion	n	%
• vorhanden	215	95,1
• nicht vorhanden	11	4,9
Median NI-SSc	7,6	
Korrelation NI-SSc (Mann-Whitney-U - Test)	p-Wert	
• T-Stadium	0,04	
• N-Status (pN1)	0,001	
• R-Status (R1)	<0,001	
• Operation (totale Pankreatektomie)	0,03	

4.4 Überlebensrate

Innerhalb der Beobachtungszeit sind bis November 2016 172 Patienten verstorben (76,1%) und 54 Patienten überlebten bis dahin die Erkrankung (23,9%).

Das mediane Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs betrug 21,6 Monate. 75,6% der Patienten überlebten das erste Jahr nach der Operation und 32,7% die ersten drei Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate in der Gesamtkohorte betrug 22,5%. Diese Überlebensrate ist im Einklang mit den Werten von Siegel et al. (Siegel, Miller et al. 2018). In unserem Kollektiv wurden nur Patienten

eingeschlossen, die bei Diagnosestellung einen resektablen Tumorbefund hatten und damit primär operiert werden konnten. Bei Siegel et al. zeigte sich eine 5-Jahres Überlebensrate im Zeitraum von 2007 bis 2013 von 31% im lokalisierten und von 12% im lokal fortgeschrittenen Stadium (Siegel, Miller et al. 2018). (Tabelle 4)

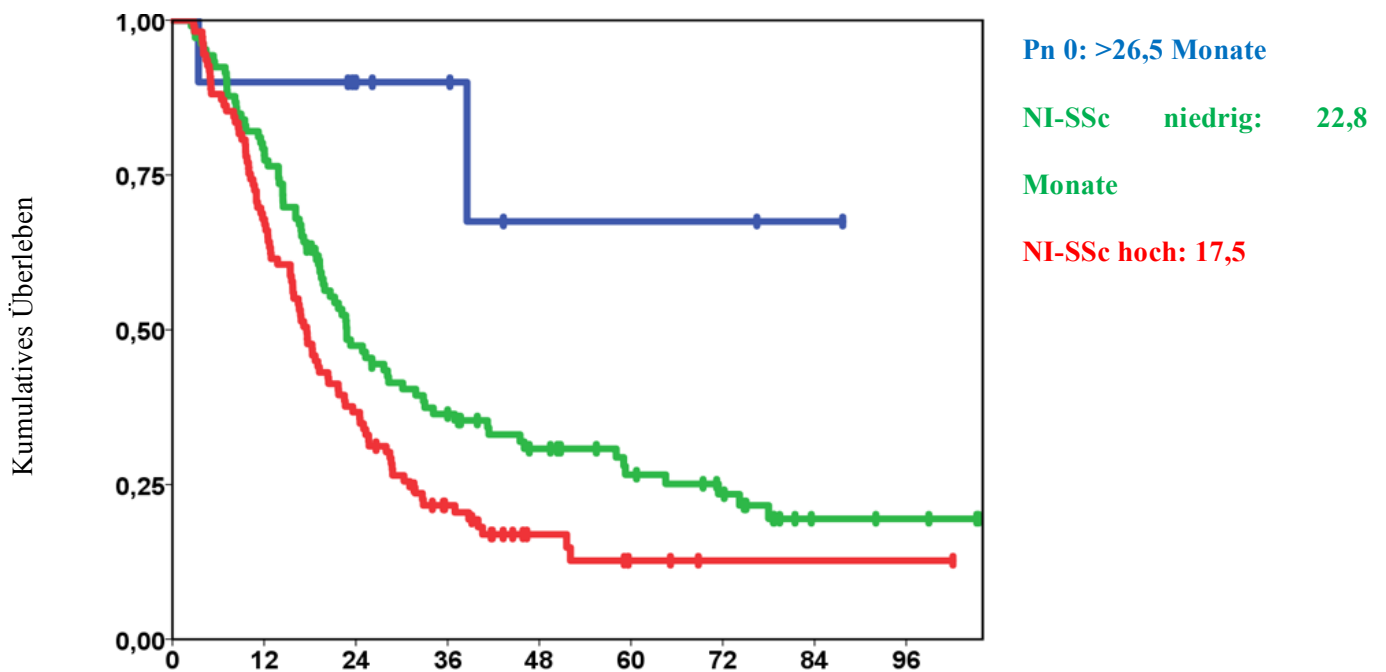
Tabelle 5: Überlebensrate

	n	%
überlebt	54	23,9
verstorben	172	76,1
<u>Gesamtüberleben</u>		
• Median (in Monaten)	21,6	
• 1-Jahres-Überlebensrate (in %)	75,9	
• 3-Jahres-Überlebensrate (in %)	32,7	
• 5-Jahres-Überlebensrate (in %)	22,5	

4.5 Einfluss der neuralen Invasion auf das mediane Gesamtüberleben

Patienten mit einer starken neuralen Invasion hatten nur noch ein medianes Gesamtüberleben von 17,5 Monaten, wohingegen Patienten mit einem niedrigen NI-SSc-Wert 22,8 Monate und Patienten ohne neurale Invasion mehr als 26,5 Monate überlebten (p-Wert<0,001; Abb. 3)

Abbildung 3: Ein hoher NI-SSc verringerte das mediane Gesamtüberleben.



Medianes Gesamtüberleben in Monaten

Das proportionale Cox Hazard Modell bestimmte tumorpositive Lymphknoten (HR 1,98; 95% - KI:1,33-2,95; p-Wert<0,001), einen G3-Status im Grading (HR 2,42; 95%-KI:1,24-4,68; p-Wert=0,005), die Tumorgröße (HR 1,023; 95%-KI: 1,014-1,033; p-Wert<0,001), keine adjuvante Chemotherapie (HR 1,9; 95%-KI:1,34-2,82; p-Wert<0,001) und den NI-SSc (HR 1,019; 95%-KI: 1,002-1,035; p-Wert=0,03) als unabhängige prognostische Parameter für das mediane Gesamtüberleben. Insbesondere für den NI-SSc bedeuten diese Ergebnisse folgendes: der Score ist eine metrische Angabe, das heißt pro Score-Einheit, die sich der NI-SSc erhöht, ist das Risiko für ein schlechteres medianes Gesamtüberleben um 2% erhöht. Bei einer Score-Änderung von 50 Einheiten wäre das mediane Gesamtüberleben somit halbiert im Vergleich zu Patienten mit einem geringeren NI-SSc. (Tabelle 5)

