



**Technische Universität München**  
Fakultät für Medizin

---

**Retrospektive Analyse zur Evaluation des Einflusses klinischer Faktoren auf das Auftreten eines Lokalrezidivs und/oder einer distalen Metastase bei einer behandelten Patientengruppe nach Resektion eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas, sowie der Vergleich adjuvanter Therapiestrategien**

**Maximilian Preuhs**

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

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende/-r der Dissertation:

1: Prof. Dr. Dr. Ihsan Ekin Demir

2: Prof. Dr. Dieter Saur

Die Dissertation wurde am 08.12.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.08.2021 angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>I</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>II</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>III</b>	<b>Diagrammverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>IV</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>1.1</b>	<b>Das Pankreaskarzinom</b>	<b>9</b>
1.1.1	Epidemiologie	9
1.1.2	Pathophysiologie und Tumorgenese	12
1.1.3	Symptomatik, Diagnose	14
1.1.4	Staging	15
1.1.5	Therapie	17
1.1.6	Prognose/Verlauf	19
<b>1.2</b>	<b>Tumorbiologie</b>	<b>21</b>
1.2.1	Lokalrezidiv	21
1.2.2	Metastasierung	22
<b>1.3</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>23</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>24</b>
<b>2.1</b>	<b>Studienaufbau, Patientenkollektiv</b>	<b>24</b>
<b>2.2</b>	<b>Leitfaden zur Datenerhebung</b>	<b>25</b>
<b>2.3</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
<b>3.1</b>	<b>Deskriptive Analyse</b>	<b>28</b>
3.1.1	Patientenbezogene Daten	28
3.1.2	Tumoreigenschaften	31
3.1.3	Therapiebezogene Merkmale	34
3.1.4	Follow-up Ergebnisse	36
3.1.5	Tumorlokalisationsbezogene Verteilung	41
<b>3.2</b>	<b>Statistische Analyse LR und Met Auftreten</b>	<b>44</b>
3.2.1	Einflussfaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs	44
3.2.1.1	Univariate Faktorenanalyse	44
3.2.1.2	Multifaktorielles Regressionsmodell	47
3.2.2	Einflussfaktoren für das Auftreten einer Metastase	48
3.2.2.1	Univariate Faktorenanalyse	48
3.2.2.2	Multifaktorielles Regressionsmodell	50
3.2.3	Einflussfaktoren für das Auftreten von Metastasen und eines Lokalrezidivs	51
<b>3.3</b>	<b>Überlebensanalyse</b>	<b>55</b>

3.3.1	Univariate Analyse	55
3.3.2	Cox Regression	63
<b>3.4</b>	<b>Zeitpunkt des Progresses</b>	<b>65</b>
3.4.1	Univariate Analyse des Lokalrezidivzeitpunkts	66
3.4.2	Univariate Analyse des Metastasierungszeitpunkts	67
3.4.3	Vergleich Zeitpunkt LR und Met	68
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>71</b>
4.1	Patientenbezogene Daten	71
4.2	Tumorbezogene Daten	72
4.3	Therapiebezogene Merkmale	74
4.4	Follow-up Ergebnisse	75
4.5	Verteilung nach Tumorlokalisation	78
4.6	Einflussfaktoren auf das Auftreten eines Lokalrezidivs	79
4.7	Einfluss auf Met	81
4.8	Vergleich LR Met Einfluss	83
4.9	Einfluss auf den Progress	83
4.10	Gesamtüberleben	84
4.11	Krankheitsfreies Überleben (DFS)	88
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>90</b>
<b>6</b>	<b>Limitationen der Arbeit</b>	<b>94</b>
<b>V</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>95</b>
<b>VI</b>	<b>Danksagung</b>	<b>110</b>

# I Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
A. hep. com.	Arteria hepatica communis
A. mes. sup.	Arteria mesenterica superior
AJCC	American joint committee on cancer
BMI	Body-Mass-Index
BRCA 2	Breast Cancer 2 Gen
CA 19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
CDKN2A	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CTx	Chemotherapie
DFS	Disease free survival
DPC4	Deleted in Pancreatic Carcinoma Locus 4 Tumorsuppressorgen
FDG-PET	Flour-Desoxyglucose-Positronenemissionstopographie
Hep	Hepatisch
her2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
ICD-10	International statistical classification of diseases and related health problems 10 <sup>th</sup> version
Klass Whipple	Whipple-Operation
Kras	KRAS-Gen - Kirsten rat sarcoma Onkogen
LNR	Lymphnode-Ratio
LR	Lokalrezidiv
Met	Metastase
Mo	Monat
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall survival
Pat.	Patient
PALB 2	Partner and localizer of BRCA 2 Gen
PDAC	Duktales Adenokarzinom des Pankreas
per	Peritoneal
Pn	Perineuralinvasion
ppWhipple	Pyloruserhaltende Whipple-Operation
pul	Pulmonal
p16	Protein 16
p53	p53-Protein
Radio	Radiotherapie
Tr.	Truncus
UICC	Union for International Cancer Control
5-FU	5-Flourouracil

## II Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2016 mit Vergleich zwischen Frauen und Männern</i>	10
<i>Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland im Jahr 2016 mit Vergleich zwischen Frauen und Männern</i>	11
<i>Abbildung 3: Kennzeichen der Transformation einer Zelle zu einer Neoplasie nach Hanahan und Weinberg</i>	12
<i>Abbildung 4: Hallmarks of Cancer nach Hanahan und Weinberg (Hanahan &amp; Weinberg, 2011)</i>	13
<i>Abbildung 5: Modell der Tumorgenese aus Hruban et al. (Hruban et al., 2000)</i>	14
<i>Abbildung 6: Studiendesign</i>	24
<i>Abbildung 7: Altersverteilung zum Operationszeitpunkt</i>	29
<i>Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: Einfluss des Progress auf das Gesamtüberleben</i>	57
<i>Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Einfluss der TumorgroÙe auf das Gesamtüberleben</i>	57
<i>Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: Einfluss des Lymphknotenbefalls auf das Gesamtüberleben</i>	58
<i>Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: Einfluss des Gradings auf das Gesamtüberleben</i>	58
<i>Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve: Einfluss einer Chemotherapie auf das Gesamtüberleben</i>	60

### III Diagrammverzeichnis

<i>Diagramm 1: Progress des PDAC's</i>	37
<i>Diagramm 2: Rezidivaufteilung in Lokalrezidive und Metastasen</i>	37
<i>Diagramm 3: Streuverhalten</i>	38
<i>Diagramm 4 : Zeitpunkt des Lokalrezidivaufretens nach der Operation in Monaten</i>	39
<i>Diagramm 5: Therapie des Lokalrezidivs</i>	39
<i>Diagramm 6: Metastasenlokalisierung</i>	40
<i>Diagramm 7: Lokalisation der ersten Metastase</i>	41
<i>Diagramm 8: Tumorlokalisierung anhand ICD 10 Kodierung</i>	41
<i>Diagramm 9: Progress im Vergleich der verschiedenen Tumorlokalisationen</i>	43
<i>Diagramm 10: Metastasenlokalisierung im Vergleich der verschiedenen Tumorlokalisationen</i>	44
<i>Diagramm 11: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben</i>	56
<i>Diagramm 12: Zeit bis zum Auftreten einer Metastase oder eines Lokalrezidivs</i>	66
<i>Diagramm 13: Zeit bis zum Auftreten einer Metastase verschiedener Lokalisationen</i>	66

## IV Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: TNM Klassifikation des duktales Pankreaskarzinoms</i>	16
<i>Tabelle 2: UICC Staging Modell des duktales Pankreaskarzinoms</i>	17
<i>Tabelle 3: Leitfaden und Fragebogen zur Datenerhebung</i>	26
<i>Tabelle 4: Patientenbezogene Daten I: Geschlecht, Status, ASA-Klassifikation, Patientenalter</i>	29
<i>Tabelle 5: Patientenbezogene Daten II: Survival, Beobachtungszeitraum, DFS 1, DFS 2</i>	31
<i>Tabelle 6: Tumoreigenschaften I: Tumorlokalisierung, T-Klassifikation, Tumorgröße, N-Klassifikation, Grading, Perineuralinvasion, Perineuralinvasionsindex, tumorfreier Resektionsrand &lt;/&gt; Imm</i>	33
<i>Tabelle 7: Tumoreigenschaften II: p16 und Kras Mutation, Tumormorphologie, Lymphknotenbruch, venöser Tumoreinbruch</i>	34
<i>Tabelle 8: Therapiemerkmale und Tumormarker: Operationsmethode, Gefäßresektion, Chemotherapie und Tumormarker CA 19-9</i>	36
<i>Tabelle 9: Lokalisation der Lokalrezidive</i>	38
<i>Tabelle 10: Rezidivverteilung anhand der Tumorlokalisierung</i>	42
<i>Tabelle 11: Progress im Vergleich der verschiedenen Tumorlokalisationen</i>	42
<i>Tabelle 12: Metastasenlokalisierung im Vergleich der verschiedenen Tumorlokalisationen</i>	43
<i>Tabelle 13: Einfluss der tumorbezogenen Variablen auf das Auftreten eines Lokalrezidivs</i>	46
<i>Tabelle 14: Einfluss der Tumormarker und histologischen Merkmale auf das Auftreten eines Lokalrezidivs</i>	47
<i>Tabelle 15: Logistische Regressionsanalyse des Lokalrezidivauftritts</i>	47
<i>Tabelle 16: Kategoriale logistische Regressionsanalyse des Lokalrezidivauftritts</i>	48
<i>Tabelle 17: Einfluss der Tumoreigenschaften auf die Metastasierung</i>	49
<i>Tabelle 18: Einfluss der Tumormarker und histologischen Merkmale auf die Metastasierung</i>	50
<i>Tabelle 19: Multifaktorielles Regressionsmodell der Metastasierung</i>	50
<i>Tabelle 20: Kategoriale logistische Regression der Metastasierung</i>	51
<i>Tabelle 21: Einfluss der Tumormerkmale auf die Rezidivlokalisierung</i>	53
<i>Tabelle 22: Einfluss des Tumormarkers CA 19-9 auf die Metastasierung und das Auftreten eines Lokalrezidivs</i>	54
<i>Tabelle 23: Einfluss der Operationsmethode und Tumorausdehnung auf die Metastasierung</i>	54
<i>Tabelle 24: Einfluss der Tumorhistologie auf die Metastasierung und das Auftreten eines Lokalrezidivs</i>	55
<i>Tabelle 25: Einfluss der Perineuralinvasion, des Resektionsrands und p16 und Kras Mutation auf das Gesamtüberleben</i>	59
<i>Tabelle 26: Einfluss einer Metastasierung, eines Lokalrezidivs und der Therapie eines Lokalrezidivs auf das Gesamtüberleben</i>	61
<i>Tabelle 27: Gesamtüberleben anhand der Lokalisation des Tumorrezidivs</i>	62
<i>Tabelle 28: Einfluss des Tumormarkers CA 19-9, der Operationsmethode, des Patientenstatus und Rezidivierungszeitpunkts auf das Gesamtüberleben</i>	63
<i>Tabelle 29: Cox Regressionsmodell: Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben von Tumorgröße in mm, N Klassifikation, Grading, Perineuralinvasion, Resektionsrand, adjuvanter Chemotherapie und ASA Klassifikation</i>	64
<i>Tabelle 30: Kategoriale sortierte Cox Regression zum Einfluss von tumorbedingten Faktoren auf das mediane Gesamtüberleben</i>	65
<i>Tabelle 31: Einfluss der Perineuralinvasion und des Gradings auf den Zeitpunkt des Lokalrezidivauftritts</i>	67
<i>Tabelle 32: Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie, Lokalisation der ersten Metastase, Perineuralinvasion, Tumorgröße, Grading und genetischer Mutation auf den Metastasierungszeitpunkt</i>	68

<i>Tabelle 33: Vergleich Zeitpunkt Lokalrezidiv und Metastase; 1.LR 2. Met entspricht einem LR Auftreten vor einer Metastase, 1. Met 2. LR umgekehrt, gleichzeitig entspricht einer Detektion des LR und Met zum selben Zeitpunkt</i>	69
<i>Tabelle 34: Vergleich einer stattgefundenen Chemotherapie bei zeitlich verschiedenem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer Metastase</i>	69
<i>Tabelle 35: Therapie des Lokalrezidivs in Abhängigkeit zum zeitlichen Auftreten einer Metastase gegenüber eines Lokalrezidivs</i>	70
<i>Tabelle 36: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Patientengruppe mit primärem Lokalrezidiv und primärer Metastase in Monaten</i>	70



# 1 Einleitung

## 1.1 Das Pankreaskarzinom

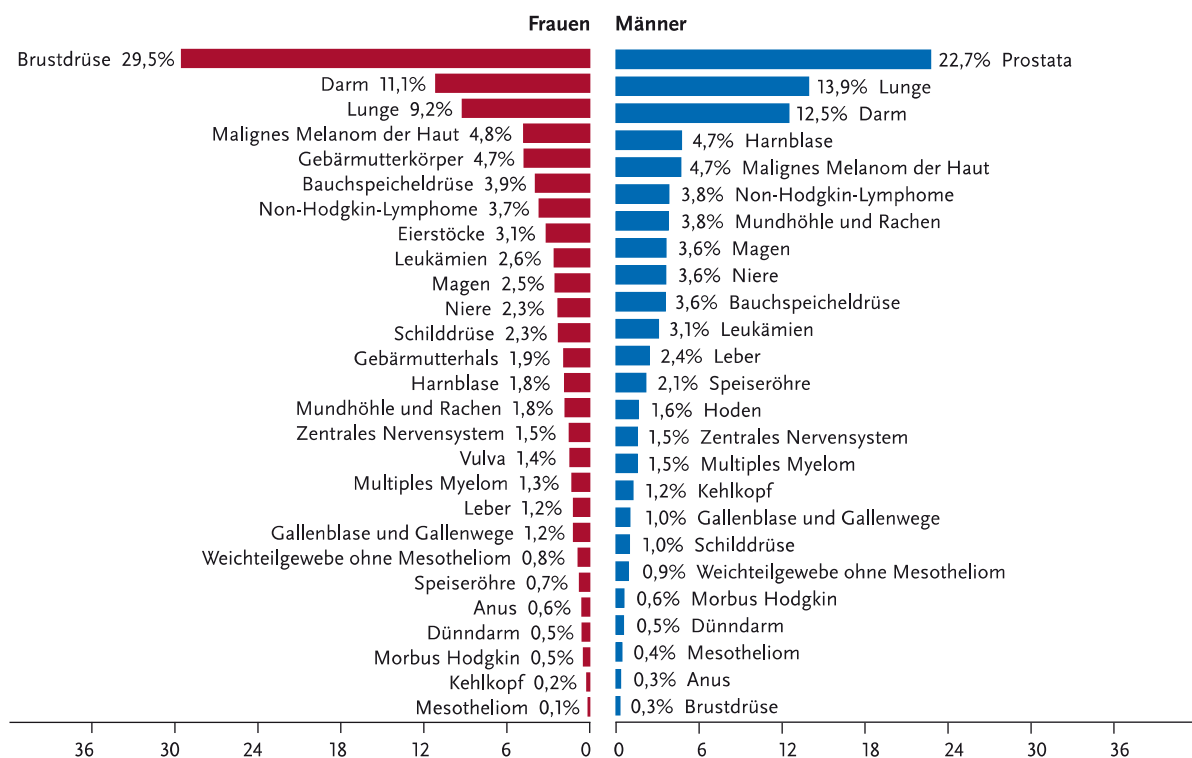
Bösartige Neubildungen der Bauchspeicheldrüse wurden in Deutschland im Jahr 2014 17.100 mal diagnostiziert. Die Sterberate von 20,7% bei Männern und 20,3% bei Frauen ist nahezu identisch mit der Neuerkrankungsrate, was eine sehr schlechte Prognose impliziert (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2017; Robert Koch-Institut 2016). Die 5-Jahresüberlebensrate des duktales Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC) liegt bei unter 5% (Ansari, Gustafsson, and Andersson 2015). Diese hohe Letalität ist auf den Mangel an spezifischen Symptomen (Oberbauchschmerzen, Ikterus), eine damit verbundene sehr späte Diagnosestellung sowie einen lokal aggressiven und schnell metastasierenden Tumor zurückzuführen (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.) 2016; Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2015). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben nur 10-15% der Patienten eine auf das Pankreas begrenzte Erkrankung vorliegen, was dazu führt, dass nur bei 15-20% der Patienten eine Resektion, die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung, durchgeführt werden kann (Ansari et al. 2015). Zusätzlich zur Chirurgie wird versucht mit einem multimodalen Therapieansatz bestehend aus Chemotherapien, hauptsächlich Gemcitabin und/oder Radiotherapien das Überleben zu verlängern.

Ungefähr 90% der Pankreastumore sind duktales Adenokarzinome (Ansari et al. 2015). Als Risikofaktoren gelten unter anderem Tabakrauchen, Alkohol, Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht (Seufferlein et al. 2013).

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 9 Prozent in Deutschland die bösartige Neubildung mit der schlechtesten Prognose aller Krebserkrankungen. Im Jahr 2016 erkrankten deutschlandweit etwa 18.400 Personen an einem Bauchspeicheldrüsenkrebs, dies entspricht bei der weiblichen Bevölkerung einer Inzidenz von 22 und bei den Männern von 22,6 pro 100.000 Einwohnern. Wie in Abbildung 1 zu erkennen, steht das Pankreaskarzinom bei der Häufigkeit nach der Tumorlokalisation in Deutschland bei den Frauen mit 3,9% an 6. und bei den Männern mit 3,6% an 10. Stelle. Abbildung 2 zeigt jedoch, dass es beim prozentualen Anteil an allen Krebstodesfällen sowohl bei den Frauen (8,6%) als auch bei den Männern (7,2%) hinter Krebserkrankungen des Darms, der Lunge und der Prostata beziehungsweise der Brustdrüse den 4. Platz einnimmt. Innerhalb der letzten Jahre ist die altersstandardisierte

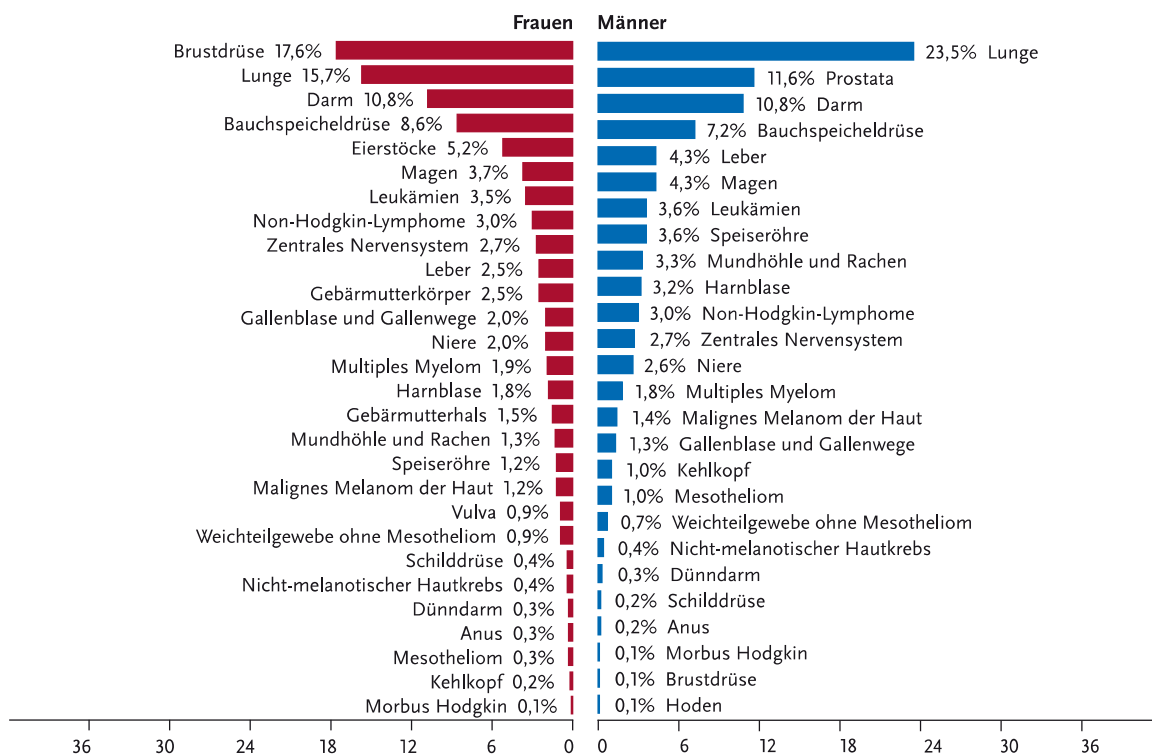
Neuerkrankungsrate bei Männern von 12,6 pro 100000 im Jahr 2004 auf 14,4 pro 100000 im Jahr 2016 angestiegen. Ebenso ist bei der Neuerkrankungsrate der Frauen ein leichter Anstieg von 8,7 pro 100000 im Jahr 2004 auf über 10,9 im Jahr 2016 zu erkennen. Die Inzidenz ist stark altersabhängig und nimmt mit dem Alter deutlich zu. Im Jahr 2016 lag das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen und Männern bei 76 bzw. 72 Jahren (Robert Koch-Institut (Hrsg.) and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.) 2019; Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2008; Robert Koch-Institut 2016).



**Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2016 mit Vergleich zwischen Frauen und Männern** (Robert Koch-Institut (Hrsg.) and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2019)

90% der Fälle treten bei über 55-jährigen Patienten auf und 80% der Pankreaskarzinome werden zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr diagnostiziert (Ilic and Ilic 2016). Neben einem erhöhten Lebensalter und einem männlichen Geschlecht gibt es eine Reihe weiterer Risikofaktoren. Rauchen stellt mit einem 2,2-fach erhöhten relativen Risiko den einflussreichsten Risikofaktor dar (Wolfgang et al. 2013). Weitere lebensstilbedingte Faktoren sind Übergewicht, hoher Alkoholkonsum, Pestizide und Herbizide sowie der Genuss von geräuchertem und gegrilltem Fleisch (Adler et al. 2007; Anderson 2005; Anderson et al. 2012; Barone et al. 2016; Ghadirian et al. 1995; Seufferlein et al. 2013). Der einzige, belegte, protektive Faktor unter den externen Einflüssen ist Bewegung (Adler et al. 2007). Bei einem langjährigen Diabetes mellitus Typ 2 ist das Risiko um das 1,5-fache erhöht. Darüber hinaus

ist die Wahrscheinlichkeit an einem Pankreaskarzinom zu erkranken bei chronischen Pankreatitiden erhöht (Wolfgang et al. 2013).



**Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland im Jahr 2016 mit Vergleich zwischen Frauen und Männern** (Robert Koch-Institut (Hrsg.) and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.) 2019)

Auch bestimmte Keimbahnmutationen gehen mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom einher, dies erklärt das 2-fach erhöhte Risiko für Verwandte 1. Grades. Dazu zählen Mutationen im BRCA 2 Gen, im PALB 2 Gen sowie Mutationen im p16/CDKN 2A Gen. Zusätzlich wird bei einigen Syndromen wie zum Beispiel dem Peutz-Jeghers-Syndrom oder dem Lynch-Syndrom eine erhöhte Rate an Pankreaskarzinomen beobachtet (Adler et al. 2007; Wolfgang et al. 2013).

Durch diese Vielzahl verschiedener Risikofaktoren scheint es plausibel, dass regionale Unterschiede in der Inzidenz der Erkrankung entstehen. Die höchste Rate an Neuerkrankungen wurde für Westeuropa und Nordamerika mit 7,3 bzw. 7,4 pro 100.000 Einwohnern verzeichnet, wohingegen in Süd-Zentral-Asien und Zentralafrika die geringsten Inzidenzen vorzufinden sind. Diese Differenzen könnten allerdings durch Unterschiede in der Diagnostik beeinflusst sein. Auch innerhalb der Industrieländer gibt es regionale Unterschiede in der Inzidenz und bei der Überlebensrate. Deutschland hat beispielsweise eine signifikant höhere 5 Jahres-Überlebensrate als die USA und Dänemark (Hiripi et al. 2012; Ilic and Ilic 2016).

### 1.1.2 Pathophysiologie und Tumorgene

Das Pankreas liegt retroperitoneal im linken Oberbauch und hat sowohl eine endokrine als auch eine exokrine Funktion. Im endokrinen Teil der Bauchspeicheldrüse produzieren die exokrinen Langerhans-Inseln Insulin, Glukagon und Somatostatin. Die Aufgabe des exokrinen Teils besteht in der Sezernierung des Pankreassekrets durch azinäre Drüsen. In diesem befinden sich neben Wasser, Bicarbonat und Chlorid die Pankreasenzyme zur Aufspaltung der Nahrungsbestandteile. Dazu gehören unter anderem Proteasen, Lipasen, Amylasen, Phospholipasen und Ribonukleasen (Morisset 2014).

Für eine Transformation von einer normalen Pankreazelle hin zu einer Tumorzelle muss die Zelle im Laufe dieser Tumorgene Eigenschaften erlangen, um in eine Neoplasie überzugehen. Laut Hanahan und Weinberg sind dafür sechs Eigenschaften von essentieller Bedeutung. Diese Kennzeichen sind eine Wachstumssignal unabhängige Proliferation, Immunität gegenüber wachstumsinibitorischer Signale, Resistenz gegenüber Apoptose, die Fähigkeit zur unabhängigen Angiogenese, unbegrenztes replikatives Potenzial sowie die Fähigkeit zur Gewebsinvasion und Metastasierung. Hinzukommen zwei als ebenso wichtig verstandene Mechanismen, zum einen ein Schutz vor der Zerstörung durch körpereigene Immunzellen und zum anderen die Fähigkeit der Bildung eines für den Tumor perfekten Mikromilieus durch Manipulation und Stimulation der benachbarten Zellen (Hanahan and Weinberg 2000, 2011).

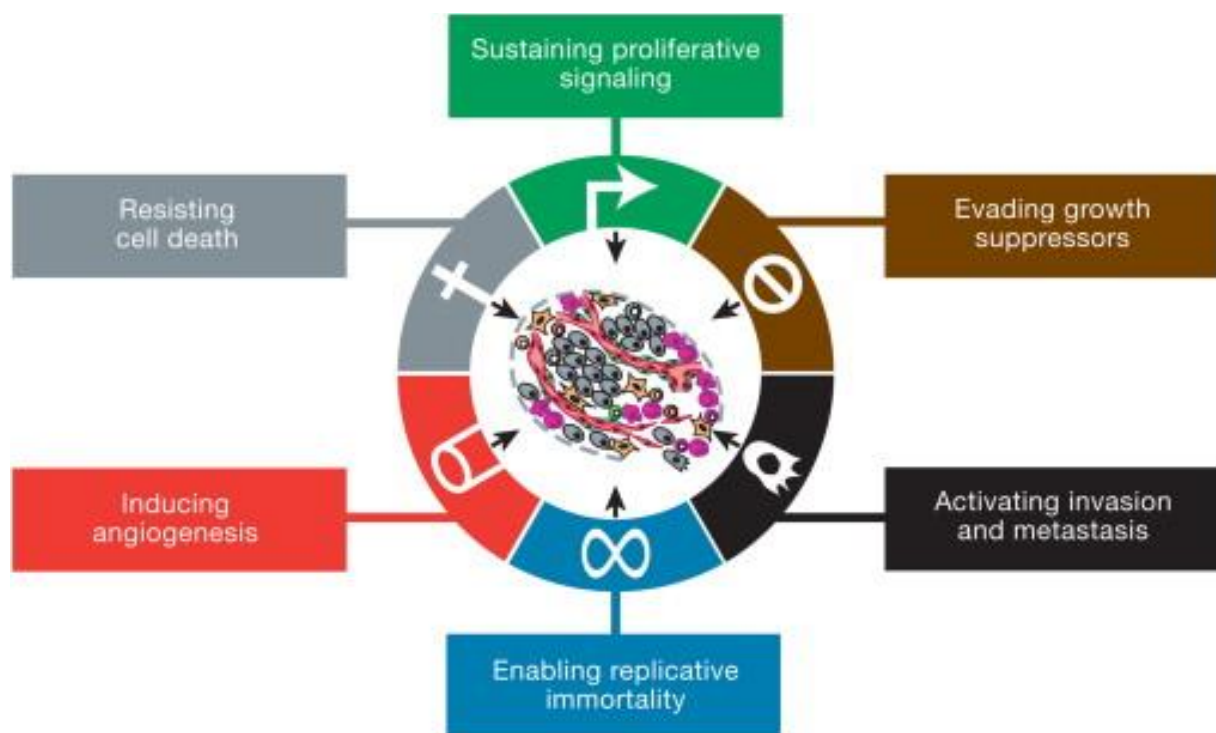


Abbildung 3: Kennzeichen der Transformation einer Zelle zu einer Neoplasie nach Hanahan und Weinberg (Hanahan and Weinberg 2011)

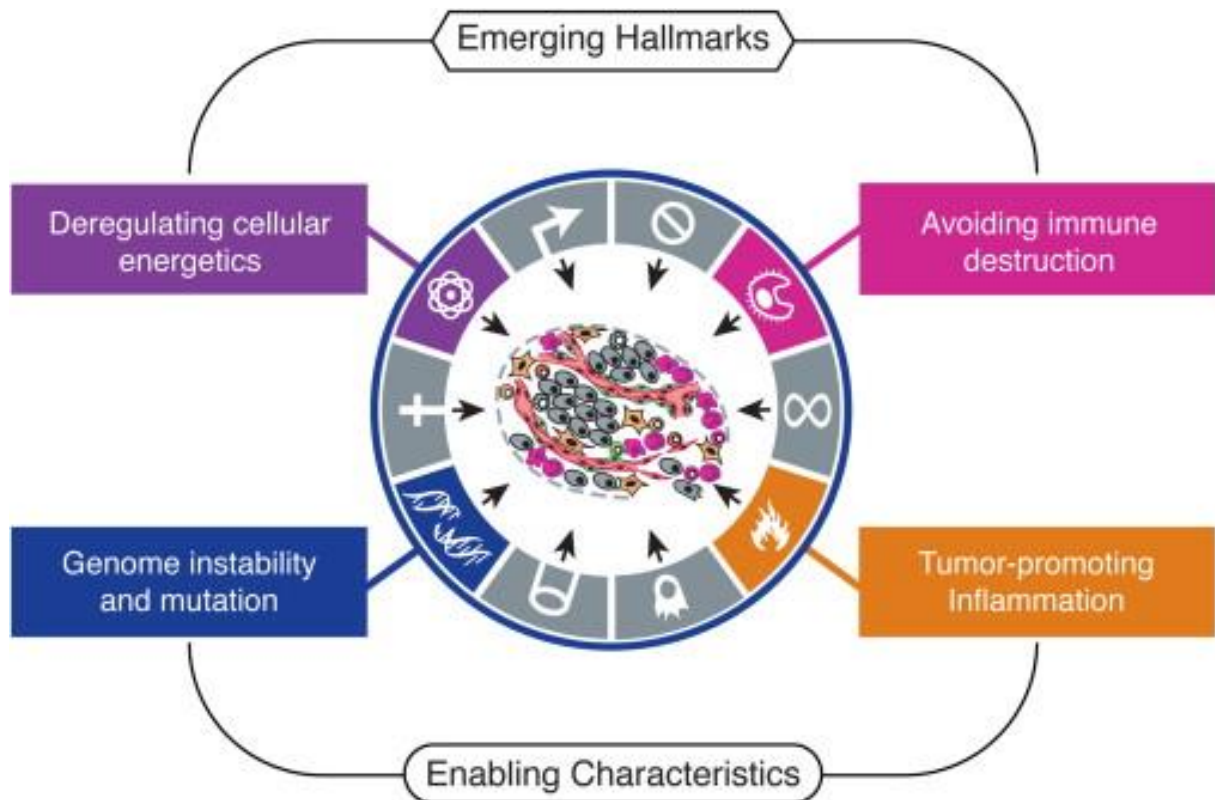


Abbildung 4: Hallmarks of Cancer nach Hanahan und Weinberg (Hanahan and Weinberg 2011)

Für das Pankreaskarzinom wird eine stufenweise, multimodale Genese über verschiedene Vorläuferläsionen angenommen. Es sind drei verschiedene Typen an Vorläuferläsionen für das duktales Adenokarzinom des Pankreas bekannt: die muzinösen zystischen Neoplasien (MCNs), die intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) und die pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIN), welche die häufigste Form der Vorläuferläsionen der kleinen Gänge ist (Distler et al. 2014; Singh and Maitra 2007).

Die PanIN Klassifikation umfasst die Stadien PanIN1a bis PanIN3. In Stadium PanIN1a sind lediglich flache Läsionen der duktaalen Zellen zu erkennen. In Stadium PanIN1b sind diese Läsionen bereits papillär ausgeprägt. Im Stadium PanIN2 sind erste Zellatypien und Veränderungen der Zellkernmorphologie zu erkennen. Weitreichende zytologische und strukturelle Atypien sind im letzten Stadium wiederzufinden. Die Klassifikation umfasst somit low-grade Dysplasien in PanIN1 bis high-grade Dysplasien in PanIN3, welche mit einem ansteigenden Entartungsrisiko einhergehen. Die PanIN3 Läsionen sind mit einem Carcinoma in situ gleichzustellen, nach der T Klassifikation also einem Tis Stadium (Cooper, O’Toole, and Kench 2013).

Hruban et al. etablierten dazu passend das in Abbildung 5 dargestellte Progressionsmodell, welches die schrittweise Genese der Tumorzellen aus einer normalen Zelle mit den einhergehenden genetischen Veränderungen in eine zeitliche Abfolge bringt (Hruban et al.

2000). Zu Beginn der Kaskade kommt es zu einer Aktivierung des Kras Onkogens, welches in 85% der PDAC zu finden ist und zu einer Mutation im her-2/neu Gen (Almoguera et al. 1988; Li et al. 2004). Zeitlich etwas später kommt es zu einer Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p16. Spät auftretende Mutationen in der Entwicklung zu einer Pankreastumorzelle sind Inaktivierungen in den Genen p53, DPC4 und BRCA2. Histologisch präsentiert sich das PDAC als festes Stroma mit Fibroblasten und inflammatorischen Zellen, welche sich in glandulären, gangartigen Strukturen anordnen (Löhr et al. 2005; Talar-Wojnarowska and Malecka-Panas 2006; Ying et al. 2016). Diese Tumorgenese findet zu 67,5% bis 71% im Pankreaskopf statt und hat in der Regel Adenokarzinome zur Folge (van Erning et al. 2018; Suzuki et al. 2018; Winer et al. 2019).

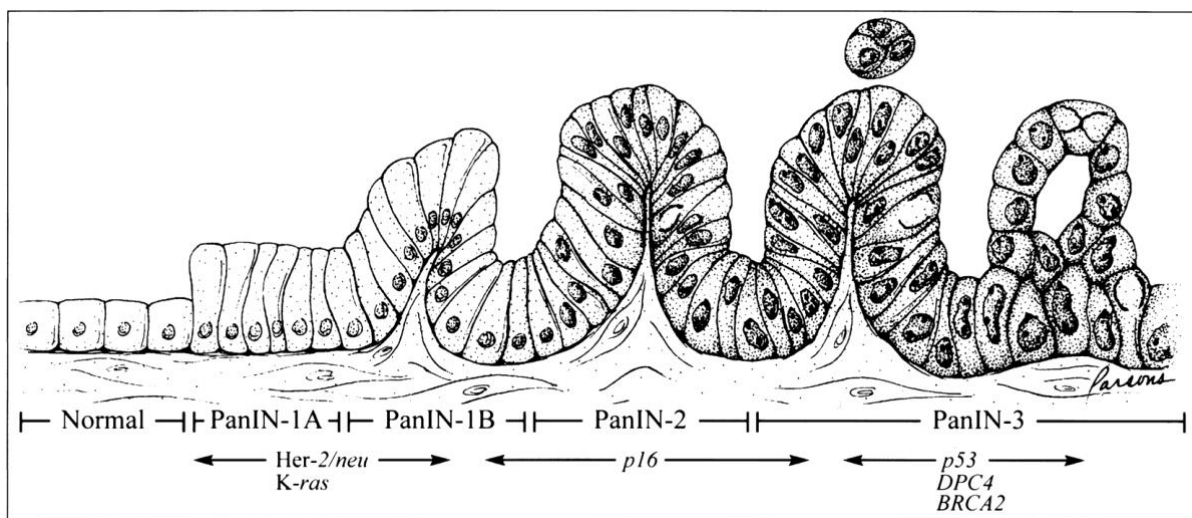


Abbildung 5: Modell der Tumorgenese aus Hruban et al. (Hruban et al. 2000)

### 1.1.3 Symptomatik, Diagnose

Häufig treten erste Symptome des Pankreaskarzinoms erst bei einer weit fortgeschrittenen Erkrankung und als unspezifische Symptome auf. Abdominelle Schmerzen mit einem gürtelförmigen Verlauf bis hin zu Rückenschmerzen sind sehr häufig der erste Hinweis auf eine maligne Erkrankung des Pankreas. Pankreasschwanzkarzinome führen typischerweise zu linksseitigen Oberbauchschmerzen, wohingegen bei Pankreaskopftumoren besonders häufig ein Cholestase bedingter, schmerzloser Ikterus beobachtet wird (Li et al. 2004; Verslype et al. 2007). In einer Vielzahl der Fälle kommt es zu Übelkeit, abdominellem Unwohlsein und Verdauungsstörungen mit Malabsorption. Ein neu auftretender Diabetes mellitus kann ebenfalls ein erstes Anzeichen eines Pankreaskarzinoms sein (He and Yuan 2014). Außerdem sollte bei einer chronischen Pankreatitis ein Pankreaskarzinom als Ursache in Betracht gezogen werden (Wolfgang et al. 2013). Zusätzlich zu diesen lokal bedingten Symptomen kommt es zu

systemischen Auswirkungen der Tumorerkrankung in Form einer B-Symptomatik (Hidalgo 2010; De La Cruz, Young, and Ruffin 2014; Wolfgang et al. 2013).

Der Verdacht eines Pankreaskarzinoms sollte zur Diagnosesicherung mittels geeigneter Bildgebung verifiziert werden. Dazu zählt eine Ultraschalluntersuchung, eine Endosonographie, eine Magnetresonanztomographie, eine Computertomographie, eine endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie sowie das FDG-PET. Das CT, MRT und die Endosonographie haben bei Tumoren über 15 Millimeter eine ähnliche und die höchste Diagnoserate der hier aufgelisteten Verfahren (Verslype et al. 2007). Aufgrund der guten Verfügbarkeit, der Möglichkeit eines ersten Stagings und der 80-90%igen Genauigkeit bezüglich einer Resezierbarkeit des Tumors sollte eine CT-Bildgebung durchgeführt werden (Hidalgo 2010). Histologisch kann die Diagnose über eine Gewebeprobe gesichert werden. Dabei sollte auf eine perkutane Biopsie verzichtet werden und eine Gewebeprobe über eine CT- oder endosonographisch gesteuerte Biopsie gewonnen werden (Verslype et al. 2007).