Multivariate Analyse für das mediane Gesamtüberleben und die Lokalrezidivrate

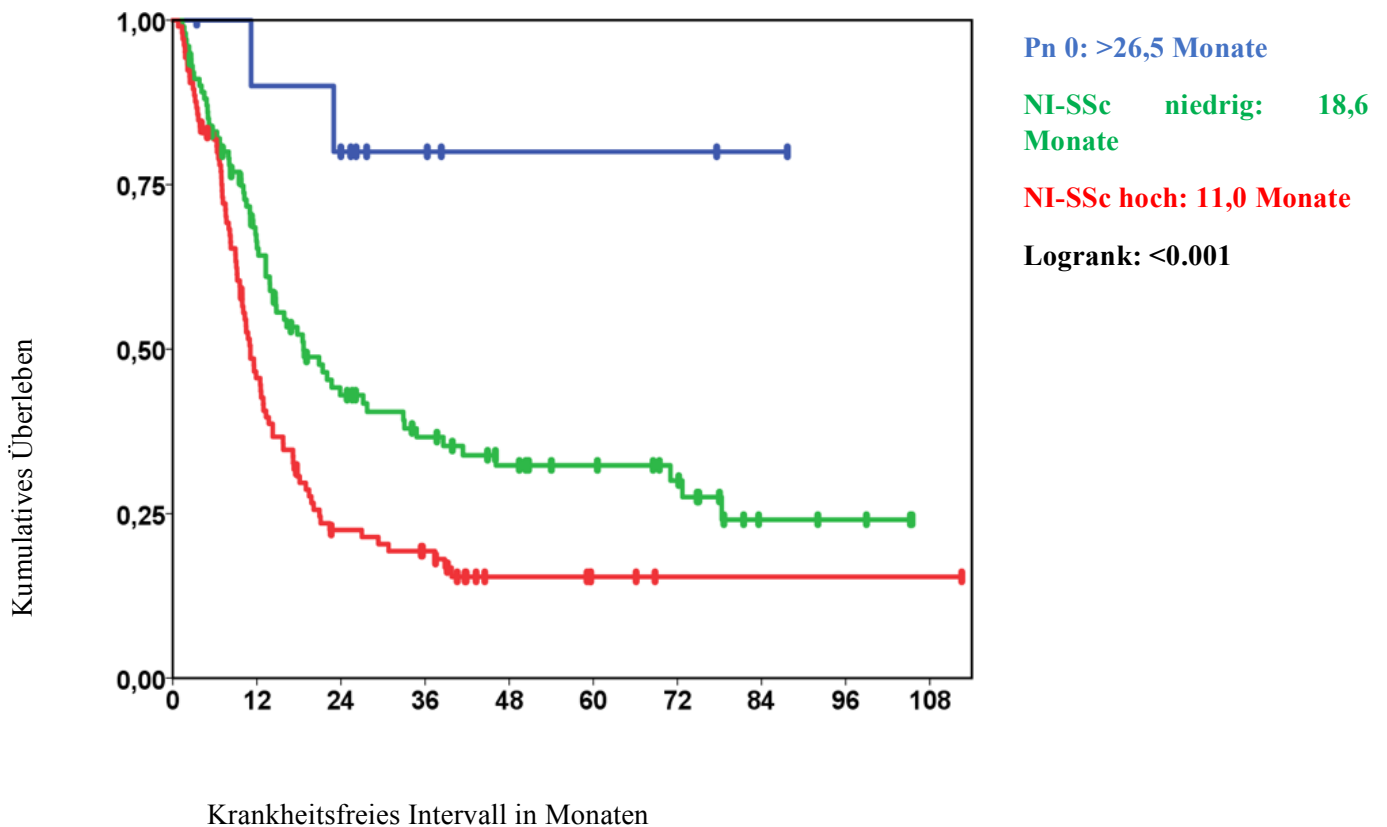
Tabelle 6: Proportionales Cox Hazard Modell für das mediane Gesamtüberleben

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Tumorzellen-positive Lymphknoten, N1	1,98	1,33-2,95	0,001
Grading G3	2,42	1,24-4,68	0,005
Tumorgröße (mm)	1,023	1,014-1,033	<0,001
NI-SSc (Score- Einheit)	1,019	1,002-1,035	0,03
Keine Chemotherapie	1,94	1,34-2,82	<0,001
Tumorzellen-positive Resektionsränder, R1	1,35	0,94-1,94	0,09

4.6 Einfluss der neuralen Invasion auf das Fortschreiten der Tumorerkrankung

Ein hoher NI-SSc beeinflusst neben dem medianen Gesamtüberleben auch den Progress der Tumorerkrankung. Bei nur zwei von elf Patienten ohne neurale Invasion kam es zu einem Tumorprogress. Bei einem Patienten zu einem Lokalrezidiv und bei dem anderen Patienten wurde ein Lokalrezidiv und eine Fernmetastasierung gleichzeitig als erster Tumorprogress diagnostiziert. Dadurch ergab sich eine mediane Zeit des „krankheitsfreien“ Intervalls von über 26,5 Monaten, wohingegen Patienten mit einem niedrigen NI-SSc einen Progress der Erkrankung nach 18,5 Monaten hatten. Bei Patienten mit einem hohen NI-SSc Wert trat dieser Progress sogar durchschnittlich schon über ein halbes Jahr früher auf, nämlich innerhalb von 11 Monaten nach der Operation (p-Wert<0,001, Abb. 4).

Abbildung 4: Ein hoher NI-SSc verkürzt die „krankheitsfreie“ Zeit.



4.7 Einfluss der neuralen Invasion auf die Inzidenz eines Lokalrezidivs

Besonders für die Lokalrezidivrate war die neurale Invasion ein sehr bedeutender Einflussfaktor. Hier zeigten die Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells, dass der NI-SSc zu den stärksten prognostischen Parametern gehörte (OR 1,05; 95%-KI: 1,015-1,097; p-Wert=0,007). Somit stieg pro Score-Einheit Erhöhung des NI-SSc das Risiko, an einem Lokalrezidiv zu erkranken um fünf Prozent. Damit hätten Patienten mit einer Score Erhöhung von 20 Einheiten ein doppelt so hohes Risiko, ein Lokalrezidiv zu bekommen als Patienten mit einem niedrigeren NI-SSc. Neben dem NI-SSc spielte auch der Resektionsstatus eine Rolle beim Auftreten eines Lokalrezidivs (OR 2,12; 95%-KI: 1,11-4,04; p-Wert=0,02). (Tabelle 6)