Der einzige klinisch relevante Biomarker ist das Carbohydrate-Antigen 19-9, welches aus dem Serum gemessen wird. Die Spezifität und Sensitivität für die Erkennung eines Pankreaskarzinoms liegen bei ungefähr 80%, weil auch Pankreatitiden und Cholestasen mit einem erhöhten CA 19-9 Wert einhergehen. Daher ist das Carbohydrate-Antigen 19-9 zur Diagnosestellung als Tumormarker zu unspezifisch und wird vorwiegend zum Monitoring als Verlaufsparemeter und zur Messung des Therapieerfolges verwendet. Es eignet sich nicht zur Früherkennung einer Neoplasie, da circa 10% der Bevölkerung keine Lewis-Antigene exprimieren, wozu auch das CA 19-9 Antigen gehört (Ansari et al. 2015).

Ein Schwerpunkt der Forschung im Bereich der Früherkennung eines Pankreastumors ist es, über DNA-Sequenzen aus dem Serum durch verschiedene Tools Kras und p53 Mutationen zu detektieren, da diese gehäuft bei Pankreastumoren auftreten (Ansari et al. 2015).

Eine Screeninguntersuchung, ausgerichtet auf die Gesamtbevölkerung, ist aufgrund der fehlenden Früherkennungsmöglichkeiten sowie der geringen Inzidenz nicht angebracht. Es wird allerdings diskutiert, ob ein Screening bei Patienten mit erhöhtem Risiko sinnvoll ist, zum Beispiel bei hereditär vorbelasteten Patienten, Patienten mit chronischer Pankreatitis oder Diabetes mellitus Typ 2 Patienten (He and Yuan 2014).

#### **1.1.4 Staging**

Nach der Diagnose durch eines der oben genannten Verfahren ist ein Staging des Karzinoms durchzuführen. Anhand dessen wird über ein multimodales Tumorboard die Therapieplanung vorgenommen. Hierfür wird eine Einteilung in die TNM Klassifikation und eine Unterscheidung zwischen resezierbaren, borderline, lokal fortgeschrittenen und metastasierten

Karzinomen vorgenommen (Ansari et al. 2015). Mithilfe einer CT-Bildgebung kann mit einer Genauigkeit von bis zu 80% eine korrekte Einteilung in diese vier Stadien erfolgen (Ansari et al. 2015). Die Größe und Ausdehnung von Lymphknotenbefall kann über eine endoskopische Ultraschalluntersuchung evaluiert werden (De La Cruz et al. 2014; Seufferlein et al. 2013).

Die TNM Klassifikation des PDAC in der 8. Auflage der Union for International Cancer Control (UICC) ist in Tabelle 1 dargestellt. Der T Status richtet sich nach der Größe des Primärtumors. Es wird zwischen einem T1 Stadium mit einer Größe von <2cm, einem T2 zwischen 2cm und 4cm, einem T3 mit >4cm und einem infiltrativen Stadium, dem T4 unterschieden. Der N-Status bezieht sich auf die lymphogene Streuung des Tumors. Im Stadium N0 besteht kein Anzeichen für einen Lymphknotenbefall, im N1 Stadium sind 1-3 regionäre Lymphknoten befallen und im N2 Stadium befällt der Tumor mindestens 4 regionäre Lymphknoten (Chun, Pawlik, and Vauthey 2018; Schlitter et al. 2017).

Ein Pankreaskarzinom mit distalen Metastasen zum Beispiel in der Leber, der Lunge oder dem Peritoneum entspräche einem M1 Stadium.

Unter Berücksichtigung der TNM Klassifikation teilt das UICC das Pankreaskarzinom in Stadien I bis IV ein (siehe Tabelle 2). In Stadium I liegen bei T1-T2 keine Metastasen vor. In Stadium II sind bei einem T1-T3 Stadium bereits regionäre Lymphknoten vom Tumor befallen. In Stadium IV liegt ein T3 Tumor ohne Fernmetastasen vor und Stadium IV wird durch Fernmetastasen definiert. Anhand dieser Einteilung können Entscheidungen bezüglich der Behandlung und Prognosevorhersagen getroffen werden (Allen et al. 2017; Zhang et al. 2016).

<b>T Status</b>	<b>Primärtumor</b>
<b>Tx</b>	Primärtumor nicht beurteilbar
<b>T0</b>	kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	Primärtumor <2cm
<b>T2</b>	Primärtumor >2cm <4cm
<b>T3</b>	Primärtumor >4cm
<b>T4</b>	Primärtumor infiltriert A. mes. Sup. , Tr. Coeliacus, A. hep. Com.
<b>N Status</b>	regionäre Lymphknoten
<b>Nx</b>	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
<b>N0</b>	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N2</b>	mehr als vier regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M Status</b>	Fernmetastasen
<b>Mx</b>	Fernmetastasen nicht beurteilbar
<b>M0</b>	kein Anhalt für Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 1: TNM Klassifikation des duktaalen Pankreaskarzinoms



<b>UICC Stadium</b>	<b>T Stadium</b>	<b>N Stadium</b>	<b>M Stadium</b>
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1-T3	N1	M0
<b>III</b>	T4	N0-N2	M0
<b>IV</b>	T1-T4	N0-N2	M1

**Tabelle 2: UICC Staging Modell des duktales Pankreaskarzinoms**

### **1.1.5 Therapie**

Vor dem Beginn jeder Therapie sollte der Patient in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt werden, um die jeweilige individuell angepasste multimodale Therapieoption zu diskutieren. Für die Wahl der Therapie ist insbesondere die Tumorausbreitung von Bedeutung. Anhand der Progression der Erkrankung zusammen mit der lokalen Tumorausdehnung kann zwischen einem resezierbaren, einem borderline/lokal fortgeschrittenen und einem bereits metastasierten Tumor unterschieden und die jeweilige Therapie ausgewählt werden. Zwischen 15% und 20% der Tumore lassen sich als resezierbar und 30% als borderline Tumore definieren, hauptsächlich anhand einer portalen, mesenterialen und arteriellen Tumorausbreitung (Kaufmann et al. 2019).

Die einzig kurative Behandlungsmöglichkeit besteht in einer Tumorresektion. Diese sollte, wenn möglich, in einem Zentrum für Pankreaschirurgie durchgeführt werden, da mit steigender Fallzahl pro Jahr eine signifikant geringere Mortalität und Morbidität einhergeht (Ansari et al. 2015). Neben einer Whipple Operation, insbesondere bei Pankreaskopftumoren, stellen die pyloruserhaltende Pankreatektomie und die Linksresektion, insbesondere bei Pankreaskörper- und –schwanztumoren, eine Resektionsmöglichkeit dar. Hierbei sollte in jedem Fall eine R0 Resektion sowie eine Lymphadenektomie angestrebt werden (De La Cruz et al. 2014; Verslype et al. 2007). Ergänzend kommen verschiedene neoadjuvante, adjuvante und palliative Schemata an Radio- und/oder Chemotherapien zum Einsatz (Neoptolemos et al. 2017; Oettle et al. 2007, 2013).

Insgesamt sind zum Diagnosezeitpunkt circa 20% der Pankreastumore resektabel (Zhang et al., 2016). Unterstützend zur Resektion kommen eine neoadjuvante oder adjuvante Chemo- bzw. Radiochemotherapie infrage. Eine adjuvante Chemotherapie führt nach aktueller Studienlage zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben sowie zu einem längeren krankheitsfreien Intervall (Seufferlein et al. 2013). Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie überlebten im Median mit 20,1 Monaten im Vergleich zu Patienten ohne eine adjuvante Therapie mit 15,5

Monaten signifikant länger (Neoptolemos et al. 2004). Als Chemotherapeutikum empfiehlt die NCCN mit dem höchsten Evidenzgrad entweder eine Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin oder den Einsatz von modifiziertem (m)Folfinox (Tempero et al. 2019). Als Alternative zur adjuvanten Therapie wird ein neoadjuvantes Vorgehen bei resektablen Tumoren kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite belegen Kurahara et al. in ihrer Studie ein Downstaging des Lymphknotenstatus und ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Frührezidive (Kurahara et al. 2018). Zudem führen 90% der Patienten eine neoadjuvante Therapie komplett durch. Außerdem ermöglicht eine neoadjuvante Therapie eine erhöhte Rate an R0 Resektionen, bei gleichzeitig signifikant geringerem Auftreten von postoperativen Fisteln und Blutungen (Dhir et al. 2017; Marchegiani et al. 2018). Auf der anderen Seite verzögert eine neoadjuvante Therapie die einzig kurative Behandlung mit dem Risiko einer Progression, da eine neoadjuvante Behandlung keine komplette Remission herbeiführt (Dhir et al. 2017).

Hat der Tumor bereits umliegende Gefäße und Gewebe infiltriert, aber es liegen noch keine Metastasen vor, so ist der Tumor als Borderline Tumor einzustufen (Wolfgang et al. 2013). Definitionsgemäß handelt es sich um eine begrenzte Infiltration oder einen Verschluss der Vena mesenterica superior, der Pfortader, der A. gastroduodenalis oder der A. hepatica oder eine Ummauerung der A. mes. sup. um maximal 180° (Smith, Chu, and Tseng 2015; Zhang et al. 2016). Kaufmann et al. zeigen, dass durch eine neoadjuvante Therapie 50% der als borderline eingestuften Tumore im Verlauf operiert werden können (Kaufmann et al. 2019). Zusätzlich beobachten Jang et al. in ihrer prospektiven, randomisierten Studie ein signifikant längeres OS bei einer neoadjuvanten Therapie im Vergleich zu einer direkten Operation, sowie signifikant mehr R0 Resektionen (21 Mo, 52% vs. 12 Mo, 26%) (Jang et al. 2018). Habermehl et al. stützt diese Beobachtung eines signifikant verlängerten Gesamtüberlebens und eine beinahe 50%ige Quote eines R0 Status durch diese verzögerte Operation (Habermehl et al. 2012). Eine neoadjuvante Therapie ermöglicht somit ein Downstaging mit einer signifikant geringeren Tumorgröße und Lymphknotenbefall (Ferrone et al. 2015). Eine höhere Resektionsrate wird zusätzlich durch eine Kombinationschemotherapie im Vergleich zu einer Monochemotherapie erreicht (Gillen et al. 2010). Der Vorteil einer neoadjuvanten Therapie zeigt sich auch dadurch, dass Patienten, die erst sekundär eine Tumorresektion erhalten haben, das gleiche Gesamtüberleben haben wie Patienten, die primär operiert wurden (Friess, 2010; De La Cruz et al., 2014).

Somit profitieren Patienten mit einem borderline Tumor von einer neoadjuvanten Therapie. Durch das Auftreten von Frührezidiven bei bis zu 30% der Patienten während der

neoadjuvanten Therapie wird einer Patientengruppe mit einer ohnehin schlechten Prognose durch den Verzicht auf eine Operation eine zusätzliche chirurgische Therapie erspart (Kaufmann et al. 2019).

Über 80% der diagnostizierten Pankreastumore sind primär nicht resezierbar. Da auch nach einer neoadjuvanten Therapie nur 51% der Tumore für eine chirurgische Therapie geeignet sind, ist die Mehrzahl der Patienten palliativ zu behandeln (Hackert et al. 2016; De La Cruz et al. 2014).

Zur palliativen Behandlung stehen eine Chemo- und/oder Radiotherapie zur Verfügung. Für lange Zeit galt eine Monotherapie mit Gemcitabin als Erstlinientherapie, da ein Vorteil des Gesamtüberlebens gegenüber 5-FU besteht (Ansari et al. 2015; Burris et al. 1997; Zhu et al. 2011). Folfirinox als Kombinationschemotherapie mit 5-Flourouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxalplatin scheint beim Betrachten des Gesamtüberlebens einer Gemcitabinmonotherapie überlegen, allerdings gehen mehr Nebenwirkungen einher, so dass nur ausgewählte Patientengruppen von diesem Arzneistoff profitieren (Ansari et al. 2015; De La Cruz et al. 2014; Zhang et al. 2016).

Bei bereits metastasierten Karzinomen wird lediglich eine palliative Therapie durchgeführt, um das Überleben zu verlängern und es wird von einer Operation abgeraten. Es gilt dasselbe wie bei nicht resezierbaren Tumoren, dass Patienten mit einer Folfirinox Behandlung ein längeres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit einer Gemcitabin Behandlung (Conroy et al., 2011; Paulson et al., 2013).

### **1.1.6 Prognose/Verlauf**

Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate aller an einem Pankreaskarzinom erkrankten Personen von 5% bis 10% schlecht (Åkerberg, Ansari, and Andersson 2016). Allerdings unterscheidet sich die individuelle Überlebenszeit des einzelnen Patienten anhand einiger prädiktiver Faktoren, hauptsächlich das Tumorstadium gemäß der UICC und AJCC Staging Stadien betreffend (Schlitter et al. 2017).

Die Anzahl der Langzeitüberleber nimmt über 5 Jahre mit steigendem Tumorstadium nach der AJCC Klassifikation signifikant ab (Schnelldorfer et al. 2008). Bei den operierten Patienten beträgt das mediane Überleben mit einem Tumor im Stadium IA 27 Monate, im Stadium IB 21 Monate, im Stadium IIA 16 Monate und im Stadium IIB 14 Monate. Patienten, die im Stadium III oder IV operiert werden, leben nach der Operation im Median noch 11 bzw. 6 Monate (Wasif et al. 2010). Das mediane Gesamtüberleben beläuft sich auf 4,4 Monate, wobei der geringe Anteil an operativ versorgten Patienten ein signifikant längeres Gesamtüberleben vorweist (Bilimoria et al. 2007).

Betrachtet man die einzelnen Faktoren, welche zur Einteilung in die UICC Klassifikation verwendet werden, haben auch diese einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Allen voran überleben Patienten mit größeren Tumoren signifikant kürzer, wobei dadurch nicht ausgeschlossen ist, dass auch kleine Tumore ein großes Malignitätspotenzial besitzen können (Åkerberg et al. 2016). Eingeteilt nach der 8. Auflage der UICC TNM Klassifikation überleben Patienten nach einer Resektion des Tumors im Stadium T1, T2, T3 und T4 im Median 26 Monate, 12,7 Monate, 8,9 Monate beziehungsweise 6,6 Monate (Schlitter et al. 2017). Schnelldorfer et al. betrachteten das N Stadium des resezierten Tumors und stellten fest, dass Patienten mit einem N0 Stadium im Median mit 20 Monaten gegenüber Patienten mit einem Tumor im N1 Stadium mit 15 Monaten deutlich länger überlebten (Schnelldorfer et al. 2008). In vielen Untersuchungen wird zusätzlich das Lymphnode-Ratio (LNR), das Verhältnis tumorpositiver Lymphknoten zu allen resezierten Lymphknoten, als ein signifikant prädiktiver Faktor angegeben (Dusch et al. 2014; Hartwig et al. 2011). Bei Riediger et al. hat ein LNR mit einem Cut-Off Wert von  $\geq 0,3$  die größte Signifikanz für die Auswirkungen auf das Gesamtüberleben (Riediger et al. 2009).

Des Weiteren hat der Differenzierungsgrad sowie der Resektionsrand bei einer eventuellen Resektion einen großen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Der Differenzierungsgrad hat einen signifikant antiproportionalen Einfluss auf das Gesamtüberleben. So gibt es signifikant mehr Langzeitüberleber bei Patienten mit einem hohen Differenzierungsgrad als bei Patienten mit einem gering differenzierten Tumor. Patienten im G3/4 Stadium haben ein geringeres Gesamtüberleben als Patienten in den Stadien G1/2 (Åkerberg et al. 2016; Riediger et al. 2009). Mit einer Resektion und einem mikroskopisch tumorfreien Resektionsrand (altes R0) besteht mit 23 Monaten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als mit 13 Monaten bei einem nur makroskopisch tumorfreien Resektionsrand (altes R1) (Konstantinidis et al. 2013). Da ein R1 Status in dieser Klassifikation nicht eindeutig definiert werden kann, wird bei der Betrachtung des Resektionsrands nach aktuellen Leitlinien zwischen einem tumorfreien Resektionsrand von über oder unter einem Millimeter differenziert. Diese Definition zeigt einen weitaus eindrucksvolleren Unterschied. Patienten mit einem Resektionsrand von  $> 1\text{mm}$  überleben mit 35 Monaten im Median signifikant länger als Patienten mit einem Resektionsrand von weniger als einem Millimeter (14 Monate) (Hartwig et al. 2011; Katz et al. 2009; Konstantinidis et al. 2013; Raut et al. 2007; Schnelldorfer et al. 2008). Die Metaanalyse von Demir et al. stützt diesen signifikanten Zusammenhang eines längeren Gesamtüberlebens bei stattgefundener R0 Resektion (Demir et al. 2018).

Zusätzlich verkürzen eine eventuell vorliegende Perineuralinvasion und eine Gefäßinvasion des Tumors das mediane Überleben signifikant (Åkerberg et al. 2016; Dusch et al. 2014).

Neben den tumorbedingten Einflussfaktoren gibt es weitere, eher patientenbezogene Faktoren, die sich auf das Gesamtüberleben auswirken. Ein BMI von über 25, Alter über 70 Jahre, ASA III/IV sowie ein erhöhter intraoperativer Blutverlust gehen mit einem geringeren Gesamtüberleben einher (Hartwig et al. 2011; Raut et al. 2007).

Der Tumormarker CA 19-9 kann ebenfalls zur Einschätzung der Prognose herangezogen werden. Ein präoperativer CA 19-9 Wert von unter 100 U/ml und ein postoperativer Wert von unter 200 U/ml gehen mit einem verlängerten Gesamtüberleben einher und haben die größte Signifikanz, verglichen mit anderen Cut-Off Werten. Allerdings ist aufgrund der sehr hohen Spannweite der Werte und unterschiedlichen Zeitpunkten der Wertermittlung besonders die Entwicklung des Wertes von entscheidender Bedeutung. Patienten mit einem ansteigenden CA 19-9 Wert haben ein signifikant kürzeres medianes Überleben als Patienten mit einem fallenden CA 19-9 Wert, unabhängig von den exakten Werten (Ferrone et al. 2006).

## **1.2 Tumorbiologie**

Das Pankreaskarzinom metastasiert sowohl lokoregionär über die Lymphbahn als auch über die Blutbahn. Die Hauptmanifestationsorte dieser Streuung sind neben der Leber, dem Peritoneum und der Lunge Lokalrezidive und Lymphknotenmetastasen.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten, ca. 70%, die an einem Pankreaskarzinom leiden, bilden im Krankheitsverlauf ein Rezidiv aus (Dusch et al. 2014; Katz et al. 2009; Schnelldorfer et al. 2008).

### **1.2.1 Lokalrezidiv**

Das Auftreten eines Lokalrezidivs nach stattgefundener Resektion ist beim Pankreaskarzinom häufig. Die prozentualen Angaben bezüglich eines Lokalrezidivs variieren zwischen 38% und 75% in verschiedenen Studien (Fischer et al. 2012; Griffin et al. 1990; Heye 2011). Auch die Angaben zur Verteilung der Lokalrezidive in Kombination mit anderen Metastasen schwanken stark. Beschrieben werden Anteile von 5% (Sugiura et al. 2013) über 30% (Kyriazanos et al. 2011) bis hin zu einem Anteil von 43% der Patienten (Heye 2011). Am häufigsten tritt das Lokalrezidiv im Bereich der großen Gefäße entlang des Pankreas auf. Mit 55,2% werden insbesondere an den arteriellen Gefäßen Lokalrezidive detektiert, am häufigsten im Bereich um die Arteria mesenterica superior (30,3%), gefolgt von Rezidiven im Bereich des Truncus coeliacus, der Vena portae und der Vena cava inferior (18,4%). Zusätzlich kommt es zu Rezidiven am Absetzungsrand beziehungsweise am verbliebenen Pankreas (15,7%) (Kovač et

al. 2019). Welche Faktoren das Auftreten eines Lokalrezidivs begünstigen ist umstritten. Diskutiert wird, dass neben einer Kapselinvasion des Tumors, einer Gefäßinvasion, einer vorliegenden Ausbreitung der Erkrankung auf die Lymphknoten auch der R Status einen Einfluss auf die Bildung eines Lokalrezidivs hat (Kyriazanos et al. 2011).