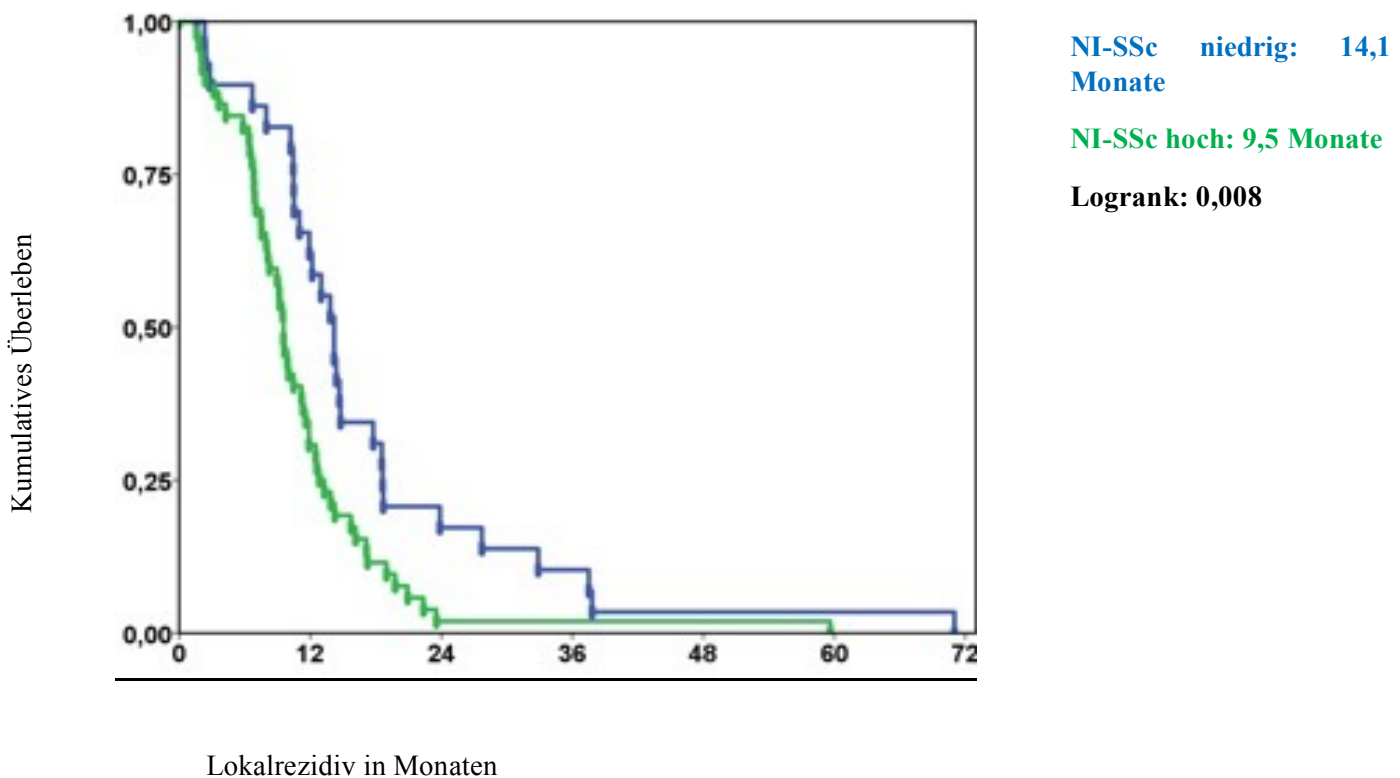
Tabelle 7: Logistisches Regressionsmodell für die Lokalrezidivrate

	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
NI-SSc	1,05	1,015-1,097	0,007

Tumorzellen-positive Resektionsränder, R1	2,12	1,110-4,040	0,02
---	------	-------------	------

Vergleicht man die zwei Patientengruppen mit hohem und niedrigem NI-SSc im Hinblick auf das zeitliche Auftreten eines Lokalrezidivs nach der Operation, zeigen sich ebenfalls deutliche Unterschiede. Patienten mit einem hohen NI-SSc bekamen im Durchschnitt vier Monate vor Patienten mit einem niedrigen NI-SSc ein Lokalrezidiv (hoher NI-SSc: 9,5 Monate versus niedriger NI-SSc: 14,1 Monate, p-Wert=0,008; Abb. 5)

Abbildung 5: Bei einer starken neuralen Invasion tritt ein Lokalrezidiv früher auf.

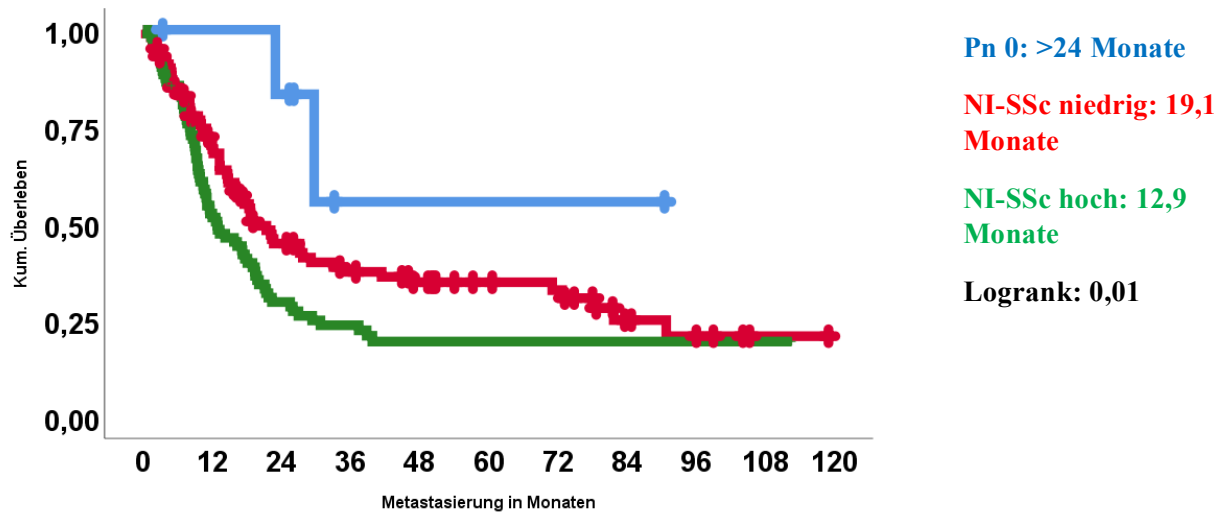


4.8 Einfluss der neuralen Invasion auf die Fernmetastasierung

Betrachtet man das Auftreten von Fernmetastasen ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei Patienten ohne eine neuralen Invasion zeigte sich eine Fernmetastasierung erst nach über 24 Monaten. Bei Patienten mit einem niedrigen NI-SSc trat, im Gegensatz zu Patientin mit einem hohen NI-SSc, eine

Fernmetastasierung im Durchschnitt erst ein halbes Jahr später auf (niedriger NI-SSc: 19,1 Monate versus hoher NI-SSc: 12,9 Monate, p-Wert=0,01; Abb. 6).

Abbildung 6: Bei starker neuraler Invasion tritt eine Fernmetastasierung früher auf.



4.9 Weitere Subgruppenanalyse in Hinblick auf die Lokalisation des Tumors im Pankreas

In einer Subgruppenanalyse unserer Kohorte mit neuraler Invasion (n=215) zeigte sich, dass Tumore vor allem im Kopf des Pankreas lokalisiert waren (n=170). Im Körper des Pankreas waren es 26 Tumore und im Schwanz 19 Tumore.

Diese verschiedenen lokalisierten Tumore hatten auch einen unterschiedlichen Schweregrad der neuralen Invasion und damit einen unterschiedlichen Median des NI-SSCs (Kopf: 8,1; Körper: 8,0; Schwanz: 3,7). Bei sieben Patienten der Kopf-Tumore, bei einem Patienten der Korpus-Tumore und bei zwei Patienten der Schwanz-Tumore war keine neurale Invasion zu finden. (Tabelle 7)

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der Daten in Hinblick auf die Lokalisation des Tumors

Lokalisation des Tumors im Pankreas	Anzahl (n) Gesamtanzahl: 215 (100%)	Median des NI-SSc	Keine neurale Invasion (n) Gesamtanzahl: 11
Kopf	170 (79,1%)	8,1	7
Körper	26 (12,1%)	8,0	1