Patienten mit einem tumorfreien Resektionsrand von über einem Millimeter haben laut Sugiura et al. ein signifikant geringeres Risiko ein Lokalrezidiv auszubilden als Patienten mit einem tumorfreien Resektionsrand von null bis einem Millimeter und null Millimetern (Sugiura et al. 2013). Demir et al. zeigten ebenfalls ein signifikant häufigeres Auftreten eines Lokalrezidivs bei einer R1 Resektion im Vergleich zu einer R0 Resektion, unabhängig, ob es sich um eine Einteilung mit  $R > 1\text{mm}$  oder  $R > 0\text{mm}$  handelt (Demir et al. 2018). Breidert et al. hingegen publizierten 2012 in einer Studie, dass lediglich der Differenzierungsgrad und N-Status und nicht der R Status einen signifikanten Einfluss auf das frühe Auftreten eines Lokalrezidivs haben. In dieser Studie trat das Lokalrezidiv im Median 3,7 Monate nach der Operation auf (Fischer et al. 2012).

### **1.2.2 Metastasierung**

Bei der Mehrzahl der Patienten treten im Krankheitsverlauf zusätzlich zu den Lokalrezidiven auch distale Metastasen auf. In der ESPAC-4 Studie wurden trotz Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie bei 41% der Patienten Metastasen in der Leber, bei 11% in der Lunge und bei 23% intraabdominelle Metastasen detektiert. Lediglich 11% der Patienten blieben ohne einen Progress (Neoptolemos et al. 2017).

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Auftreten der distalen Metastasen wird untersucht. Ein tumorfreier Resektionsrand von über einem Millimeter hat keinen signifikanten Einfluss auf die distale Metastasierung, allerdings treten bei Patienten mit einem  $R > 1\text{mm}$  signifikant weniger Lokalrezidive auf verglichen mit Patienten mit einem  $R 1-0\text{mm}$  und  $R 0\text{mm}$  (Sugiura et al. 2013). Laut Raut et al. hat ein R1 Resektionsrand gegenüber einem R0 Resektionsrand ebenfalls kein erhöhtes Risiko eine Metastase zu bilden (Raut et al. 2007).

Einige weitere Tumoreigenschaften wie große Tumorgröße, hoher Differenzierungsgrad und Lymphknotenbeteiligung gehen mit einem erhöhten Risiko einher, Metastasen auszubilden (Neoptolemos et al. 2018). Signifikant früher und häufiger treten Metastasen ebenfalls auf, wenn der Tumor eine Perineuralinvasion vorweist (Åkerberg et al. 2016). Die erste Metastase tritt früh nach der Operation abdominell auf, hier mit 47% in der Leber, 17% am Tumorgrund und in den Lymphknoten und in 13% im Peritoneum, wohingegen Lungenmetastasen später im Verlauf auftreten und in 22% der Fälle der Erstmanifestationsort sind (Katz et al. 2009).

### **1.3 Zielsetzung**

Das Pankreaskarzinom hat unter den Krebserkrankungen in Deutschland die schlechteste Langzeitprognose, trotz stattfindender R0 Resektionen treten im Verlauf der Erkrankung bei einem Großteil der Betroffenen zusätzlich Lokalrezidive und/oder Metastasen auf. Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt darin, prädiktive Faktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs zu identifizieren. Mittels einer retrospektiven Analyse und unter Zuhilfenahme von Fragebögen werden Tumoreigenschaften und Patientencharakteristika herausgearbeitet, welche ein Auftreten eines Lokalrezidivs begünstigen. Zu den untersuchten Einflussfaktoren zählen zum Beispiel die Tumorgröße, eine Gefäßinvasion des Tumors, der Differenzierungsgrad, der Lymphknotenbefall sowie Patientenalter, Chemotherapie und Geschlecht. Die Miterfassung einer distalen Metastasierung findet in gleichem Ausmaß statt, so dass hierbei ebenfalls nach Faktoren gesucht wird, die diese begünstigen. Der Zeitpunkt und das Muster der Metastasierung werden beobachtet, um herauszufinden, ob eine bestimmte Konstellation an Tumoreigenschaften und Patientencharakteristika einen Einfluss auf diese nehmen.

Als zusätzlicher Endpunkt der Untersuchung gilt das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Intervall der beobachteten Patientenkohorte. Anhand der erhobenen Daten stellt sich die Frage, ob Patientengruppen mit ähnlichen Tumoreigenschaften oder durch die Behandlung beeinflussbare Faktoren existieren, welche ein signifikant längeres Gesamtüberleben haben als andere.

Zusammenfassend erfolgt in dieser Arbeit eine Identifizierung von prädiktiven Faktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs, einer Metastasierung, dem Gesamtüberleben und dem DFS über eine retrospektive Datenanalyse beim resezierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studienaufbau, Patientenkollektiv

Es erfolgte ein retrospektiver Aufbau einer Datenbank aller Patienten mit einem histologisch gesicherten PDAC, welches im Zeitraum zwischen Juli 2007 und Oktober 2014 im Klinikum Rechts der Isar reseziert wurde, mit einer anschließenden statistischen Auswertung. Insgesamt konnten 351 Patienten in diesem Zeitraum ermittelt werden. Aus der Gesamtheit aller Patienten mussten im Verlauf vor Beginn der Analysen 85 Patienten ausgeschlossen werden. In 29 Fällen geschah dies aufgrund einer Metastase, 15 Patienten verstarben perioperativ, 10 Patienten konnten nicht valide nachuntersucht werden, 7 Patienten wurden aufgrund einer R2 Situation und 24 Patienten aufgrund einer neoadjuvanten Therapie von der Studie ausgeschlossen. Im Verlauf fehlten bei 37 weiteren Patienten in Analysen ausreichend valide Nachuntersuchungsergebnisse.

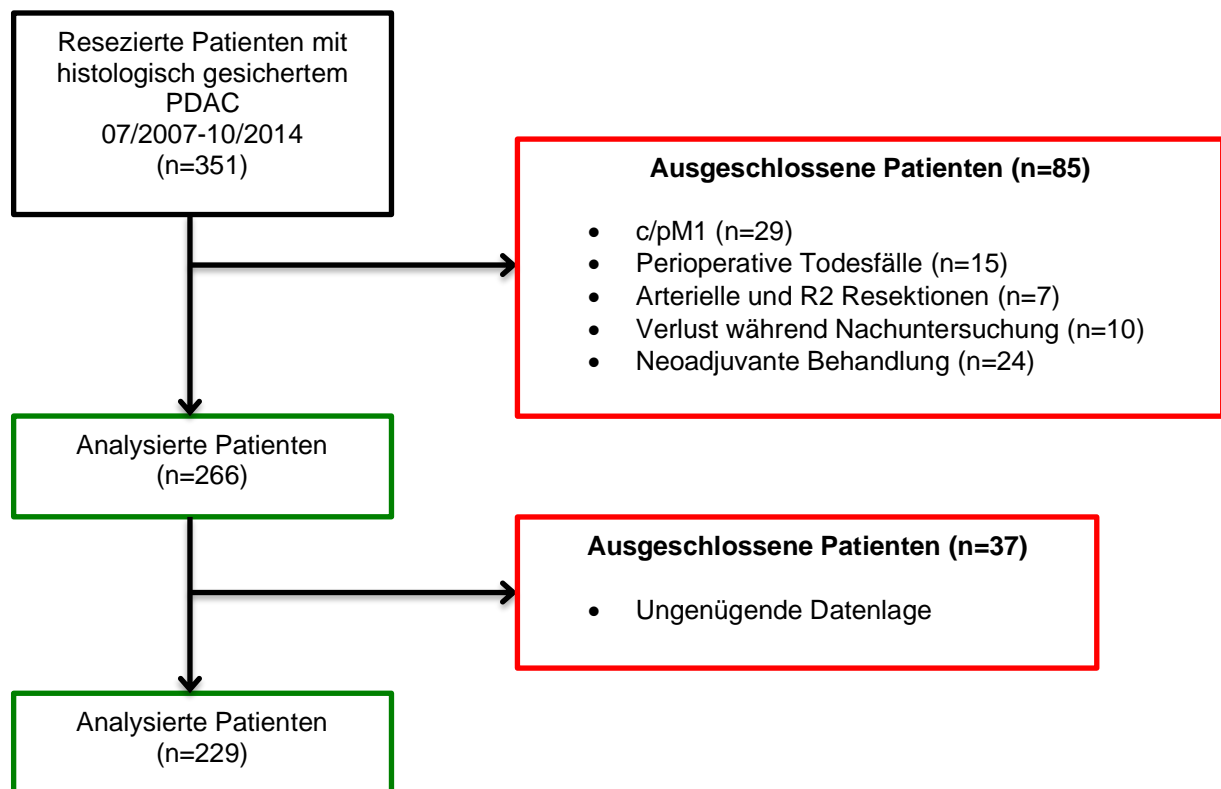


Abbildung 6: Studiendesign; Gesamtanzahl Studienkohorte n=229 (bei 6 der 229 analysierten Patienten war keine postoperative Bildgebung vorhanden)

Die zur finalen Analyse eingeschlossene Kohorte umfasst demnach 229 Patienten, die im Zeitraum zwischen Juli 2007 und Oktober 2014 eine Resektion des histologisch gesicherten PDAC mit einem R0/R1 Ergebnis ohne eine neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapie erhielten. Die Datenerfassung erfolgte mittels interner Operations- und Sprechstundenberichte sowie mithilfe eines Abgleichs mit Datenbanken aus anderen internen Forschungsgruppen.



Zusätzlich wurde der Hausarzt oder Onkologe des jeweiligen Patienten kontaktiert, um detailliertere und aktuellere Daten zu generieren. Des Weiteren erfolgte eine erneute Begutachtung der Bildgebung bei uneindeutigen Befunden bezüglich einer Metastasierung oder eines Lokalrezidivs durch die interne Radiologie. Die Datenerfassung konnte im Juli 2017 erfolgreich abgeschlossen werden und die Analyse anschließend initiiert werden.

## **2.2 Leitfaden zur Datenerhebung**

Um eine vollständige und strukturierte Datenbank zu erstellen, wurde eigens für die Studie eine Liste relevanter Parameter, Tumoreigenschaften und Nachuntersuchungsergebnisse erstellt (siehe Tabelle 3). Zunächst wurde anhand dieser Tabelle versucht, über Einsicht in den Operationsbericht, die histologische Untersuchung, radiologische Befunde, Laborergebnisse und interne Nachuntersuchungen wichtige Tumoreigenschaften und Patientendaten zu generieren. Wenn diese Auswertung nicht ausreichend detaillierte und aktuelle Informationen lieferte, wurde versucht, über ein Telefonat mit dem behandelnden Hausarzt, Onkologen oder dem zuletzt behandelnden Krankenhaus an weitere Daten zu gelangen. Hierbei wurden die Parameter der zuvor erstellten Liste abgefragt und als Leitfaden für ein Telefoninterview verwendet, um die Datenbank zu aktualisieren und zu vervollständigen. Ein Hauptaugenmerk wurde dabei auf die stattgefundene Therapieform und den Krankheitsverlauf des Pankreaskarzinoms gelegt, ob es sich um eine neoadjuvante oder adjuvante Chemo-, Radio- oder chirurgische Therapie handelte, ob es zu Komplikationen kam, ob Tumormarker bestimmt wurden, ob und wann ein Lokalrezidiv auftrat, wie das Lokalrezidiv therapiert wurde, ob und wann es, wo zu einer Metastasierung kam, ob und wie die Metastase behandelt wurde und ob sonstige Erkrankungen vorlagen. Über diesen Pool an Daten und Informationen war es abschließend möglich, eine detaillierte und zur Fragestellung vollständige Datenbank anzulegen.

<b>Patientendaten</b>	Geburtsdatum Geschlecht Operationsdatum ASA Klassifikation Nebenerkrankungen
<b>Tumorlokalisation (radiologisch)</b>	Lokalisation Lage zu Gefäßen Radiologischer Verlauf präoperativ zu Follow-up
<b>Tumormarker</b>	CEA CA 19-9
<b>Operationsmethode</b>	Linksresektion Whipple PPPD Pankreatektomie LK Ratio Gefäßresektion Komplikationen Staging Grading Histologischer Befund
<b>Adjuvante Therapie</b>	Radio/Chemo inkl. Schema und Substanz Zeitpunkt
<b>Lokalrezidiv (LR)</b>	Zeitpunkt des Auftretens Lokalisation Therapie des LR
<b>Metastase (Met)</b>	Zeitpunkt Lokalisation Therapie der Metastase/Therapieumstellung
<b>Reevaluation</b>	Überlebensdauer Remissionsstatus Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung Todeszeitpunkt

Tabelle 3: Leitfaden und Fragebogen zur Datenerhebung

### 2.3 Statistische Auswertung

Mittels IBM SPSS Statistics Version 24 wurden die erhobenen Daten kodiert und ausgewertet. Zur deskriptiven Darstellung der Daten wurden Tabellen und Diagramme zu Hilfe genommen. Statistisch signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Auftreten eines Lokalrezidivs, von Metastasen oder eines Progresses wurden mithilfe von Kreuztabellen dargestellt. Mit dem Chi-Quadrat und/oder dem Exakten Test nach Fisher wurden die verschiedenen Variablen auf ihre Signifikanz getestet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

Die Einflussstärke der einzelnen Faktoren wurde mittels einer logistischen Regression verglichen. Dabei wurde zuerst ein Modell zur logistischen Regression erstellt und auf Grundlage dessen eine kategoriale logistische Regression berechnet. Als signifikant werden Ergebnisse mit  $p < 0,05$  angesehen.

Bei der Analyse der Einflussfaktoren auf den Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidivs oder einer Metastase wird eine Berechnung über die Kaplan-Meier-Kurve verwendet. Um eine Signifikanz festzustellen, wird die Berechnung des Log-Rank-Tests durchgeführt und mit einem  $p < 0,05$  als signifikant angesehen.

Das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben (DFS) werden ebenfalls über eine Kaplan-Meier-Kurve ermittelt. Einflussfaktoren auf diese Zeiträume werden durch einen Log-Rank-Test auf Signifikanz überprüft und bei einem P-Wert kleiner 0,05 als signifikant angesehen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Deskriptive Analyse**

#### **3.1.1 Patientenbezogene Daten**

Zur Beschreibung der patientenbezogenen Merkmale werden in Tabelle 4 das Geschlecht, der Patientenstatus mittels ASA Klassifikation, der präoperative Zustand sowie das Patientenalter dargestellt. Tabelle 5 zeigt den Beobachtungszeitraum und das Gesamtüberleben.

#### **Geschlecht und Patientenstatus**

In der beobachteten Kohorte befanden sich 101 weibliche und 128 männliche Patienten. Dies entsprach 55,9% männlichen Patienten und 44,1% Patientinnen. Zum Zeitpunkt der letzten Informationsabfrage lebten noch 22,7% ( $n=52/\sum n=229$ ) der Patienten und 77,3% ( $n=177/\sum n=229$ ) waren bereits verstorben.

#### **ASA**

Um den Allgemeinzustand der Patienten vor der operativen Behandlung zu beurteilen, wurde die ASA Klassifikation zu Hilfe genommen. Hierbei wurden die Patienten in Gruppen von ASA I bis ASA IV anhand des körperlichen Status unterteilt. Die Gruppe ASA I bestand aus gesunden Patienten, ASA II aus Patienten mit leichten Allgemeinerkrankungen, ASA III aus Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen und die Gruppe IV aus Patienten mit lebensbedrohlichen Allgemeinerkrankungen. Mit 70,3% ( $n=161/\sum n=229$ ) befanden sich die meisten Patienten in der ASA II Kategorie, gefolgt von 22,7% ( $n=52/\sum n=229$ ) in Kategorie ASA III. Nur 6,1% ( $n=14/\sum n=229$ ) der Patienten ließen sich vor der Operation in Kategorie ASA I und 2 Patienten (0,9%) in ASA IV einstufen.

Variable	Ausprägung	
<b>Geschlecht</b>	n=229	
Weiblich	101	44,1%
Männlich	128	55,9%
<b>Status</b>	n=229	
Lebt	52	22,7%
Verstorben	177	77,3%
<b>ASA</b>	n=229	
ASA I	14	6,1%
ASA II	161	70,3%
ASA III	52	22,7%
ASA IV	2	0,9%
<b>Patientenalter</b>	n=229	
Mittelwert	66,5	
Median	68	
Range	31-93	

Tabelle 4: Patientenbezogene Daten I: Geschlecht, Status, ASA Klassifikation, Patientenalter

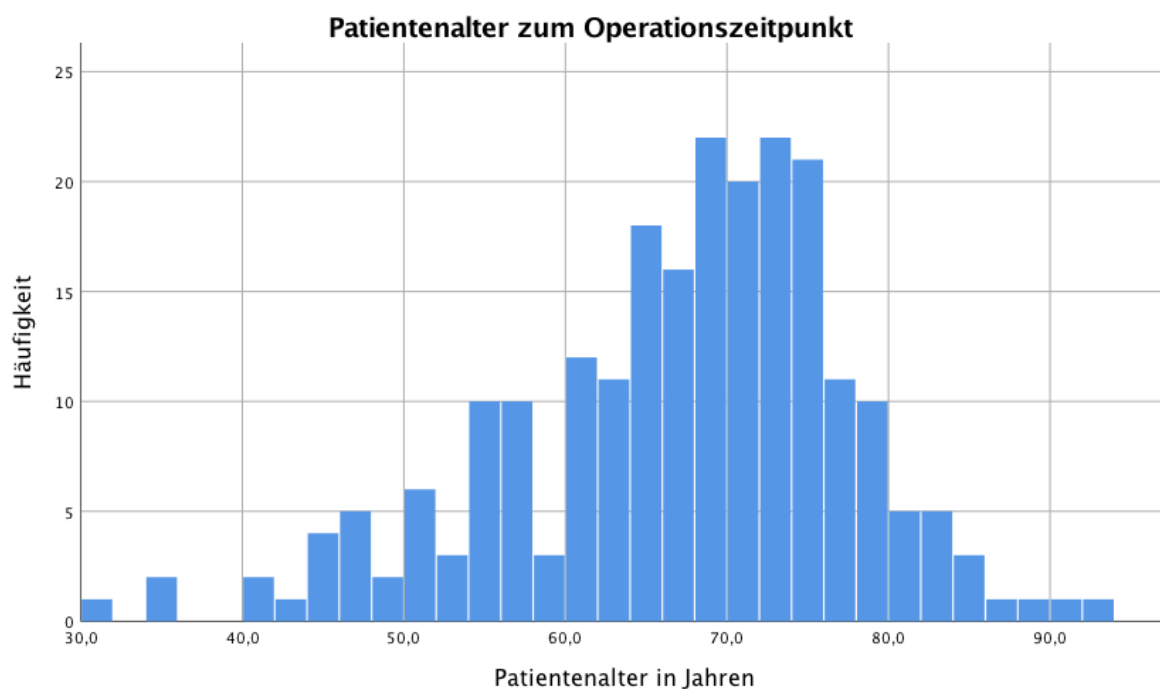


Abbildung 7: Altersverteilung zum Operationszeitpunkt

### Patientenalter

Zum Zeitpunkt der Operation betrug der Median des Patientenalters 68 Jahre. Der jüngste Patient war 31 Jahre alt und der älteste, operierte Patient 93 Jahre alt. 75% der Patienten waren zum Operationszeitpunkt älter als 61 Jahre und die 75. Perzentile des Patientenalters lag bei 74 Jahren (siehe Abbildung 7).