Schwanz	19 (8,8%)	3,7	3
----------------	-----------	-----	---

Betrachtet man die einzelnen Mediane des NI-SSCs, bezogen auf den Progress der Tumorerkrankung, zeigte sich, dass unabhängig von der Lokalisation des Karzinoms, der NI-SSCs maßgeblich die Rezidiventwicklung mitbeeinflusste. Patienten, die nur ein Lokalrezidiv bekamen, hatten den höchsten Median (kein Rezidiv: 6,0; nur Fernmetastasen: 7,5; Lokalrezidiv und Fernmetastasen: 10,3; nur Lokalrezidiv 14,1), was noch einmal mehr für den deutlichen Einfluss der neuralen Invasion auf das Auftreten eines Lokalrezidivs spricht. (Tabelle 8)

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung des Progresses der Tumorerkrankung in Hinblick auf den Median des NI-SSCs

	Kein Rezidiv (n)	Nur Fernmetastasierung (n)	Lokalrezidiv und Fernmetastasierung (n)	Nur Lokalrezidiv (n)
Median des NI-SSCs	6,0	7,5	10,3	14,1

Betrachtet man nun den Einfluss des Schweregrads der neuralen Invasion auf das mediane Gesamtüberleben und auf das krankheitsfreie Intervall und unterteilt dabei das Kollektiv wieder nach Lokalisation des Tumors im Pankreas, so ergeben sich erheblich unterschiedliche graphische Darstellungen. Die Pankreaskopftumore verhalten sich identisch wie die Gesamtkohorte und zeigen eine deutliche Verkürzung des medianen Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Intervalls bei einem hohen NI-SSc. Auf Grund der prozentuellen Mehrheit sind die zeitlichen Unterschiede und die graphische Darstellung identisch mit den der Gesamtkohorte, die bereits dargestellt wurde (medianes Gesamtüberleben: Pn 0: >26,5 Monate; Pn 1, niedriger NI-SSc: 22,8 Monate; Pn 1, hoher NI-SSc: 17,5 Monate; Logrank: 0,001; krankheitsfreies Intervall: Pn 0: >26,5 Monate; Pn 1, niedriger NI-SSc: 18,6 Monate; Pn 1, hoher NI-SSc: 11,0 Monate; Logrank: < 0,001; Abb. 3 und 4, siehe oben)

Dahingegen zeigten sich bei den Daten der Körper- und Schwanztumore keine signifikanten Ergebnisse.

Bei dem zeitlichen Intervall bis zum Auftreten von einem Lokalrezidiv zeigen sich für das gesamte Patientenkollektiv und für die Patienten mit einem Pankreaskopftumor wieder ähnliche Ergebnisse. So hatten, wie bereits beschrieben, die Patienten mit einer hohen neuralen Invasion ein Lokalrezidiv nach 9,5 Monaten, wohingegen bei einer niedrigen neuralen Invasion dieses im Durchschnitt erst nach 14,1 Monaten auftrat. Patienten mit einem Pankreaskopftumor und einem hohen NI-SSc hatten nach 9,1 Monaten ein Lokalrezidiv. Bei einem niedrigen NI-SSc trat das Lokalrezidiv auch in dieser Gruppe erst nach 14,4 Monaten auf.

5 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen klar, dass der Schweregrad der neuralen Invasion das mediane Gesamtüberleben negativ beeinflusst und das Risiko für einen früheren Tumorprogress, insbesondere für ein Lokalrezidiv, erhöht. Sowohl das mediane Gesamtüberleben, als auch das krankheitsfreie Intervall verkürzen sich signifikant bei Patienten mit einem hohen NI-SSc-Wert. Ein Lokalrezidiv und eine Fernmetastasierung treten bei Patienten mit einer ausgeprägten neuralen Invasion in unser Studie deutlich früher auf als bei Patienten mit einer weniger ausgeprägten neuralen Invasion.

Eine etwas ähnliche Studie wurde von Kondo et al. 2015 publiziert. Im Gegensatz zu unserer Studie, wurden hier nur die Nerven ausgewertet, die durch eine perineurale Invasion der Tumorzellen befallen waren. So wurden nur die perineural befallenen Nerven erfasst und selbst bei dieser Auswertung zeigte sich eine deutlich steigende Anzahl der perineural befallenen Nerven bei Patienten mit einem Lokalrezidiv oder einer Peritonealkarzinose (Kondo, Murakami et al. 2015). Des Weiteren zeigte sich, dass eine erhöhte Anzahl von perineural befallenen Nerven ein negativer Prognosefaktor für einen Tumorprogress und das Gesamtüberleben ist (Kondo, Murakami et al. 2015). So gehen die Ergebnisse von Kondo et al. grundsätzlich in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse unserer Studie. Doch es ist hervorzuheben, dass in unserer Arbeit nicht nur die perineurale Invasion betrachtet wurde, sondern zudem die epi- und endoneurale Invasionen mit in den Score für den Schweregrad der neuralen Invasion hineingeflossen sind und somit ein individueller Parameter für jeden einzelnen Patienten ermittelt werden konnte. Daher ist es möglich in unser Studie eher die klinische Signifikanz der neuralen Invasion hervorzuheben. Denn je höher der Schweregrad der neuralen Invasion ist, desto höher ist die Inzidenz von verbleibenden Zellen im Retroperitonealraum und desto höher ist das Risiko auf einen Tumorprogress (Takahashi, Ishikura et al. 1997).

Schon 2012 zeigten Chatterjee et al. in ihrer Studie, dass Patienten mit einer zusätzlichen endoneuralen Invasion eine verkürzte Zeit bis zum Tumorprogress und ein reduziertes Überleben im Vergleich zu Patienten haben, bei denen es nur zu einem perineuralen Befall gekommen war (Chatterjee, Katz et al. 2012).

Wie bereits beschrieben, stellten Takahashi et al. dar, dass je stärker die intrapancreatische neurale Invasion ist, desto ausgeprägter ist der Befall der extrapancreatisch gelegenen Nervenplexus. (Takahashi, Ishikura et al. 1997). Außerdem zeigte sich ein geringes medianes Überleben nach Entfernung des Tumors bei Patienten mit einer ausgeprägten intrapancreatischen Invasion (Takahashi, Ishikura et al. 1997). Diese Ergebnisse und die Daten unserer Studie könnten somit darauf hindeuten, dass die Tumorzellen die intrapancreatischen Nerven befallen, dort trotz einer Resektion des Tumors verweilen und dann über die Perineuralscheiden die extrapancreatischen Nervenplexus befallen, um sich so im umliegenden Gewebe zu verbreiten. Dies hätte zur Konsequenz, dass durch eine Operation, trotz erreichten R0-Status, nicht alle Tumorzellen entfernt werden können, es früher zu einem Tumorprogress, insbesondere zu Lokalrezidiven im Pankreasbett kommt und dadurch auch das mediane Gesamtüberleben reduziert werden würde. Damit gibt der Schweregrad der Invasion der Tumorzellen in die intrapancreatisch gelegenen Nerven, der in unserer Studie verwendet wurde, ebenfalls eine Aussage für den Befall der extrapancreatisch gelegenen Nerven. Dieser Befall führt zu einem Verweilen der Tumorzellen im Körper trotz einer kompletten Resektion des Tumors und dadurch zu einem erhöhten Lokalrezidivrisiko.