### **Gesamtüberleben und Beobachtungszeitraum**

Das Gesamtüberleben der 229 Patienten betrug im Median 22,18 Monate mit einem Minimum von 2,46 Monaten. Das längste, beobachtete Gesamtüberleben belief sich auf 118,93 Monate. Im Mittel wurden alle 229 Patienten von der Operation bis zur letzten Vorstellung beim Arzt 25,23 Monate beobachtet. Da bei 6 Patienten nach der Operation keine MRT-, CT- oder PET-Untersuchung durchgeführt wurde, konnte ein Beobachtungszeitraum mit einer Bildgebung nur für 223 Patienten bestimmt werden. Damit wurde der Beobachtungszeitraum von der Operation bis zur letzten Bildgebung definiert. Dieser betrug bei den 223 Patienten im Mittel 24,28 Monate. Die Standardabweichung belief sich auf 23,06.

### **Disease-free Survival**

Das DFS wurde in dieser Analyse als Zeitraum von der Operation bis zum Auftreten des ersten Lokalrezidivs oder einer Metastase definiert, somit der krankheitsfreie Zeitraum. Bei der Variablen DFS 1 wurde die letzte Beurteilung bezüglich eines Rezidivs mit einer Bildgebung bestätigt, wohingegen bei DFS 2 auch eine Follow-up Untersuchung ohne Bildgebung gewertet wurde. Das DFS 1 betrug im Mittel 20,02 Monate mit einer Standardabweichung von 23,06 Monaten. Bereits 0,23 Monate nach der Operation trat das früheste Rezidiv und 97,38 Monate nach der Operation das späteste erste Rezidiv auf.

Das DFS 2 bei allen 229 Patienten bezifferte sich auf 22,64 Monate mit einer Standardabweichung von 25,53 Monaten.

<b>Variable</b>	<b>Dauer in Monaten</b>
<b>Gesamtüberleben (OP - Tod)</b>	n=229
Mittelwert	31
Standardabweichung	25,13
Median	22,18
Range	2,46-118,93
<b>Beobachtungszeitraum (OP - letztes Bild)</b>	n=223
Mittelwert	24,28
Standardabweichung	23,06
Median	16,16
Range	0-97,38
<b>DFS 1 (OP – letztes Follow-up Bild)</b>	n=223
Mittelwert	20,02
Standardabweichung	21,49
Median	11,17
Range	0,23-97,38
<b>DFS 2 (OP - letztes Follow-up)</b>	n=229
Mittelwert	22,64
Standardabweichung	25,53
Median	11,57
Range	0,46-118,93

**Tabelle 5: Patientenbezogene Daten II: Survival: Zeitraum zwischen Operation und Todeszeitpunkt; Beobachtungszeitraum: Zeitraum zwischen Operation und letzter stattgefundenener Bildgebung; DFS1: Zeitraum zwischen Operation und letzter tumorfreier Nachuntersuchung mit Bildgebung; DFS 2: Zeitraum zwischen Operation und letzter tumorfreien Nachuntersuchung**

### **3.1.2 Tumoreigenschaften**

Zu den Tumoreigenschaften wurden die Tumorlokalisierung, Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Grading, Perineuralinvasion des Tumors und der tumorfreie Resektionsrand gezählt. Diese Merkmale sind in Tabelle 6 dargestellt.

#### **Tumorlokalisierung**

Die Einteilung der Tumorlokalisierung wurde anhand der ICD-10 Codierung vorgenommen. Mit fast 80% ( $n=181/\sum n=229$ ) handelte es sich bei einer großen Mehrzahl der Tumore um Pankreaskopftumore. Die restlichen 48 Tumore teilten sich annähernd gleichmäßig mit 10,9% ( $n=25/\sum n=229$ ) bzw. 10% ( $n=23/\sum n=229$ ) auf den Pankreaskörper und Pankreasschwanz auf.

#### **Tumorgröße**

Bei der Beschreibung der Tumorgröße wurde neben der Angabe in Millimetern die T Klassifikation zur Kategorisierung verwendet. Nach dieser befanden sich mit etwas mehr als 60% ( $n=139/\sum n=229$ ) die Mehrzahl der operierten Tumore in einem T2 Stadium, 30 Tumore

in einem Stadium T1 und 45 Tumore in einem T3 Stadium. Nur 6,6% ( $n=15/\sum n=229$ ) der Tumore ließen sich als T4 Tumore einstufen. Die absolute Tumorgroße betrug im Median 35mm. Der kleinste Tumor hatte eine Größe von 9 mm und der größte gemessene Tumor war 150 mm groß.

### **Lymphknotenbefall**

Lediglich bei 66 Patienten (28,8%) existierten zur Operation keine befallenen Lymphknoten. Somit wurden diese 66 Tumore anhand der N Klassifikation als N0 Tumore beschrieben. Bei 42,8% ( $n=98/\sum n=229$ ) der Patienten lagen ein bis drei vom Tumor befallene Lymphknoten vor. Bei den restlichen 65 Patienten (28,4%) war ein Tumor im Stadium N2 vorhanden.

### **Differenzierungsgrad**

In der beobachteten Kohorte wiesen 108 Patienten (47,2%) ein schlecht differenziertes Pankreaskarzinom (G3) auf. Am zweithäufigsten handelte es sich in 43,2% ( $n=99/\sum n=229$ ) der Fälle um mäßig differenzierte Karzinome (G2). Gut differenzierte Tumore waren bei 19 Patienten (8,3%) auszumachen und undifferenzierte Tumore lagen bei 3 Patienten (1,3%) vor. Damit waren 90% der beobachteten Pankreastumore einem Differenzierungsgrad G2 oder G3 zuzuordnen.

### **Perineuralinvasion**

Eine Perineuralinvasion des Tumors war bei den meisten Tumoren zu beobachten, definiert als ein Einwachsen des Tumors in die Nerven. Bei über 95% ( $n=187/\sum n=196$ ) der Tumore, bei denen der Perineuralinvasionsstatus erhoben werden konnte, wurde eine Perineuralinvasion festgestellt. Demgegenüber war nur bei 9 Tumoren keine Perineuralinvasion des Tumors zu erkennen. Bei 33 Patienten war eine Bestimmung der Perineuralinvasion leider nicht möglich. Zur Beschreibung des Ausmaßes der Perineuralinvasion wurde ein Perineuralinvasionsindex gebildet, indem die Anzahl der infiltrierte Nerven aus drei histologischen Schnitten quantitativ erfasst wurden. Der Median dieses Index belief sich auf 7,67 mit einer Range von 0-54,7.

### **Resektionsrand**

Zur Beurteilung, ob der Tumor im gesunden Gewebe operiert wurde, wurde ein tumorfreier Abstand vom Resektionsrand zum resezierten Tumor von einem Millimeter zu Hilfe genommen. Unter Berücksichtigung dieser Einteilung konnten 45% ( $n=100/\sum n=229$ ) der Tumore mit einem Resektionsrand von mehr als einem Millimeter Sicherheitsabstand reseziert



werden (R0, CRM-). Demgegenüber standen 122 Tumore (55%), bei denen der Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand weniger als einen Millimeter (R0, CRM+) betrug.

<b>Variable</b>	<b>Ausprägung</b>	
<b>Tumorlokalisation</b>	n=229	
Pankreaskopf C25.0	181	79%
Pankreaskörper C25.1	25	10,9%
Pankreasschwanz C25.2	23	10%
<b>T Klassifikation</b>	n=229	
T1	30	13,1%
T2	139	60,7%
T3	45	19,7%
T4	15	6,6%
<b>Tumorgröße in mm</b>	n=229	
Mittelwert	35,94	
Standardabweichung	16,37	
Median	35	
Range	9-150	
<b>N Klassifikation</b>	n=229	
N0	66	28,8%
N1	98	42,8%
N2	65	28,4%
<b>Grading</b>	n=229	
G1	19	8,3%
G2	99	43,2%
G3	108	47,2%
G4	3	1,3%
<b>Perineuralinvasion (Pn)</b>	n=229	
Nein	9	3,9%
Ja	187	81,7%
Unbekannt	33	14,4%
<b>Pn Index</b>	n=196	
Mittelwert	9,883	
Standardabweichung	9,1152	
Median	7,67	
Range	0-54,7	
<b>R &gt; 1mm</b>	n=229	
> 1mm AR	100	43,7%
< 1mm AR	122	53,3%
Unbekannt	7	3,1%

**Tabelle 6: Tumoreigenschaften I: deskriptive Verteilung der Tumoreigenschaften: Tumorlokalisation, T Klassifikation, Tumorgröße, N Klassifikation, Grading, Perineuralinvasion, Perineuralinvasionsindex, tumorfreier Resektionsrand </> 1mm.**

## Tumorbiologie

Bei der Betrachtung der Tumorbiologie war auffällig, dass bei 72,8% ( $n=83/\sum n=114$ ) der Tumore sowohl ein mutiertes p16 Gen als auch ein mutiertes Kras Gen nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich verfügten 20 (17,5%) Pankreastumore über ein mutiertes Kras Gen kombiniert mit einem intakten p16 Gen. Lediglich bei 3 (2,6%) Patienten konnte sowohl ein intaktes p16 Gen als auch ein intaktes Kras Gen festgestellt werden. Bei den restlichen 8 (7%) Patienten lag ein intaktes Kras Gen in Kombination mit einem mutierten p16 Gen vor. Bei der Hälfte ( $n=57/\sum n=114$ ) der Tumore handelte es sich um eine klassische duktale Morphologie des Tumors. Knapp 10% ( $n=11/\sum n=114$ ) der Tumore zeigten eine Variante mit einem tubulären und lobulären Anteil und weitere 11,4% ( $n=13/\sum n=114$ ) eine cribriforme Morphologie. In den restlichen 33 (28,9%) Tumoren ließen sich verschiedene Komponenten verschiedener Tumormorphologien wiederfinden.

<b>Variable</b>	<b>Ausprägung</b>	
<b>P16, Kras Mutation</b>	n=114	
Intakt	3	2,6%
P16 intakt	20	17,5%
Kras intakt	8	7%
Mutiert	83	72,8%
<b>Morphologische Variante</b>	n=114	
Klassisch (duktal)	57	50%
Variante (tubulär/lobulär)	11	9,6%
Cribriform	13	11,4%
Andere Komponenten	33	28,9%
<b>Lymphheinbruch</b>	n=67	
Nein	20	29,9%
Ja	47	70,1%
<b>Venöser Einbruch</b>	n=49	
Nein	25	51%
Ja	24	49%

Tabelle 7: Tumoreigenschaften II: deskriptive Verteilung von Tumoreigenschaften: p16 und Kras Mutation, Tumormorphologie, Lymphheinbruch, venöser Tumoreinbruch; Daten der Tumorbiologie aus zusätzlich vorhandener Datenbank übernommen, deshalb Informationen aus geringerer Gesamtheit vorhanden (n=114, n=67, n=49)

### 3.1.3 Therapiebezogene Merkmale

Zu den therapiebezogenen Merkmalen zählten die Operationsmethode, eine mögliche venöse Gefäßresektion, die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie ja/nein bis zu einem eventuellen Rezidiv sowie der CA 19-9 Wert zum Operationszeitpunkt und im Verlauf.

### **Operationsmethode**

Mit 149 (65,1%) ppWhipple Operationen stellte dieses Operationsverfahren das am häufigsten durchgeführte dar. 40 (17,5%) Pankreastumore wurden durch eine Linksresektion des Pankreas reseziert. Eine klassische Whipple Operation wurde in 10 Fällen durchgeführt und war damit das am seltensten verwendete Operationsverfahren. Die restlichen 29 (12,7%) Tumore wurden mithilfe einer totalen Pankreatektomie entfernt. Insgesamt beinhalteten die verschiedenen Operationsverfahren zu einem Drittel ( $n=77/\sum n=229$ ) eine venöse Gefäßresektion.

### **Adjuvante Chemotherapie**

Untersucht wurde, in welchen Fällen sich eine adjuvante Chemotherapie an die Resektion des Tumors anschloss. Als durchgeführte Chemotherapie zählten Chemotherapien jeglicher Art und Form im Zeitraum nach der Operation bis zu einem eventuellen Rückfall der Erkrankung. Eine nach einem Rezidiv beginnende Chemotherapie wurde demnach nicht miteinbezogen. 150 (65,5%) Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Demgegenüber wurde bei 31 (13,5%) Patienten keine Chemotherapie durchgeführt. Zu den restlichen 48 (21%) Patienten lagen keine validen Daten bezüglich einer durchgeführten Chemotherapie vor.

### **Tumormarker**

Als einer zur Verlaufskontrolle verwertbaren Tumormarker beim Pankreaskarzinom gilt das CA 19-9 Antigen. Dieser Wert wurde bei 118 Patienten im Verlauf der Beobachtungszeit gemessen. Bei 54,2% ( $n=64/\sum n=118$ ) der Patienten war ein Anstieg während der Beobachtungen zu erkennen. Zusätzlich lagen die CA 19-9 Werte um den Operationszeitpunkt vor. In etwas mehr als der Hälfte (52,6%) der Fälle betrug dieser über 100 U/ml und 32% der gemessenen Werte beliefen sich auf über 300 U/ml.

<b>Variable</b>	<b>Ausprägung</b>	
<b>Operationsmethode</b>	n=229	
ppWhipple	149	65,1%
Klassische Whipple	10	4,4%
Totale Pankreatektomie	16	7%
Linksresektion	40	17,5%
Pyloruserhaltende Pankreatektomie	13	5,7%
Andere	1	0,4%
<b>Gefäßresektion venös</b>	n=229	
Nein	152	66,4%
Ja	77	33,6%
<b>Chemotherapie</b>	n=229	
Nein	31	13,5%
Ja	150	65,5%
Unbekannt	48	21%
<b>CA 19-9 Anstieg</b>	n=118	
Nein	54	45,8%
Ja	64	54,2%
<b>CA 19-9 &gt;100</b>	n=97	
Nein	46	47,4%
Ja	51	52,6%
<b>CA 19-9 &gt;300</b>	n=97	
Nein	66	68%
Ja	31	32%

**Tabelle 8: Therapiemerkmale und Tumormarker: deskriptive Verteilung der Operationsmethode, Gefäßresektion, Chemotherapie und des Tumormarkers CA 19-9 innerhalb der Patientenkohorte**

### **3.1.4 Follow-up Ergebnisse**

Zu den Follow-up Ergebnissen zählten Ereignisse, die während des Beobachtungszeitraums auftraten. Dazu gehörten Lokalrezidive, Metastasen, Lokalisation der Rezidive, der zeitliche Verlauf der Rezidive sowie die eventuelle Behandlung der Rezidive.

#### **Allgemein**

Bei über 70% der 229 beobachteten Patienten trat ein Progress in Form eines Lokalrezidivs oder einer Metastase auf. Somit lebten weniger als ein Drittel ( $n=65/\sum n=229$ ) der Patienten nach der Operation dauerhaft tumorfrei. Die Unterteilung zwischen einem Lokalrezidiv und einer Metastase teilte sich wie folgt auf: 97 (42,4%) Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv. Eine Metastase wurde bei 67,7% ( $n=155/\sum n=229$ ) der Patienten detektiert. Beim Vergleich des Streuungsverhaltens des Tumors zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs, einer Metastase und der Kombination aus beiden, entstand folgende Aufteilung: Bei 65 (28,4%) Patienten konnte keinerlei Progress der Erkrankung festgestellt werden, 9 (3,9%) Patienten entwickelten

ein Lokalrezidiv ohne weitere Metastasen, 67 (29,3%) Patienten erlitten eine Metastase ohne ein Lokalrezidiv und bei den meisten Patienten ( $n=88/\sum n=229$ ) trat ein Lokalrezidiv und eine Metastase in Kombination auf.

## Progress

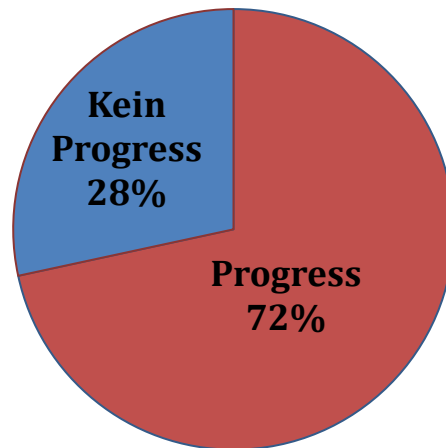


Diagramm 1: Progress des PDAC's; kein Progress definiert als: innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Metastase und kein Lokalrezidiv festgestellt; Progress definiert als: Metastase und/oder Lokalrezidiv detektiert

## Rezidivaufteilung

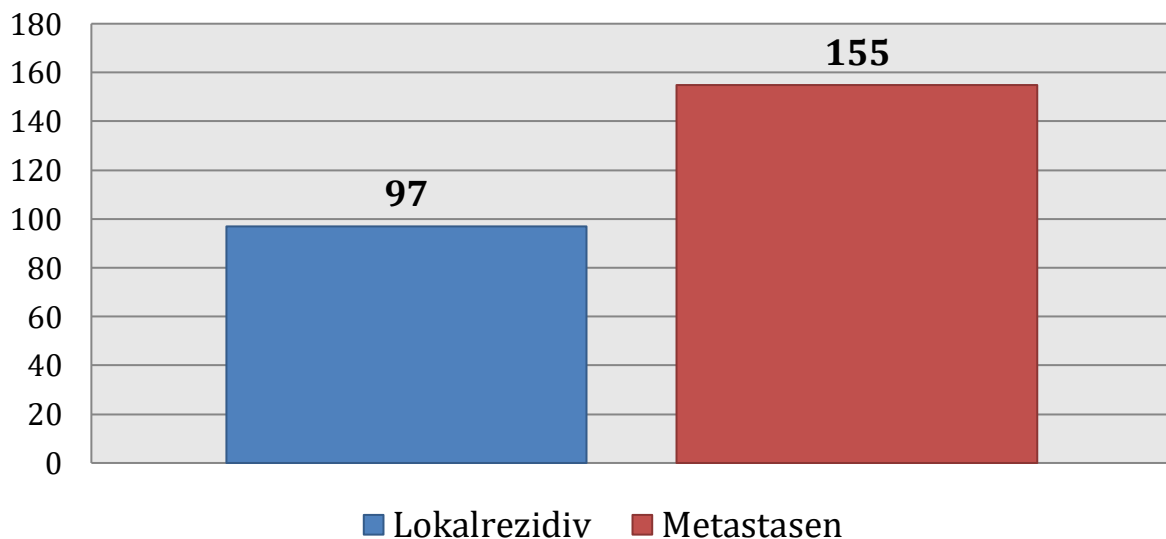
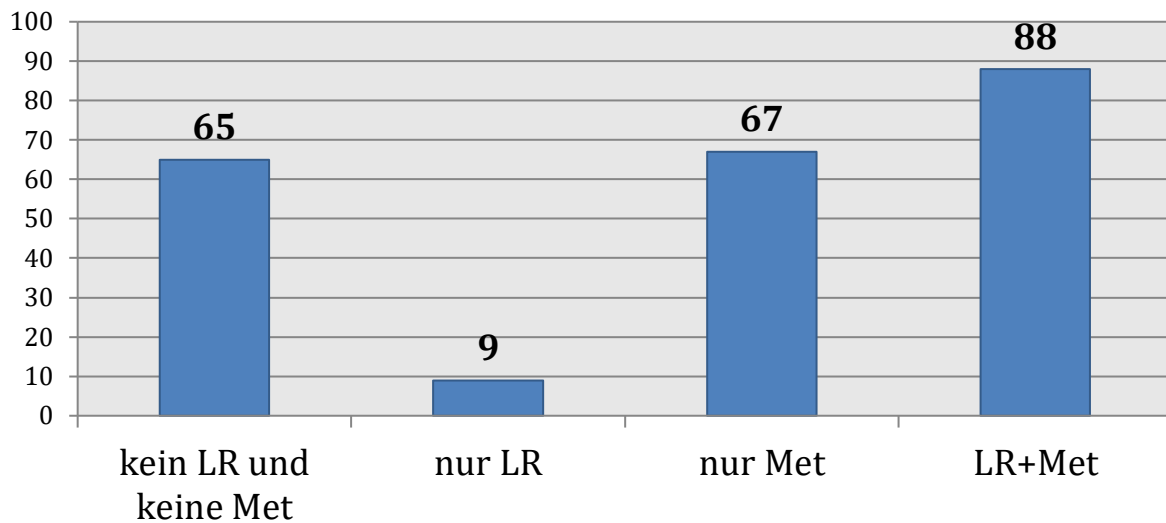


Diagramm 2: Rezidivaufteilung in Lokalrezidive und Metastasen: Doppelzählungen mit inbegriffen; Pat. mit LR und Met in beiden Gruppen aufgeführt

## Streuungsverhalten



**Diagramm 3: Streuungsverhalten: Aufteilung nach Patientengruppen mit Lokalrezidiv und Metastase, nur Metastasen, nur Lokalrezidiv und weder Lokalrezidiv noch Metastase**

### Lokalrezidiv

Insgesamt lokalisierten sich die aufgetretenen Lokalrezidive zum Großteil (43,3%) im Bereich der Arteria mesenterica superior und des Truncus coeliacus. 23 Lokalrezidive beschränkten sich auf das Gewebe um die A. mes. sup. und 10 um den Tr. coeliacus. Zusätzlich traten 9 Lokalrezidive sowohl im Bereich der A. mes. sup. als auch um den Tr. coeliacus auf. Die restlichen Lokalrezidive verteilten sich in ähnlicher Anzahl auf den Restpankreas (n=6), den parenchymatösen Absetzungsrand der Operation (n=4) und auf Organe des Magen-Darm-Trakts (n=5).

Lokalrezidivlokalisierung	Häufigkeit
Truncus coeliacus	n=10 10,3%
A. mes. sup.	n=23 23,7%
Tr. coeliacus und A. mes. sup.	n=9 9,3%
Parenchymatöser Absetzungsrand	n=4 4,1%
Restpankreas	n=6 6,2%
Magen-Darm-Trakt	n=5 5,2%
Andere	n=18 18,6%
Ohne Angabe	n=22 22,7%

**Tabelle 9: Lokalisation der Lokalrezidive: Ermittlung der Lokalisation anhand von Schnittbildgebungen und/oder Operationsberichten innerhalb der Patientenkohorte**

### Zeitpunkt des Auftretens

Bei der Beobachtung des Zeitpunkts des Auftretens eines Lokalrezidivs nach der Operation fiel auf, dass jeweils circa ein Drittel der Lokalrezidive innerhalb von 7 Monaten (n=31/∑n=97; 32%), nach 7 bis 12 Monaten (n=32/∑n=97; 33%) und nach über 12 Monaten (n=34/∑n=97;

35%) nach der Operation auftraten. Im Median entwickelte sich das Lokalrezidiv 11,02 Monate nach der Resektion. 1,61 Monate nach der Operation wurde das erste Lokalrezidiv detektiert, das am spätesten diagnostizierte Lokalrezidiv trat 94,29 Monate nach der Operation auf.

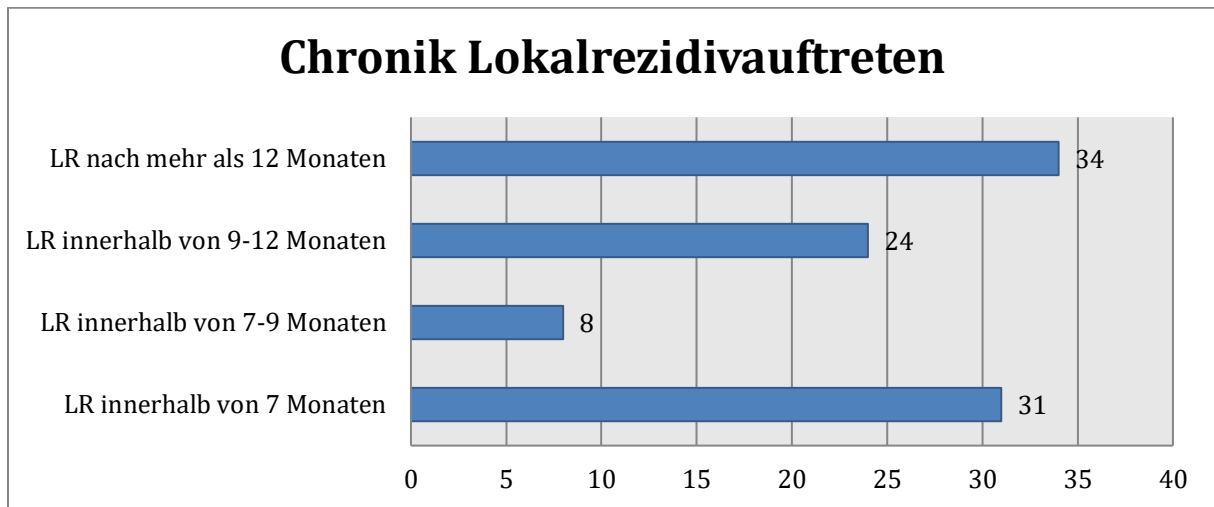


Diagramm 4 : Zeitpunkt des Lokalrezidivauftritts nach der Operation in Monaten

### Therapie des Lokalrezidivs

Zur Behandlung des Lokalrezidivs erhielten 35 Patienten eine Chemotherapie, 7 Patienten eine Radiotherapie und 4 Patienten eine Chemotherapie in Kombination mit einer Bestrahlung. Zwei Lokalrezidive wurden erneut operiert. 12 weitere Patienten erhielten keine bzw. nur eine symptomatische Behandlung nach Bekanntwerden des Lokalrezidivs.

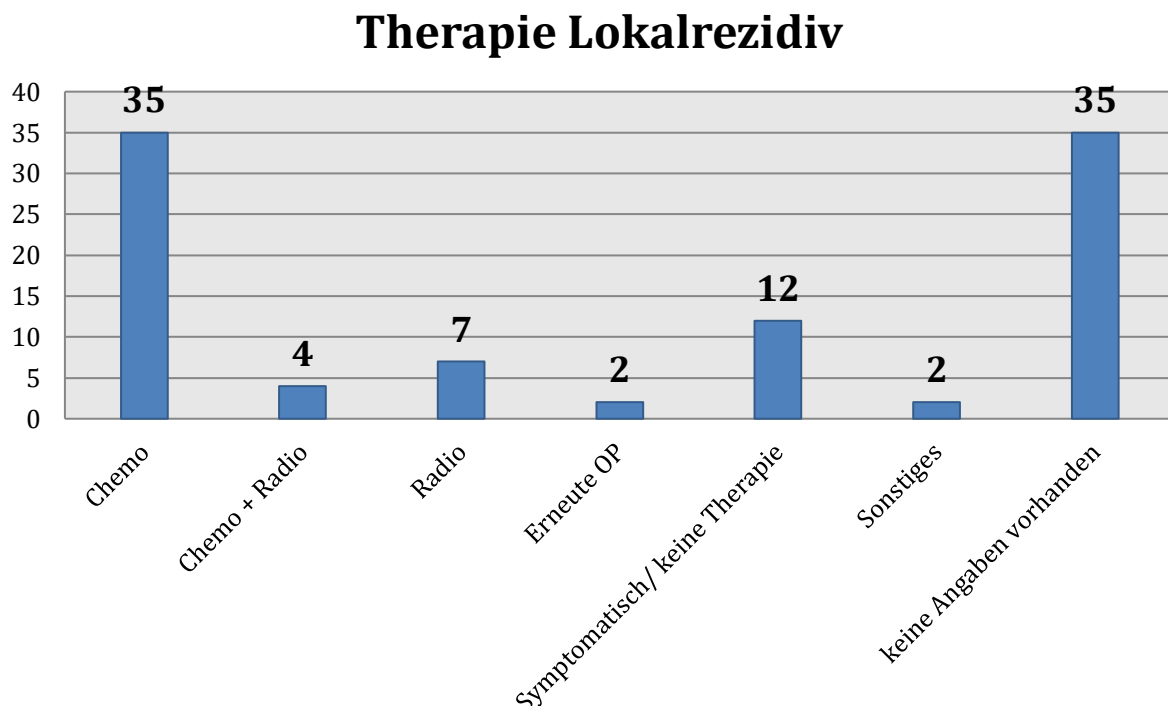


Diagramm 5: Therapie des Lokalrezidivs: jegliches Regime einer Chemotherapie als solche gewertet, unabhängig von Substanz und Dauer der Durchführung, ebenso bei einer Radiotherapie

## Metastasierungsverhalten

Im Patientenkollektiv metastasierte das Pankreaskarzinom am häufigsten in die Leber ( $n=96/\sum n=155$ ), peritoneal ( $n=61/\sum n=155$ ) und in die Lunge ( $n=45/\sum n=155$ ). Bei genauer Betrachtung der Lokalisation der Metastase war auffällig, dass mit 126 Patienten die meisten Tumore an mehr als einer Stelle metastasierten. Singuläre Metastasen traten am häufigsten in der Leber ( $n=21$ ) auf. Eine singuläre Metastase in der Lunge, wurde in 4 Fällen detektiert, und im Peritoneum ( $n=2$ ) zeigte sich sehr selten.

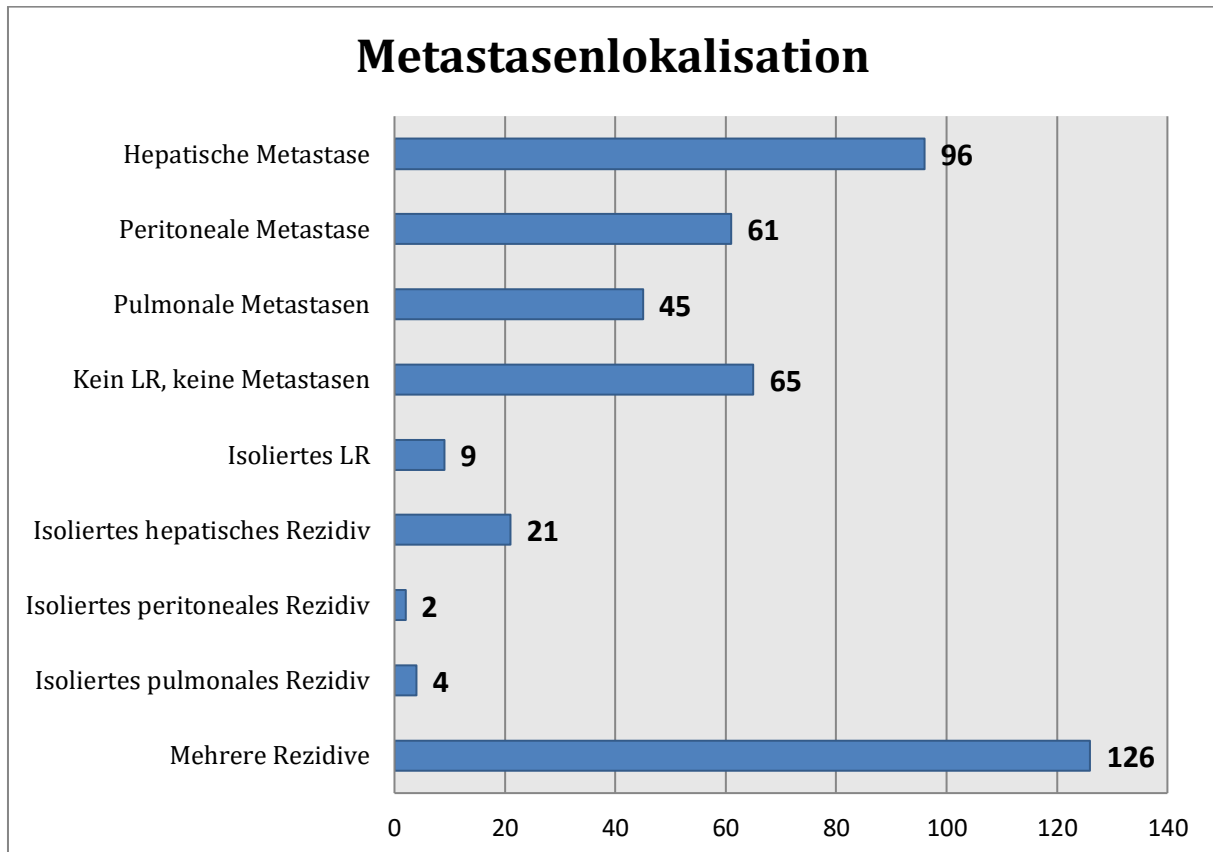
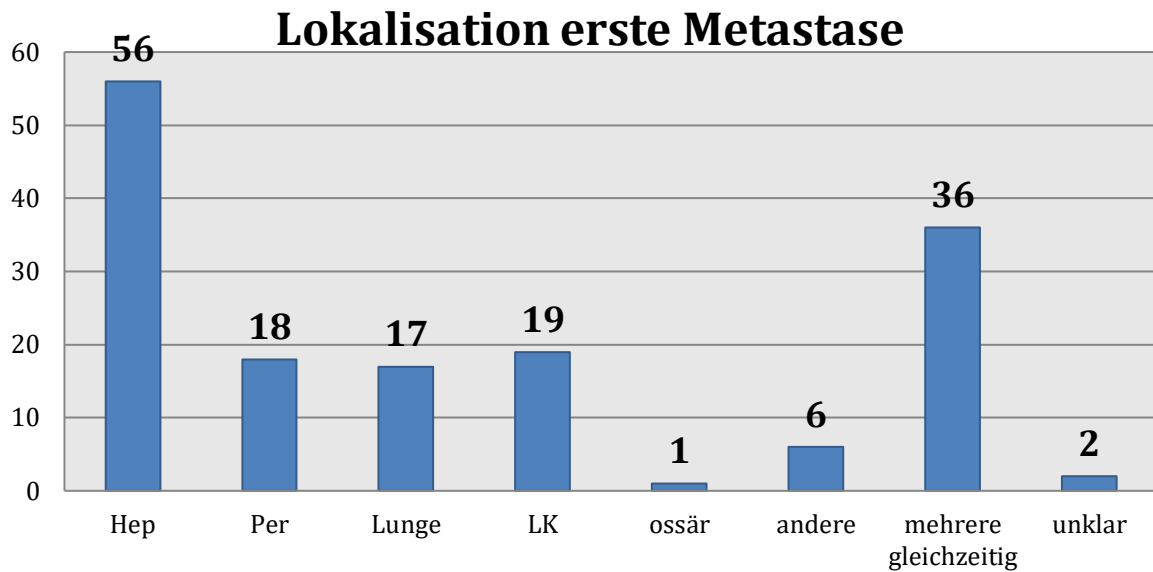


Diagramm 6: Metastasenlokalisierung: Verteilung der Metastasen auf die jeweilige Lokalisation; mehrere Rezidive entspricht zwei oder mehr Metastasen an verschiedenen Lokalisationen bzw. Metastase in Kombination mit einem LR

## Zeitpunkt der Metastasierung

Im Median traten die 155 Metastasen 9,99 Monate nach der Operation auf. Dabei lag das Minimum bei 9,49 Monaten und die am spätesten entdeckte Metastase trat nach 90,78 Monaten auf. Die am häufigsten, zuerst festgestellte Metastase befand sich in 56 (36,13%) Fällen in der Leber. Ebenfalls sehr häufig wurden mehr als eine Metastase gleichzeitig entdeckt ( $n=36/\sum n=155$ ). Fast gleich häufig befand sich die erste Metastase mit 19 (12,26%) Fällen in einem Lymphknoten, mit 18 (11,62%) Fällen im Peritoneum oder mit 17 (10,97%) Fällen in der Lunge. Selten metastasierte der Tumor an eine andere Lokalisation ( $n=9/\sum n=155$ ). Dabei ließen sich eine ossäre Metastase, eine Hirnmetastase und 5 Metastasen im Gastrointestinaltrakt sowie zwei Metastasen unklarer Lokalisation abgrenzen.



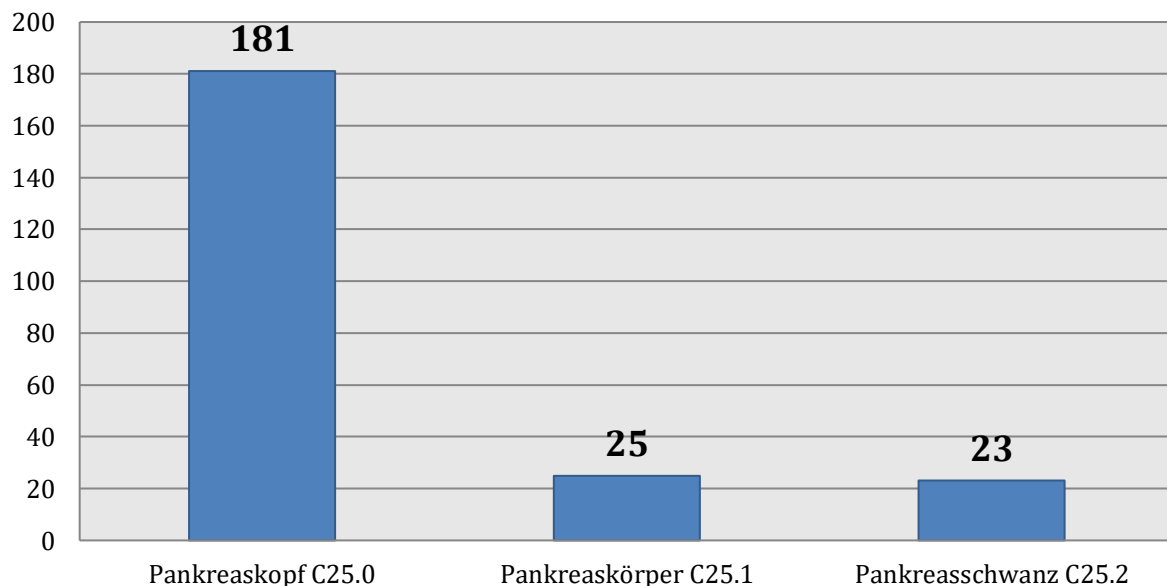


**Diagramm 7: Lokalisation der ersten Metastase; mehrere gleichzeitig entspricht einer Detektion von mehr als einer Metastase/LR zu demselben Zeitpunkt z.B in der selben Bildgebung/Nachuntersuchung**

### 3.1.5 Tumorlokalisationsbezogene Verteilung

Von den insgesamt untersuchten 229 Pankreastumoren handelte es sich in 181 Fällen um Tumore des Pankreaskopfes, um 25 Körpertumore und um 23 Schwanztumore. Somit lokalisierten sich fast 80% der Tumore auf den Pankreaskopfbereich und jeweils circa 10% auf den Bereich des Pankreaskörpers und des Pankreasschwanzes.

## Tumorlokalisation



**Diagramm 8: Tumorlokalisation anhand ICD 10 Kodierung**

Bei den beschriebenen Pankreaskopftumoren ließen sich in 76 Fällen ein Lokalrezidiv und in 123 Fällen eine Metastase feststellen. Damit traten in 42% ( $n=76/\sum n=181$ ) der Pankreaskopftumore ein Lokalrezidiv und bei 68% ( $n=123/\sum n=181$ ) der Patienten mit einem

Pankreaskopftumor eine Metastase auf. Im Vergleich dazu grenzten sich im Verlauf bei 48% ( $n=12/\sum n=25$ ) der Pankreaskörpertumore ein Lokalrezidiv und bei 64% ( $n=16/\sum n=25$ ) eine Metastase ab. In der Gruppe der Pankreasschwanztumore wurden 9 Lokalrezidive beobachtet, dies entsprach 39% ( $n=9/\sum n=23$ ). Zusätzlich metastasierte der Tumor in 16 (70%) Fällen. Diese Verteilung bedeutete keinen statistisch signifikanten Unterschied.