Groot et al. beschrieben 2018, dass bei den meisten Patienten mit einem Pankreaskarzinom (n=68 (80%); Gesamtkohorte n=85) in der Nachsorge ein Progress der Erkrankung festgestellt wurde. Hervorzuheben ist dabei, dass bei 85% (n=58) dieses Fortschreiten auf Grund von klinischer Symptomatik aufgefallen war (Groot, Daamen et al. 2018). Dabei hatte der Großteil der symptomatischen Patienten (n=40; 69%) abdominelle und/oder Rückenschmerzen (Groot, Daamen et al. 2018). 20% der Patienten (n=17) hatten keinen bildgebenden oder histologischen Beweis für einen Tumorprogress - sechs dieser Patienten verstarben allerdings mit klinischen Zeichen für einen Tumorprogress (Groot, Daamen et al. 2018). Es wurde bereits beschrieben, dass der Befall und die Zerstörung der Nerven sich vor allem als Schmerzen bei dem Patienten äußern. So zeigten Okusaka et al. 2001 beispielsweise, dass die Invasion von Tumorzellen in die intrapancreatischen Nerven mit den Symptomen Rücken- und/oder abdominellen Schmerzen korrelierte (Okusaka, Okada et al. 2001). Zudem war das mediane Gesamtüberleben bei diesen Patienten, die unter starken Schmerzen litten,

verringert (Okusaka, Okada et al. 2001). In der pankreatischen Neuropathie spiegelt sich der Zusammenhang zwischen der neuralen Invasion und dem Schmerz ebenfalls wieder. Eine Abnahme der sympathischen und cholinergen Nervenfasern war vor allem bei einer starken neuralen Invasion zu sehen (Ceyhan, Demir et al. 2009). Eine ähnliche Tendenz der Abnahme der Nervenfasern zeigte sich bei Zunahme von abdominellen Schmerzen (Ceyhan, Demir et al. 2009). Man könnte daher vermuten, dass der Progress der Erkrankung unter anderem auf Grund der Zerstörung der Nerven durch die Tumorzellen zu Stande kommt. Diese neurale Reizung spiegelt sich dann in der Symptomatik des Patienten wieder, die eine Bildgebung zur Folge hat, womit die Diagnose eines Tumorprogresses bewiesen werden kann.

Somit lässt sich folgende klinische Konsequenz überlegen: Patienten mit einem hohen NI-SSc haben eine starke nervale Zerstörung. Diese hohe nervale Zerstörung führt zu einem neuropathischen Schmerzsyndrom und zum anderen zu einem früheren Tumorprogress als bei Patienten mit einem niedrigen NI-SSc. Damit ist der Schmerz nicht nur ein Prädiktor der Erkrankung, sondern auch eines hohen NI-SSc und somit auch eines Tumorprogresses.

Um einem Tumorprogress und einem daraus resultierenden verkürzten Gesamtüberleben entgegen zu wirken, erfolgt bei den Patienten mit einem Pankreaskarzinom im Anschluss an die Resektion eine adjuvante Chemotherapie. Parikh et. al verglichen 2016 die Wirkungen der unterschiedlichen adjuvanten Therapien: Es zeigte sich, dass Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, ein besseres Gesamtüberleben hatten und es seltener zu einem Lokalrezidiv oder einer Fernmetastasierung kam (Parikh, Maiga et al. 2016). Im Gegensatz zur adjuvanten Radiochemotherapie, zeigte sich nur in Hinblick auf das Auftreten eines lokalen Tumorrezidivs ein Vorteil (Parikh, Maiga et al. 2016). Die Wirkung einer Radiochemotherapie auf die Häufigkeit eines Lokalrezidivs als einzigen Tumorprogress zeigten Groot et al. 2017 ebenfalls (Groot, Rezaee et al. 2017). Es ergaben sich bei Groot et al. 2017 außerdem auch Vorteile sowohl in der Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie, als auch einer Radiochemotherapie in Hinblick auf das Auftreten eines Lokalrezidiv und einer Fernmetastasierung zum gleichen Zeitpunkt (Groot, Rezaee et al. 2017). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine Radiochemotherapie vor allem lokal auf die verbliebenen

Tumorzellen, die möglicherweise trotz R0-Resektion in den lokalen Nervengeflechten verbleiben, wirkt. Somit kann die Lokalrezidivrate gesenkt werden. Man geht davon aus, dass es zu einer möglichen Fernmetastasierung durch einen anderen „Mechanismus“ kommt: Diese entstehen nicht auf Grund lokal verbliebener Zellen, sondern auf Grund zirkulierender Zellen. So ist es verständlich, dass eine Radiochemotherapie das Risiko für eine Fernmetastasierung nicht senkt.

Zwar versterben ein Großteil der Patienten bei einem Rezidiv der Krebserkrankung auf Grund der Fernmetastasierung, doch immerhin 30% der Patienten nur auf Grund eines lokalen Progresses (Iacobuzio-Donahue, Fu et al. 2009). So sollten sowohl Chemotherapien als eben auch Radiochemotherapien weiter genauer in Betracht gezogen werden, um in der Bekämpfung eines Auftretens von einem lokalen Tumorrezidiv und somit eben auch in der Unterbindung der neuralen Invasion erfolgreich zu sein. Kommt es bei Patienten mit kurativer Resektion und adjuvanter Chemotherapie zu einem Lokalrezidiv, gibt es bis heute kein entwickeltes Therapieregime. Jedoch werden die Patienten dann eher palliativ therapiert, als den Tumor erneut zu resektieren (Kyriazanos, Tsoukalos et al. 2011).

Neben der adjuvanten Therapie, sollte vor allem ein Augenmerk auf den therapeutischen Nutzen der neoadjuvanten Therapie (NTx) gelegt werden. In der aktuellen systematischen Übersichtsarbeit mit einer Metaanalyse von Schorn et al. 2017 wurde der Einfluss der NTx auf die histopathologischen Merkmale eines PDAC im Vergleich zu einer primären Resektion gezeigt. Eine NTx war hier nicht nur mit einem niedrigeren T-Stadium assoziiert (T1/2: RR 2,87, 95%-KI: 1,52-5,42, p-Wert=0,001; T3/4: RR 0,78, 95%-KI: 0,69-0,89, p-Wert=0,0002), sondern erhöhte auch die Wahrscheinlichkeit auf tumorfreie Lymphknoten, somit ein N0-Stadium (RR 2,14, 95%-KI: 1,85-2,46, p-Wert<0,00001) und verbesserte die Möglichkeit für tumorfreie Resektionsrändern bei der operativen Resektion, was einem R0-Stadium entspricht (RR 1,13, 95%-KI: 1,08-1,18, p-Wert<0,00001) (Schorn, Demir et al. 2017). Für unsere Arbeit besonders hervorzuheben ist, dass eine NTx mit einer niedrigeren Inzidenz von einer neuralen Invasion assoziiert ist (RR 0,78, 95%-KI: 0,73-0,83, p-Wert<0,00001) (Schorn, Demir et al. 2017). Patienten mit einer NTx hatten in 65% (n=541) der Fälle eine neurale Invasion im

Vergleich zu Patienten mit einer primären Operation - hier war bei 79% der Fälle (n= 875) eine neurale Invasion diagnostiziert worden (Schorn, Demir et al. 2017). Zusätzlich kam es durch eine NTx zu weniger G3-Tumoren (RR 0,82, 95%-KI: 0,71-0,94, p-Wert=0,005) (Schorn, Demir et al. 2017). Denn genau diese histopathologischen Faktoren wie ein R1-Status, Lymphknotenmetastasen, ein großer, undifferenzierter Tumor und eine vorhandene neurale Invasion sind für den Patienten prognostisch ungünstig (Kyriazanos, Tsoukalos et al. 2011, Schorn, Demir et al. 2017).