	Pankreaskopf C25.0		Pankreaskörper C25.1		Pankreasschwanz C25.2		Gesamt
<b>Lokalrezidiv</b>	76	42%	12	48%	9	39%	97
<b>Metastase</b>	123	68%	16	64%	16	70%	155

Tabelle 10: Rezidivverteilung anhand der Tumorlokalisierung

Bei der Untersuchung des Verteilungsmusters der Lokalrezidive und Metastasen im Bezug zur Tumorlokalisierung entstanden die in Tabelle 11 abgebildeten Ergebnisse. In der Gruppe der Patienten mit einem Pankreaskopftumor trat bei 29% ( $n=53/\sum n=181$ ) der Patienten kein erkennbarer Progress der Erkrankung auf. In der Gruppe der Pankreaskörpertumore waren 7 (28%) Patienten ohne Progress und in der Gruppe der Pankreasschwanztumore entwickelten 22% ( $n=5/\sum n=23$ ) der Patienten weder ein Lokalrezidiv noch eine Metastase. 3% ( $n=5/\sum n=181$ ) der Patienten mit einem Pankreaskopftumor entwickelten im Verlauf nur ein Lokalrezidiv. In der Gruppe der Pankreaskörpertumore waren es 8% ( $n=2/\sum n=25$ ) und bei Pankreasschwanztumoren 9% ( $n=2/\sum n=23$ ). Nur eine Metastase trat in 52 von 181 (29%) Pankreaskopftumoren auf. Bei den Pankreaskörpertumoren entwickelten 24% ( $n=6/\sum n=25$ ) der Patienten nur eine Metastase, bei den Pankreasschwanztumoren belief sich dieser Anteil auf 39% ( $n=9/\sum n=23$ ). Dafür traten in der Gruppe der Pankreasschwanztumore verhältnismäßig weniger Lokalrezidive in Kombination mit einer Metastase auf (30%;  $n=7/\sum n=23$ ). Bei den Pankreaskörpertumoren bildeten 40% ( $n=10/\sum n=25$ ) der Patienten sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Metastase aus. Bei den Pankreaskopftumoren wurden bei 71 Patienten ein Lokalrezidiv und eine Metastase diagnostiziert, dies entsprach 39% ( $n=71/\sum n=181$ ) aller Patienten mit einem Pankreaskopftumor.

LR und Met Verteilung	Pankreaskopf C25.0	Pankreaskörper C25.1	Pankreasschwanz C25.2	Gesamt
<b>Kein LR und Keine Met</b>	53	7	5	65
<b>Nur LR</b>	5	2	2	9
<b>Nur Met</b>	52	6	9	67
<b>LR + Met</b>	71	10	7	88
<b>Summe</b>	181	25	23	229

Tabelle 11: Progress im Vergleich der verschiedenen Tumorlokalisationen; Tumorlokalisierung anhand der ICD 10 Klassifikation

## Progress anhand Tumorlokalisation

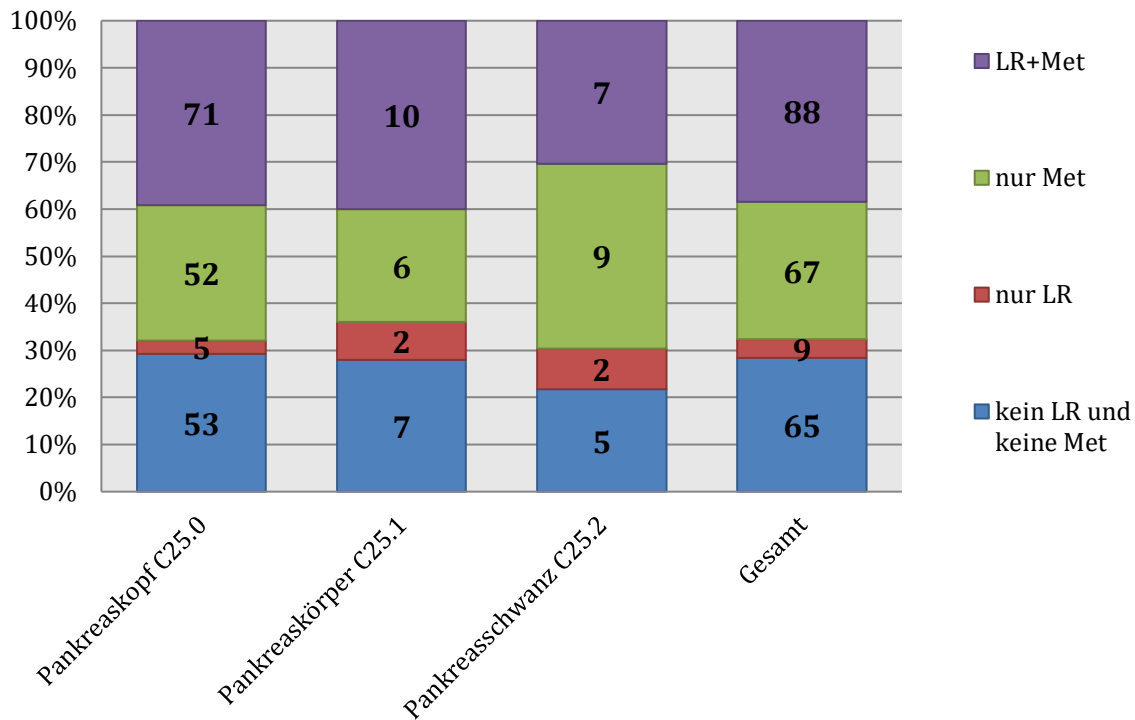


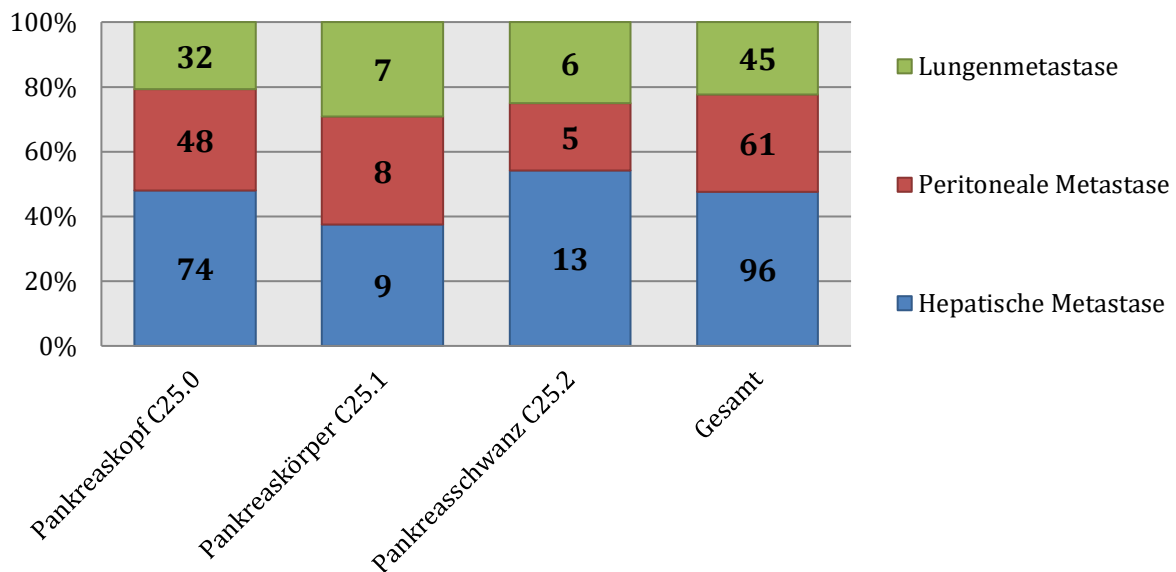
Diagramm 9: Progress im Vergleich der verschiedenen Tumorlokalisationen; Tumorlokalisation anhand der ICD 10 Klassifikation

Die Verteilung der Metastasen bezogen auf die Tumorlokalisation ist in Tabelle 12 dargestellt. 48% ( $n=74/\sum n=154$ ) der Pankreaskopftumore entwickelten eine Metastase in der Leber. Eine peritoneale Metastase trat bei 31% ( $n=48/\sum n=154$ ) der Patienten auf und bei 21% ( $n=32/\sum n=154$ ) der Patienten mit einem Pankreaskopftumor kam es zu einer pulmonalen Metastase. Bei den 25 Pankreaskörpertumoren bildeten sich im Verlauf bei 9 (38%) Patienten eine hepatische Metastase, bei 8 (33%) Patienten eine peritoneale Metastase und bei 7 (29%) Patienten eine pulmonale Metastase. In der Patientengruppe der Pankreasschwanztumore kam es in 54% ( $n=13/\sum n=24$ ) der Fälle zum Auftreten einer hepatischen Metastase, in 21% ( $n=5/\sum n=24$ ) der Fälle zu einer peritonealen und in 25% ( $n=6/\sum n=24$ ) der Fälle zu einer pulmonalen Metastase. Dies entsprach keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Tumorlokalisation und dem Metastasierungsverhalten.

Metastasenlokalisation	Pankreaskopf C25.0	Pankreaskörper C25.1	Pankreasschwanz C25.2	Gesamt
Hep Metastase	74	9	13	96
Per Metastase	48	8	5	61
Pul Metastase	32	7	6	45
Summe	154	24	24	202

Tabelle 12: Metastasenlokalisation im Vergleich der verschiedenen Tumorlokalisationen; Tumorlokalisation anhand der ICD 10, nur die häufigsten Metastasenlokalisationen berücksichtigt

## Metastasenlokalisierung anhand Tumorlokalisierung



**Diagramm 10: Metastasenlokalisierung im Vergleich der verschiedenen Tumorlokalisierungen; Tumorlokalisierung anhand der ICD 10, nur die häufigsten Metastaselokalisierungen berücksichtigt**

### 3.2 Statistische Analyse LR und Met Auftreten

Mithilfe von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat Test wurde getestet, ob bestimmte Tumormerkmale und Patientenmerkmale einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Metastase haben. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

#### 3.2.1 Einflussfaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs

##### 3.2.1.1 Univariate Faktorenanalyse

Getestet wurde, ob eine adjuvante Chemotherapie, ein CA 19-9 Anstieg im Verlauf, ein CA 19-9 Wert über 100 U/ml bzw. 300 U/ml um den Operationszeitpunkt, das Geschlecht, eine Perineuralinvasion des Tumors, die Operationsmethode, eine venöse Gefäßresektion, ein Lymphknotenbruch des Tumors, ein venöser Gefäßeinbruch des Tumors, die Größe des Tumors durch die T Klassifikation, die N Klassifikation, das Grading, der tumorfreie Resektionsrand von 1mm, die genetische Mutation des Tumors, die Tumormorphologie und die Tumorlokalisierung einen Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs haben. Tabelle 13 und Tabelle 14 zeigen zusammengefasst alle Variablen mit einem signifikanten Einfluss.

#### Tumorbezogene Faktoren

Von den tumorbezogenen Faktoren zeigten die Tumorgröße, ein Lymphknotenbefall, der Differenzierungsgrad, eine Perineuralinvasion sowie ein tumorfreier Resektionsrand von mehr

als einem Millimeter einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs. Ein Lokalrezidiv trat bei einem höheren T Status signifikant häufiger auf (p-Wert < 0,001). Bei der Gruppe der T1 Tumore entwickelten lediglich 7 Patienten ein Lokalrezidiv, wohingegen bei der Gruppe der T4 Tumore bei 13 von 15 Patienten ein Lokalrezidiv entstand. Beim Vergleich der T2 mit den T3 Tumoren war dieselbe Tendenz zu erkennen, T3 Tumore bildeten verhältnismäßig mehr Lokalrezidive als T2 Tumore. Ebenfalls traten mit steigendem N Status verhältnismäßig signifikant mehr Lokalrezidive auf (p-Wert = 0,002). Bei einem N0 Tumor kam es nur in 16 von 66 Fällen zu einem Lokalrezidiv, wohingegen mehr als die Hälfte der N2 Tumore ein Lokalrezidiv bildeten. Eine Perineuralinvasion des Tumors hatte signifikant häufiger ein Lokalrezidiv im Verlauf der Erkrankung zur Folge (p-Wert = 0,04). Nur ca. 11% der Patienten ohne eine Perineuralinvasion des Tumors entwickelten ein Lokalrezidiv. Demgegenüber trat bei ca. 46% der Patienten mit einer Perineuralinvasion des Tumors ein Lokalrezidiv auf. Ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs hatte die Stärke der Perineuralinvasion (p-Wert = 0,003). Bei Patienten mit einem Tumor, dessen Perineuralinvasionsindex größer als der Median der Perineuralinvasion war, entstand bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Lokalrezidiv ( $n=53/\sum n=94$ ). Bei der Betrachtung der Gruppe der Patienten mit einem  $P_n < \text{Median}$ , verschob sich das Verhältnis zugunsten der Gruppe ohne Lokalrezidiv ( $n=61$  vs.  $n=33$ ). Ein tumorfreier Resektionsrand wirkte sich wie folgt aus: Patienten mit einem  $R > 1\text{mm}$  wiesen bei den Beobachtungen verhältnismäßig signifikant weniger Lokalrezidive vor, als Patienten mit einem  $R < 1\text{mm}$ . Bei einem  $R > 1\text{mm}$  wurde in 29% ( $n=29/\sum n=100$ ) der Fälle ein Lokalrezidiv detektiert. Bei der Gruppe der Patienten mit  $R < 1\text{mm}$  belief sich dieser Anteil auf knapp mehr als 50% ( $n=61/\sum n=121$ ).

<b>Variable</b>	<b>Kein LR</b>	<b>LR</b>	<b>P-Wert</b>
<b>T Klassifikation (n=229)</b>	n=132	n=97	<0,001
T1	23 (17,4%)	7 (7,2%)	
T2	85 (64,4%)	54 (55,7%)	
T3	22 (16,7%)	23 (23,7%)	
T4	2 (1,5%)	13 (13,4%)	
<b>N Klassifikation (n=229)</b>	n=132	n=97	
N0	50 (37,9%)	16 (16,5%)	0,002
N1	51 (38,6%)	47 (48,5%)	
N2	31 (23,5%)	34 (35,1%)	
<b>Grading (n=229)</b>	n=132	n=97	0,18
G1	14 (10,6%)	5 (5,2%)	
G2	57 (43,2%)	42 (43,3%)	
G3	58 (43,9%)	50 (51,5%)	
G4	3 (2,3%)	0 (0%)	
<b>Perineuralinvasion (n=196)</b>	n=109	n=87	0,04
Nein	8 (7,3%)	1 (1,1%)	
Ja	101 (92,6%)	86 (98,9%)	
<b>Pn Median (n=188)</b>	n=102	n=86	0,003
<Median	61 (59,8%)	33 (38,4%)	
>Median	41 (40,2%)	53 (61,6%)	
<b>R 1mm (n=229)</b>	n=132	n=97	<0,001
>1mm	71 (53,8%)	29 (29,9%)	
<1mm	60 (45,5%)	61 (63,9%)	
Unklar	1 (0,8%)	6 (6,2%)	

**Tabelle 13: Einfluss der tumorbezogenen Variablen auf das Auftreten eines Lokalrezidivs**

Zusätzlich trat ein Lokalrezidiv signifikant häufiger bei Patienten mit einem Anstieg im CA 19-9 Level während der Beobachtungszeit auf (p-Wert = 0,004). Bei einem CA 19-9 Wert von über 100 U/ml bzw. 300 U/ml um den Operationszeitpunkt resultierte signifikant häufiger ein Lokalrezidiv (p-Wert = 0,004 bzw. 0,006). Nur 12 Patienten mit einem CA 19-9 Wert unter 100 U/ml entwickelten ein Lokalrezidiv. Ebenfalls signifikant häufiger traten Lokalrezidive bei einem venösen und einem lymphatischen Einbruch des Tumors auf. Es bildeten sich nur bei 2 Patienten ein Lokalrezidiv, bei denen der Tumor nicht auf die Lymphgefäße übergegriffen hatte. Bei Tumoren mit einem Lymphleinbruch kam es jedoch in knapp der Hälfte der Fälle zu einer Ausbildung eines Lokalrezidivs.

<b>Variable</b>	<b>Kein LR</b>	<b>LR</b>	<b>P-Wert</b>
<b>CA 19-9 Anstieg (n=118)</b>	n=66	n=52	0,004
Nein	38 (57,6%)	16 (30,8%)	
Ja	28 (42,4%)	36 (69,2%)	
<b>CA 19-9 &gt;100 (n=97)</b>	n=57	n=40	0,004
Nein	34 (59,6%)	12 (30%)	
Ja	23 (40,4%)	28 (70%)	
<b>CA 19-9 &gt;300 (n=97)</b>	n=57	n=40	0,006
Nein	45 (78,9%)	21 (52,5%)	
Ja	12 (21,1%)	19 (47,5%)	
<b>Venöser Einbruch (n=49)</b>	n=31	n=18	0,013
Nein	20 (64,5%)	5 (27,8%)	
Ja	11 (35,5%)	13 (72,2 %)	
<b>Lymphheinbruch (n=67)</b>	n= 42	n=25	0,003
Nein	18 (42,9%)	2 (8%)	
Ja	24 (57,1%)	23 (92%)	

Tabelle 14: Einfluss der Tumormarker und histologischen Merkmale auf das Auftreten eines Lokalrezidivs

### 3.2.1.2 Multifaktorielles Regressionsmodell

Zur Überprüfung, welcher der in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren den größten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs hat, wurde ein Modell zur logistischen Regression verwendet. In das Modell flossen die Tumorgöße, der N Status, der Differenzierungsgrad, die Perineuralinvasion und der Resektionsrand ein. Zuerst wurde ein Modell mit den exakten Werten der Tumorgöße und des Pn Index berechnet, danach eine kategoriale logistische Regression. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 15 und Tabelle 16 dargestellt.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Variablen stellten sich der tumorfreie Resektionsrand von einem Millimeter und die Perineuralinvasionsstärke als die einzigen signifikanten Variablen dar (p-Wert = 0,027 und 0,007). Patienten mit einem Tumor, der einen Nerven mehr infiltrierte, hatten ein 5,5% erhöhtes Risiko im Verlauf ein Lokalrezidiv auszubilden. Bei Patienten mit einem tumorfreien Resektionsrand von weniger als einem Millimeter erhöhte sich das Risiko um 2,6% ein Lokalrezidiv zu entwickeln.

<b>Variable</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<b>Pn Index</b>	0,007	1,055	1,015 -1,096
<b>N Status</b>	0,055	1,515	0,991 -2,314
<b>Grading</b>	0,428	1,209	0,757 -1,931
<b>T mm</b>	0,564	1,006	0,987 -1,025
<b>R 1mm</b>	0,027	1,026	1,003 - 1,050

Tabelle 15: Logistische Regressionsanalyse des Lokalrezidivauftritts

Bei der kategorialen Regressionsanalyse zeigte sich lediglich der Lymphknotenbefall als signifikanter Einflussfaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs (p-Wert = 0,009). Verglichen wurden die in Tabelle 16 dargestellten Variablen jeweils mit der ersten Kategorie der Variablen. Dementsprechend hatten Patienten mit einem Tumor im Stadium N1 ein 3-fach erhöhtes Risiko ein Lokalrezidiv auszubilden, verglichen mit Patienten, deren Tumor sich im Stadium N0 befand.