Bei dem rektalen Adenokarzinom konnte der Einfluss von neoadjuvanter Radiochemotherapie auf die neurale Invasion bereits gezeigt werden. Hierbei zeigte sich eine deutliche Reduzierung der Inzidenz der neuralen Invasion in rektalen Tumoren, die mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die direkt eine operative Resektion des Tumors erhielten (p-Wert<0,05) (Ceyhan, Liebl et al. 2010). Somit konnte bei 32% der Patienten, die primär operiert wurden, eine neurale Invasion bestätigt werden (Ceyhan, Liebl et al. 2010). Bei Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten, sah man die neurale Invasion bei nur 19% (p-Wert=0,010) (Ceyhan, Liebl et al. 2010). Der Schweregrad der neuralen Invasion wurde in dieser Arbeit ebenfalls mit dem NI-SSc gemessen und dieser war auch hier ein unabhängiger prognostischer Faktor (HR: 1,30, 95%-KI: 1,01-1,68; p-Wert=0,039) (Ceyhan, Liebl et al. 2010). Außerdem zeigte sich, passend zu den Ergebnissen unserer aktuellen Studie, dass ein hoher Schweregrad der neuralen Invasion sowohl auf das mediane Gesamtüberleben, als auch auf das Auftreten eines Lokalrezidivs, unabhängig davon, ob die Patienten mit einer neoadjuvanter Radiochemotherapie (p-Wert<0,01) oder einer primären operativen Resektion (p-Wert<0,001) behandelt wurden, einen negativen Einfluss hat (Ceyhan, Liebl et al. 2010). Betrachtet man somit die Ergebnisse für Patienten mit einem Rektumkarzinom und die der oben erwähnten Metaanalyse von Schorn et al., lässt sich zusammenfassend sagen, dass eine neoadjuvante Therapie die neurale Invasion reduziert und somit auch eine hilfreiche Therapie für Patienten mit einem PDAC in Hinblick auf das Auftreten eines Lokalrezidivs sein könnte (Schorn, Demir et al. 2017).

Des Weiteren sollte der Unterschied der neuralen Invasion in Hinblick auf die Lokalisation des Tumors im Pankreas, die im Ergebnisteil dargestellt wurde, diskutiert werden. Zwar hat die Mehrheit des Patientenkollektivs ein Pankreaskopftumor, wodurch die Patientengruppen für die Korpus- und Schwanztumore extrem klein sind. Diese geringe Anzahl erschwert eine aussagekräftige Analyse. Nichts desto trotz spiegelt unsere Verteilung auch die der gegenwärtigen Literatur wieder, denn wie bereits beschrieben, ist es bekannt, dass Tumore des Pankreas am häufigsten im Kopf zu finden sind. Außerdem sollte in Betracht gezogen werden, dass die neurale Invasion möglicherweise vor allem bei den Pankreaskopftumoren eine große Rolle spielt. Dies könnte unter anderem mit der unterschiedlichen neuralen Versorgung(-sdichte) im Kopf im Vergleich zum Pankreaskörper und -schwanz und dem geringeren Abstand der Kopftumore zum Plexus coelicus zusammenhängen. Daraus könnte ein höherer NI-SSc resultieren und dies hätte damit auch Auswirkungen auf die Rezidivrate.

Daher sollte die Bestimmung des individuellen NI-SSc, als neuer prognostischer Marker, eine bessere individuelle Therapiestratifizierung möglich machen, um bei Patienten mit einem erhöhtem Risikoprofil eine aggressivere adjuvante Therapie in Betracht zu ziehen und somit die Lokalrezidivrate als auch die Gesamtprognose zu verbessern. Diese Schlussfolgerung muss als Bestandteil in zukünftigen Studien näher untersucht werden.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In der vorgelegten Arbeit wurde der Einfluss des Schweregrads der neuralen Invasion auf das mediane Gesamtüberleben und die Inzidenz eines Lokalrezidivs bei Patienten mit PDAC bestimmt.

Der Schweregrad der neuralen Invasion (NI-SSc) zeigt einen negativen Einfluss sowohl auf das Gesamtüberleben, als auch auf das krankheitsfreie Intervall und die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs. Je höher der NI-SSc, also je stärker die Tumorzellen die Nerven befallen und zerstört haben, desto früher kommt es zu einem Progress der Erkrankung, desto eher tritt ein Lokalrezidiv auf und desto kürzer ist das Überleben der Patienten.

Der Schweregrad der neuralen Invasion kann durch das Mikroskopieren der standardmäßig gefärbten Hämatoxylin-Eosin Schnitte bestimmt werden und benötigt so keine zusätzliche Färbung oder andere spezifischere Untersuchungsmethode. Somit wäre es möglich, in Zukunft den Schweregrad der neuralen Invasion als Marker bei routinemäßigen histopathologischen Tumorbefunden mit zu bestimmen.

Diese eindeutigen Ergebnisse sind ein Zeichen dafür, dass mit Hilfe der neuralen Invasion als prognostischer Parameter in Zukunft das Risiko für ein Lokalrezidiv besser abgeschätzt werden kann.

Um aktiv dieses Risiko reduzieren zu können, müssen entsprechende Therapien entwickelt und angepasst werden. Chemotherapeutika und Radiochemotherapien scheinen eine therapeutische Wirkung auf die neurale Invasion zu haben. Daher sollte in zukünftigen, prospektiven, randomisiert kontrollierten Studien der Nutzen von aggressiveren sowohl neoadjuvanten, als auch allein adjuvanten Therapien gegenüber herkömmlichen Chemotherapien bei Patienten mit einem hohen NI-SSc evaluiert werden, um somit schlussendlich ein Therapie-Regime zu identifizieren, die die niedrige 5-Jahres Überlebensrate beim Pankreaskarzinom verbessern könnte.

7 Literaturverzeichnis

- Becker, A. E., Y. G. Hernandez, H. Frucht and A. L. Lucas (2014). "Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection." *World J Gastroenterol* **20**(32): 11182-11198.
- Bockman, D. E., M. Buchler and H. G. Beger (1994). "Interaction of pancreatic ductal carcinoma with nerves leads to nerve damage." *Gastroenterology* **107**(1): 219-230.
- Carter, R., D. D. Stocken, P. Ghaneh, S. R. Bramhall, A. Olah, D. Kelemen, C. Bassi, H. Friess, C. Dervenis, N. Spry, M. W. Buchler and J. P. Neoptolemos (2009). "Longitudinal quality of life data can provide insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data." *Int J Cancer* **124**(12): 2960-2965.
- Ceyhan, G. O., F. Bergmann, M. Kadihasanoglu, B. Altintas, I. E. Demir, U. Hinz, M. W. Muller, T. Giese, M. W. Buchler, N. A. Giese and H. Friess (2009). "Pancreatic neuropathy and neuropathic pain--a comprehensive pathomorphological study of 546 cases." *Gastroenterology* **136**(1): 177-186.e171.
- Ceyhan, G. O., I. E. Demir, U. Rauch, F. Bergmann, M. W. Muller, M. W. Buchler, H. Friess and K. H. Schafer (2009). "Pancreatic neuropathy results in "neural remodeling" and altered pancreatic innervation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer." *Am J Gastroenterol* **104**(10): 2555-2565.
- Ceyhan, G. O., F. Liebl, M. Maak, T. Schuster, K. Becker, R. Langer, I. E. Demir, M. Hartel, H. Friess and R. Rosenberg (2010). "The severity of neural invasion is a crucial prognostic factor in rectal cancer independent of neoadjuvant radiochemotherapy." *Ann Surg* **252**(5): 797-804.
- Chatterjee, D., M. H. Katz, A. Rashid, H. Wang, A. C. Iuga, G. R. Varadhachary, R. A. Wolff, J. E. Lee, P. W. Pisters, C. H. Crane, H. F. Gomez, J. L. Abbruzzese, J. B. Fleming and H. Wang (2012). "Perineural and intraneural invasion in posttherapy pancreaticoduodenectomy specimens predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma." *Am J Surg Pathol* **36**(3): 409-417.
- Conroy, T., P. Hammel, M. Hebbar, M. Ben Abdelghani, A. C. Wei, J. L. Raoul, L. Chone, E. Francois, P. Artru, J. J. Biagi, T. Lecomte, E. Assenat, R. Faroux, M. Ychou, J. Volet, A. Sauvanet, G. Breysacher, F. Di Fiore, C. Cripps, P. Kavan, P. Texereau, K. Bouhier-Leporrier, F. Khemissa-Akouz, J. L. Legoux, B. Juzyna, S. Gourgou, C. J. O'Callaghan, C. Jouffroy-Zeller, P. Rat, D. Malka, F. Castan and J. B. Bachet (2018). "FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer." *N Engl J Med* **379**(25): 2395-2406.
- Daamen, L. A., V. P. Groot, H. D. Heerkens, M. P. W. Intven, H. C. van Santvoort and I. Q. Molenaar (2018). "Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer." *HPB (Oxford)*.
- Demir, I. E., G. O. Ceyhan, F. Liebl, J. G. D'Haese, M. Maak and H. Friess (2010). "Neural invasion in pancreatic cancer: the past, present and future." *Cancers (Basel)* **2**(3): 1513-1527.
- Demir, I. E., S. Schorn, E. Schremmer-Danninger, K. Wang, T. Kehl, N. A. Giese, H. Algul, H. Friess and G. O. Ceyhan (2013). "Perineural mast cells are specifically enriched in pancreatic neuritis and neuropathic pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis." *PLoS One* **8**(3): e60529.
- Ettrich, T. J., A. W. Berger, L. Perkhofer, S. Daum, A. Konig, A. Dickhut, U. Wittel, K. Wille, M. Geissler, H. Algul, E. Gallmeier, J. Atzpodien, M. Kornmann, R. Mucbe, N. Prasnika, A. Tannapfel, A. Reinacher-Schick, W. Uhl and T. Seufferlein (2018). "Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer - the NEONAX trial (AIO-PAK-0313), a prospective, randomized, controlled, phase II study of the AIO pancreatic cancer group." *BMC Cancer* **18**(1): 1298.
- Ghaneh, P., E. Costello and J. P. Neoptolemos (2008). "Biology and management of pancreatic cancer." *Postgrad Med J* **84**(995): 478-497.
- Gillen, S., T. Schuster, C. Meyer Zum Buschenfelde, H. Friess and J. Kleeff (2010). "Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages." *PLoS Med* **7**(4): e1000267.
- Groot, V. P., L. A. Daamen, J. Hagendoorn, I. H. M. Borel Rinkes, H. C. van Santvoort and I. Q. Molenaar (2018). "Use of imaging during symptomatic follow-up after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma." *J Surg Res* **221**: 152-160.

Groot, V. P., N. Rezaee, W. Wu, J. L. Cameron, E. K. Fishman, R. H. Hruban, M. J. Weiss, L. Zheng, C. L. Wolfgang and J. He (2017). "Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." Ann Surg.

Horvat, N., D. E. Ryan, M. D. LaGratta, P. M. Shah and R. K. Do (2017). "Imaging for pancreatic ductal adenocarcinoma." Chin Clin Oncol **6**(6): 62.

Iacobuzio-Donahue, C. A., B. Fu, S. Yachida, M. Luo, H. Abe, C. M. Henderson, F. Vilardell, Z. Wang, J. W. Keller, P. Banerjee, J. M. Herman, J. L. Cameron, C. J. Yeo, M. K. Halushka, J. R. Eshleman, M. Raben, A. P. Klein, R. H. Hruban, M. Hidalgo and D. Laheru (2009). "DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer." J Clin Oncol **27**(11): 1806-1813.

Kikuyama, M., T. Kamisawa, S. Kuruma, K. Chiba, S. Kawaguchi, S. Terada and T. Satoh (2018). "Early Diagnosis to Improve the Poor Prognosis of Pancreatic Cancer." Cancers (Basel) **10**(2).

Kondo, N., Y. Murakami, K. Uemura, Y. Hashimoto, N. Nakagawa, H. Sasaki and T. Sueda (2015). "An Increased Number of Perineural Invasions Is Independently Associated With Poor Survival of Patients With Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." Pancreas **44**(8): 1345-1351.

Kyriazanos, I. D., G. G. Tsoukalos, G. Papageorgiou, K. E. Verigos, L. Miliadis and C. N. Stoidis (2011). "Local recurrence of pancreatic cancer after primary surgical intervention: how to deal with this devastating scenario?" Surg Oncol **20**(4): e133-142.

Li, D., K. Xie, R. Wolff and J. L. Abbruzzese (2004). "Pancreatic cancer." Lancet **363**(9414): 1049-1057.

Liebl, F., I. E. Demir, K. Mayer, T. Schuster, J. G. D'Haese, K. Becker, R. Langer, F. Bergmann, K. Wang, R. Rosenberg, A. R. Novotny, M. Feith, D. Reim, H. Friess and G. O. Ceyhan (2014). "The impact of neural invasion severity in gastrointestinal malignancies: a clinicopathological study." Ann Surg **260**(5): 900-907; discussion 907-908.

Loos, M., H. Friess and J. Kleeff (2009). "[Surgery of malignant pancreatic tumors]." Radiologe **49**(2): 137-143.

Lüllmann-Rauch, R. (2009). Histologie.

Nakayama, Y., M. Sugimoto, N. Gotohda, M. Konishi and S. Takahashi (2018). "Efficacy of completion pancreatectomy for recurrence of adenocarcinoma in the remnant pancreas." J Surg Res **221**: 15-23.

Neoptolemos, J. P., D. H. Palmer, P. Ghaneh, E. E. Psarelli, J. W. Valle, C. M. Halloran, O. Faluyi, D. A. O'Reilly, D. Cunningham, J. Wadsley, S. Darby, T. Meyer, R. Gillmore, A. Anthoney, P. Lind, B. Glimelius, S. Falk, J. R. Izbicki, G. W. Middleton, S. Cummins, P. J. Ross, H. Wasan, A. McDonald, T. Crosby, Y. T. Ma, K. Patel, D. Sherriff, R. Soomal, D. Borg, S. Sothi, P. Hammel, T. Hackert, R. Jackson and M. W. Buchler (2017). "Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial." Lancet **389**(10073): 1011-1024.

Neoptolemos, J. P., D. D. Stocken, C. Bassi, P. Ghaneh, D. Cunningham, D. Goldstein, R. Padbury, M. J. Moore, S. Gallinger, C. Mariette, M. N. Wenthe, J. R. Izbicki, H. Friess, M. M. Lerch, C. Dervenis, A. Olah, G. Butturini, R. Doi, P. A. Lind, D. Smith, J. W. Valle, D. H. Palmer, J. A. Buckels, J. Thompson, C. J. McKay, C. L. Rawcliffe and M. W. Buchler (2010). "Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial." Jama **304**(10): 1073-1081.

Nitsche, U., B. Kong, A. Balmert, H. Friess and J. Kleeff (2016). "Should every patient with pancreatic cancer receive perioperative/neoadjuvant therapy?" Indian J Med Paediatr Oncol **37**(4): 211-213.

Okusaka, T., S. Okada, H. Ueno, M. Ikeda, K. Shimada, J. Yamamoto, T. Kosuge, S. Yamasaki, N. Fukushima and M. Sakamoto (2001). "Abdominal pain in patients with resectable pancreatic cancer with reference to clinicopathologic findings." Pancreas **22**(3): 279-284.

Ormanns, S., I. Esposito, J. T. Siveke, T. Kirchner and J. Neumann (2014). "Pathologie und Molekularpathologie des Pankreaskarzinoms."

Parikh, A. A., A. Maiga, D. Bentrem, M. H. Squires, 3rd, D. A. Kooby, S. K. Maithel, S. M. Weber, C. S. Cho, M. Katz, R. C. Martin, C. R. Scoggins, J. Sutton, S. A. Ahmad, D. E. Abbott, J. Carr, H. J. Kim, D. Yakoub, K. Idrees and N. Merchant (2016). "Adjuvant Therapy in Pancreas Cancer: Does It Influence Patterns of Recurrence?" J Am Coll Surg **222**(4): 448-456.

- Schorn, S., I. E. Demir, B. Haller, F. Scheufele, C. M. Reyes, E. Tieftrunk, M. Sargut, R. Goess, H. Friess and G. O. Ceyhan (2017). "The influence of neural invasion on survival and tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis." Surg Oncol **26**(1): 105-115.
- Schorn, S., I. E. Demir, C. M. Reyes, C. Saricaoglu, N. Sann, R. Schirren, E. Tieftrunk, D. Hartmann, H. Friess and G. O. Ceyhan (2017). "The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis." Cancer Treat Rev **55**: 96-106.
- Seufferlein, T., M. Porzner, T. Becker, V. Budach, G. Ceyhan, I. Esposito, R. Fietkau, M. Follmann, H. Friess, P. Galle, M. Geissler, M. Glanemann, T. Gress, V. Heinemann, W. Hohenberger, U. Hopt, J. Izbicki, E. Klar, J. Kleeff, I. Kopp, F. Kullmann, T. Langer, J. Langrehr, M. Lerch, M. Lohr, J. Luttges, M. Lutz, J. Mayerle, P. Michl, P. Moller, M. Molls, M. Munter, M. Nothacker, H. Oettle, S. Post, A. Reinacher-Schick, C. Rocken, E. Roeb, H. Saeger, R. Schmid, W. Schmiegel, M. Schoenberg, J. Siveke, M. Stuschke, A. Tannapfel, W. Uhl, S. Unverzagt, B. van Oorschot, Y. Vashist, J. Werner and E. Yekebas (2013). "[S3-guideline exocrine pancreatic cancer]." Z Gastroenterol **51**(12): 1395-1440.
- Siegel, R. L., K. D. Miller and A. Jemal (2018). "Cancer statistics, 2018." CA Cancer J Clin **68**(1): 7-30.
- Sobin, L. (2009). TNM Classification of Malignant Tumours 7th Edition, Wiley-Blackwell.
- Sohal, D. P. S., F. F. Willingham, M. Falconi, K. L. Raphael and S. Crippa (2017). "Pancreatic Adenocarcinoma: Improving Prevention and Survivorship." Am Soc Clin Oncol Educ Book **37**: 301-310.
- Takahashi, T., H. Ishikura, T. Motohara, S. Okushiba, M. Dohke and H. Katoh (1997). "Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas." J Surg Oncol **65**(3): 164-170.
- Wasif, N., C. Y. Ko, J. Farrell, Z. Wainberg, O. J. Hines, H. Reber and J. S. Tomlinson (2010). "Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: should we include grade in AJCC staging?" Ann Surg Oncol **17**(9): 2312-2320.
- Wittekind, C. (2016). TNM: Klassifikation maligner Tumoren, John Wiley & Sons.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Stadien, UICC-Klassifikation (8. Auflage, 2017) und Graduierung (WHO, 2010) (Ormanns, Esposito et al. 2014, Wittekind 2016).....	9
Tabelle 2: Patientenspezifische und klinische Merkmale.....	28
Tabelle 3: Tumorspezifische Merkmale (UICC 2010, 7. Ausgabe).....	29
Tabelle 4: Neurale Invasion:.....	30
Tabelle 5: Überlebensrate	31
Tabelle 6: Proportionales Cox Hazard Modell für das mediane Gesamtüberleben.....	33
Tabelle 7: Logistisches Regressionsmodell für die Lokalrezidivrate	34
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der Daten in Hinblick auf die Lokalisation des Tumors.....	36
Tabelle 9: Tabellarische Darstellung des Progresses der Tumorerkrankung in Hinblick auf den Median des NI-SScs.....	37

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schweregrade der neuralen Invasion (A= epineurale Invasion, B= perineurale Invasion, C= endoneurale Invasion).....	25
Abbildung 2: Graphische Darstellung des Patientenkollektivs mit den aufgelisteten Ausschlusskriterien	27
Abbildung 3: Ein hoher NI-SSc verringerte das mediane Gesamtüberleben.	32
Abbildung 4: Ein hoher NI-SSc verkürzt die „krankheitsfreie“ Zeit.....	34
Abbildung 5: Bei einer starken neuralen Invasion tritt ein Lokalrezidiv früher auf.....	35
Abbildung 6: Bei starker neuraler Invasion tritt eine Fernmetastasierung früher auf.	36

10 Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Güralp O. Ceyhan bedanken. Vielen Dank für die große Unterstützung während meiner Zeit in eurer Arbeitsgruppe und auch noch darüber hinaus nach deinem Wechsel nach Istanbul.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer Dr. med. Stephan Schorn. Deine gute Betreuung während meiner Zeit im Rechts der Isar und darüber hinaus waren für mich sehr wichtig und wertvoll. Du hast mir da geholfen, wo ich nicht weiterwusste.

Auch allen Mitgliedern der AG Ceyhan möchte ich Danke sagen. Vielen Dank, dass ich ein Teil der Gruppe sein durfte.

Ein Großteil meines Dankes geht an meine Eltern, die es mir überhaupt ermöglicht haben, Medizin zu studieren. Danke für eure liebevolle Unterstützung in jeglicher Hinsicht und Lebenssituation. Danke, dass ihr immer für mich da wart und seid.