<b>Variable</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<b>T4</b>	0,089	5,564	0,771 - 40,118
<b>N1</b>	0,009	3,008	1,319 - 6,861
<b>G2</b>	0,119	2,730	0,773 - 9,633
<b>R 1mm</b>	0,121	1,723	0,866 - 3,425
<b>Pn</b>	0,077	7,102	0,810 - 62,277

Tabelle 16: Kategoriale logistische Regressionsanalyse des Lokalrezidivauftritts

### 3.2.2 Einflussfaktoren für das Auftreten einer Metastase

#### 3.2.2.1 Univariate Faktorenanalyse

Als Einflussfaktoren wurden dieselben Variablen wie bei der Testung des Lokalrezidivs verwendet. Dazu zählten: eine adjuvante Chemotherapie, ein CA 19-9 Anstieg im Verlauf, ein CA 19-9 Wert über 100 bzw. 300 U/ml um den Operationszeitpunkt, das Geschlecht, eine Perineuralinvasion des Tumors, die Operationsmethode, eine venöse Gefäßresektion, ein Lymphknotenbruch des Tumors, ein venöser Gefäßeinbruch des Tumors, die Größe des Tumors durch die T Klassifikation, die N Klassifikation, das Grading, der tumorfreie Resektionsrand, die genetische Mutation des Tumors, die Tumormorphologie und die Tumorlokalisierung. Die signifikanten Ergebnisse dieser univariaten Faktorenanalyse sind in Tabelle 17 und Tabelle 18 dargestellt.

Eine Erkrankung mit befallenen Lymphknoten ging signifikant häufiger mit einer Metastasierung des Tumors einher. In der Gruppe der Patienten ohne einen Lymphknotenbefall traten Fernmetastasen in etwas weniger als der Hälfte (47%) der Fälle auf. Bei der Gruppe der Patienten mit einem N1 Tumor wurden mehr als doppelt so viele Patienten mit einer Metastase als ohne beobachtet (n=72 vs. n=26). Bei der Betrachtung der Tumore im Stadium T3 fiel auf, dass aus dieser Gruppe bei mehr als dreimal so vielen Patienten eine Metastase detektiert wurde, als dass keine Metastase entdeckt wurde (n=51 vs. n=14). Einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen wies der Differenzierungsgrad des Tumors mit einem p=0,005 auf. Metastasen entwickelten sich gehäuft bei undifferenzierten Tumoren, also einem hohen G Status, verglichen mit gut differenzierten Tumoren. Zum Beispiel wurden bei G2 Tumoren in



59% (n=59/∑n=99) der Fälle Fernmetastasen detektiert, bei einem G3 Tumor aber bereits in circa 78% (n=84/∑n=108) der untersuchten Fälle. Bei der Unterteilung der Kohorte in Patienten mit und ohne Perineuralinvasion traten Metastasen signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit einer Perineuralinvasion auf (p-Wert = 0,002). Hierbei kam es bei den 187 Patienten mit einer Perineuralinvasion in 132 (70,6%) Fällen zu einer Streuung des Tumors.

<b>Variable</b>	<b>Keine Met</b>	<b>Met</b>	<b>P-Wert</b>
<b>T Klassifikation (n=229)</b>	n=74	n=155	0,111
T1	15	15	
T2	44	95	
T3	12	33	
T4	3	12	
<b>N Klassifikation (n=229)</b>	n=74	n=155	<0,001
N0	34	32	
N1	26	72	
N2	14	51	
<b>Grading (n=229)</b>	n=74	n=155	0,005
G1	10	9	
G2	40	59	
G3	24	84	
G4	0	3	
<b>Pn (n=196)</b>	n=62	n=134	0,002
Nein	7	2	
Ja	55	132	
<b>R 1mm (n=222)</b>	n=73	n=149	0,142
> 1mm	38	62	
< 1mm	35	87	

**Tabelle 17: Einfluss der Tumoreigenschaften auf die Metastasierung**

Als weiterer signifikanter Einflussfaktor zeigte sich der Anstieg des CA 19-9 Werts innerhalb des Beobachtungszeitraums. Ein Anstieg des CA 19-9 Werts wurde signifikant häufiger bei Patienten mit einer Metastase beobachtet. In Fällen ohne CA 19-9 Anstieg konnte bei der Mehrheit der Patienten keine Metastasierung festgestellt werden. Bei Patienten mit einem CA 19-9 Anstieg traten bei 58 von 64 (90,6%) Patienten Metastasen auf. Ein niedriger CA 19-9 Wert von unter 100 U/ml zum Operationszeitpunkt führte im Verlauf zu einer signifikant geringeren Anzahl an Metastasen, verglichen mit Patienten, deren CA 19-9 Wert über 100 U/ml lag. Bei der Gruppe mit einem CA 19-9 Wert <100 U/ml fielen im späteren Verlauf bei 52% (n=24/∑n=46) der Patienten Metastasen auf, bei der Gruppe mit einem Wert über 100 U/ml belief sich der Anteil auf 75% (n=40/∑n=51). Die histologische Morphologie des Tumors hatte mit einem p-Wert = 0,007 ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen.

<b>Variable</b>	<b>Keine Met</b>	<b>Met</b>	<b>P-Wert</b>
<b>CA 19-9 Anstieg (n=118)</b>	n=37	n=81	0
Nein	31	23	
Ja	6	58	
<b>CA 19-9 &gt;100 (n=97)</b>	n=33	n=64	0,006
Nein	22	24	
Ja	11	40	
<b>Tumormorphologie (n=114)</b>	n=29	n=85	0,007
Klassisch (duktal)	12	45	
Variante (tubulär/lobulär)	7	4	
Cribriform	5	8	
Andere Komponenten	5	28	

Tabelle 18: Einfluss der Tumormarker und histologischen Merkmale auf die Metastasierung

### 3.2.2.2 Multifaktorielles Regressionsmodell

Zur Testung, welche Variable auch in Kombination einen Einfluss auf das Auftreten einer Metastase hat, wurde ein Modell zur logistischen Regression berechnet. Miteinbezogen wurden der T Status, N Status, Grading, der Resektionsrand > 1mm und die Perineuralinvasion.

Im logistischen Regressionsmodell waren der N Status und das Grading die einzigen Variablen mit einer signifikanten Auswirkung, siehe Tabelle 19. Der Differenzierungsgrad wies den größten Einfluss auf das Auftreten einer Metastase auf. Mit steigender Grading Kategorie erhöhte sich das Risiko, eine Metastase zu bilden um das 2,2-fache. Die Auswirkung des N Status des Tumors belief sich auf ein 1,7-fach erhöhtes Risiko.

<b>Variable</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<b>N Status</b>	0,017	1,737	1,104 - 2,733
<b>G Status</b>	0,002	2,205	1,336 - 3,637
<b>R 1mm</b>	0,177	1,016	0,993 - 1,040
<b>T mm</b>	0,419	1,009	0,987 - 1,033
<b>Pn Index</b>	0,360	1,020	0,978 - 1,064

Tabelle 19: Multifaktorielles Regressionsmodell der Metastasierung

Die kategorial logistische Regression zur Differenzierung innerhalb der Untergruppen ist in Tabelle 20 dargestellt. Als Referenz galt jeweils die erste Unterkategorie der jeweiligen Variablen. Eine signifikante Risikoerhöhung war beim N Status ( $p=0,002$ ), dem Grading ( $p=0,006$ ) und einer Perineuralinvasion ( $p=0,005$ ) zu erkennen. Ein Tumor im Stadium N1 zeigte im Vergleich zu einem N0 Tumor ein um das 3,1-fach erhöhte Risiko einer Metastasierung. Bei einem N2 Tumor im Vergleich zu einem N0 Tumor belief sich diese Risikoerhöhung auf das 3,9-fache. Bei der Betrachtung des Differenzierungsgrads des Tumors

wies ein G3 Tumor ein um 4,7-fach erhöhtes Risiko auf, verglichen mit einem G1 Tumor. Die größte Risikoerhöhung ging mit einer Perineuralinvasion des Tumors einher. Bezogen auf Tumore ohne eine Perineuralinvasion hatten Patienten mit einem Tumor mit Pn ein um das 11,3-fach erhöhte Risiko, im Verlauf eine Metastase auszubilden. Die Tumorgröße und der Resektionsrand stellten in diesem errechneten Modell keinen signifikanten Einflussfaktor auf das Auftreten einer Metastase dar (p-Wert = 0,754 bzw. 0,994).

<b>Variable</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<b>N 1</b>	0,002	3,124	1,496 - 6,527
<b>N 2</b>	0,002	3,879	1,635 - 9,200
<b>G 3</b>	0,006	4,709	1,544 - 14,359
<b>T 4</b>	0,754	1,310	0,242 - 7,078
<b>Pn Ja</b>	0,005	11,319	2,065 - 62,035
<b>R 1mm</b>	0,994	1,003	0,503 - 2,001

Tabelle 20: Kategoriale logistische Regression der Metastasierung

### 3.2.3 Einflussfaktoren für das Auftreten von Metastasen und eines Lokalrezidivs

Als Nächstes wurde getestet, welche Faktoren einen Einfluss auf das Auftreten eines singulären Lokalrezidivs, einer Metastasierung oder auf eine Kombination beider Ereignisse haben.

#### Tumorbedingte Faktoren

Die Perineuralinvasion hatte mit einem p-Wert von 0,017 einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Metastasen und Lokalrezidiven. Von 9 Patienten mit einem Tumor ohne Perineuralinvasion entwickelte lediglich ein Patient sowohl eine Metastase als auch ein Lokalrezidiv und ein Patient eine Metastase. Demgegenüber belief sich der Anteil ohne Progress bei Patienten mit einer Perineuralinvasion auf 26% ( $n=48/\sum n=187$ ). Die Mehrzahl der perineuralinvasiven Tumore, 79 von 187 (42%), entwickelten sowohl eine Metastase als auch ein Lokalrezidiv und in 53 Fällen traten Metastasen ohne ein Lokalrezidiv auf. Auch die Perineuralinvasionsstärke zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf diese Verteilung. Bei einer Pn kleiner als der Median traten jeweils bei einem Drittel der Patienten nur eine Metastase, eine Metastase in Kombination mit einem Lokalrezidiv und kein Progress auf. Bei zwei Patienten bildete sich ein singuläres Lokalrezidiv. Zeigte sich die Perineuralinvasion größer als der Median, trat eine Kombination aus Metastase und Lokalrezidiv mehr als doppelt sooft auf als ein progressfreier Verlauf (kein Progress  $n=19$  vs. LR und Met  $n=48$ ). Zusätzlich erwies sich die T Klassifikation als signifikanter Einflussfaktor auf die Verteilung der Metastasen und Lokalrezidive ( $p=0,001$ ). Bei einem T1 Tumor kam es bei der Hälfte ( $n=15/\sum n=30$ ) der Patienten zu keinem Progress, 8 (27%) Patienten bildeten im

Verlauf eine Metastase und 7 (23%) eine Metastase mit einem Lokalrezidiv. Bei einem T 2 Tumor traten verhältnismäßig mehr Metastasen und Lokalrezidive auf, wobei 40 (29%) Patienten ohne Progress beobachtet wurden. 45 (32%) Patienten entwickelten nur eine Metastase und 50 (36%) Patienten eine Metastase in Kombination mit einem Lokalrezidiv. Zusätzlich entstand bei 4 Patienten nur ein Lokalrezidiv. Bei einem T4 Tumor blieb kein Patient frei von einem Lokalrezidiv oder einer Metastase. Beim Betrachten des Lymphknotenstatus fiel auf, dass mit zunehmendem N Status die Anzahl der tumorfreien Patienten abnimmt. Bei einem N0 Tumor hatte die Hälfte ( $n=33/\sum n=66$ ) der Patienten kein Lokalrezidiv oder eine Metastase, bei einem N1 Tumor waren es 22% ( $n=22/\sum n=98$ ) und bei den N2 Tumoren 15% ( $n=10/\sum n=65$ ). Mit steigender N Klassifikation stieg hingegen der Anteil der Patienten mit einer Metastase in Kombination mit einem Lokalrezidiv. In der Gruppe der N0 Tumore trat diese Kombination in 15 von 66 (23%) Fällen auf, in der Gruppe der N2 Tumore in 30 von 65 (46%) Fällen. Ein signifikanter Unterschied bei der Verteilung zeigte ebenfalls die Betrachtung des Grading ( $p=0,017$ ). Bei einem G1 Tumor traten in 45% der Fälle ( $n=9/\sum n=20$ ) kein Lokalrezidiv oder Metastasen auf. Bei einem G2 Tumor hingegen wiesen 36% ( $n=22/\sum n=97$ ) der Patienten keinen Progress auf. Bei einem G3 Tumor belief sich dieser Anteil auf 19% ( $n=21/\sum n=108$ ) und bei allen G4 Tumoren wurde eine Metastase detektiert. Eine Kombination aus Metastase und Lokalrezidiv war bei 21% ( $n=4/\sum n=19$ ) aller Patienten mit einem G1 Tumor zu erkennen. Bei der Gruppe der G2 Tumore traten eine Metastase und ein Lokalrezidiv bei 37% ( $n=37/\sum n=99$ ) der Patienten auf und bei den G3 Tumoren war diese Kombination bei 44% ( $n=47/\sum n=108$ ) der Patienten nachweisbar. Unter Berücksichtigung des Resektionsrands von einem Millimeter zeigte sich, dass dieser einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs, einer Metastase oder einer Kombination beider hat ( $p=0,005$ ). Bei einem tumorfreien Resektionsrand von mehr als einem Millimeter trat bei 36 Patienten kein Progress auf, bei 2 Patienten nur ein Lokalrezidiv, bei 35 Patienten nur eine Metastase und bei 27 Patienten eine Kombination aus Lokalrezidiv und Metastase. Insgesamt ließ sich ein R >1mm Status bei 100 Patienten erheben. In der Gruppe der Patienten mit einem R <1mm lag bei 28 von 122 (23%) Patienten keinen Progress, bei 7 (6%) Patienten nur ein Lokalrezidiv, bei 32 (26%) Patienten nur eine Metastase und bei 55 (45%) Patienten sowohl eine Metastase als auch ein Lokalrezidiv vor.

Variable	Kein LR, keine Met	Nur LR	Nur Met	LR + Met	P-Wert
<b>Perineuralinvasion (n=229)</b>	n=65	n=9	n=67	n=88	0,017
Nein	7	0	1	1	
Ja	48	7	53	79	
Keine Infos	10	2	13	8	
<b>Pn Median (n=188)</b>	n=49	n=7	n=53	n=79	0,03
<Median	30	2	31	31	
>Median	19	5	22	48	
<b>T Klassifikation (n=229)</b>	n=65	n=9	n=67	n=88	0,001
T1	15	0	8	7	
T2	40	4	45	50	
T3	10	2	12	21	
T4	0	3	2	10	
<b>N Klassifikation (n=229)</b>	n=65	n=9	n=67	n=88	<0,001
N0	33	1	17	15	
N1	22	4	29	43	
N2	10	4	21	30	
<b>Grading (n=229)</b>	n=65	n=9	n=67	n=88	0,017
G1	9	1	5	4	
G2	35	5	22	37	
G3	21	3	37	47	
G4	0	0	3	0	
<b>R 1mm (n=229)</b>	n=65	n=9	n=67	n=88	0,005
> 1mm	36	2	35	27	
< 1mm	28	7	32	55	
Unklar	1	0	0	6	

**Tabelle 21: Einfluss der Tumormerkmale auf die Rezidivlokalisierung**

Die ermittelten CA 19-9 Werte zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs und Metastasen (siehe Tabelle 22). Von insgesamt 54 Patienten ohne einen Anstieg des CA 19-9 Werts entwickelten 29 (54%) keine Metastase oder ein Lokalrezidiv und nur 14 (26%) ein Lokalrezidiv in Kombination mit einer Metastase. In der Gruppe der Patienten mit einem CA 19-9 Anstieg hingegen traten bei 34 von 64 (53%) Patienten sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Metastase auf. Nur 4 (6%) Patienten mit einem Anstieg des CA 19-9 Werts blieben tumorfrei. Ein Anstieg des CA 19-9 im Verlauf ging demnach mit einer signifikant erhöhten Rückfallrate der Erkrankung einher ( $p=0$ ). Auch ein erhöhter CA 19-9 Wert von über 100 U/ml bzw. 300 U/ml stellte sich mit einer signifikant erhöhten Rate an Lokalrezidiven und Metastasen dar ( $p=0,012$  bzw.  $0,034$ ). Von den 37 Patienten mit einem Lokalrezidiv und einer Metastase zeigten 26 (70%) einen CA 19-9 Wert von über 100 U/ml und 17 einen Wert von über 300 U/ml. Zum Vergleich beliefen sich die CA 19-9 Werte der

Patientengruppe ohne ein Lokalrezidiv oder eine Metastase in 21 von 30 (70%) Fällen auf unter 100 U/ml und in 25 (83%) Fällen auf unter 300 U/ml.

<b>Variable</b>	<b>Kein LR, keine Met</b>	<b>Nur LR</b>	<b>Nur Met</b>	<b>LR + Met</b>	<b>P-Wert</b>
<b>CA 19-9 Anstieg</b>	n=33	n=4	n=33	n=48	0
Nein	29	2	9	14	
Ja	4	2	24	34	
<b>CA 19-9 &gt;100</b>	n=30	n=3	n=27	n=37	0,012
<100	21	1	13	11	
>100	9	2	14	26	
<b>CA 19-9 &gt;300</b>	n=30	n=3	n=27	n=37	0,034
<300	25	1	20	20	
>300	5	2	7	17	

Tabelle 22: Einfluss des Tumormarkers CA 19-9 auf die Metastasierung und das Auftreten eines Lokalrezidivs

Die Operationsmethode, eine venöse Gefäßresektion und ein venöser Tumoreinbruch erwiesen sich nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die Aufteilung bzw. das Auftreten von Metastasen in Kombination mit einem Lokalrezidiv (siehe Tabelle 23). Ein Einbruch des Tumors ins Lymphgewebe hingegen verfügte über einen signifikanten Einfluss ( $p=0,026$ ). Bei 19 von 21 Patienten mit einem Lokalrezidiv und einer Metastase war ein Lympheinbruch des Tumors auszumachen. Von den 20 Tumoren ohne einen Lympheinbruch entwickelte sich 6 Patienten eine Metastase und bei 2 Patienten eine Metastase und ein Lokalrezidiv. Bei den übrigen 12 Patienten (60%) war kein Progress detektierbar.

<b>Variable</b>	<b>Kein LR Keine Met</b>	<b>Nur LR</b>	<b>Nur Met</b>	<b>LR + Met</b>	<b>P-Wert</b>
<b>OP Verfahren</b>	n=65	n=9	n=67	n=88	0,0629
ppWhipple	46	4	43	56	
Klassische Whipple	4	0	4	2	
Totale	2	1	4	9	
Linksresektion	10	4	12	14	
Totale (pyloruserhaltend)	3	0	4	6	
Sonstige	0	0	0	1	
<b>Gefäßresektion</b>	n=65	n=9	n=67	n=88	0,176
Keine	43	6	51	52	
Gefäßresektion, venös	22	3	16	36	
<b>Venöser Tumoreinbruch</b>	n=20	n=2	n=11	n=16	0,064
Nein	14	1	6	4	
Ja	6	1	5	12	
<b>Lympheinbruch</b>	n=28	n=4	n=14	n=21	0,026
Nein	12	0	6	2	
Ja	16	4	8	19	

Tabelle 23: Einfluss der Operationsmethode und Tumorausdehnung auf die Metastasierung

Eine stattgefundene Kras oder p16 Mutation zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Metastasierungs- bzw. Rezidivform ( $p=0,077$ ). Die Tumormorphologie hingegen stellte einen signifikanten Einflussfaktor ( $p=0,034$ ) dar. Unter den Patienten ohne Progress handelte es sich in der Mehrheit ( $n=11/\sum n=27$ ) um klassische duktale Tumore. Bei 7 tubulären oder lobulären Tumoren und 4 cribriformen Tumoren fand kein Progress statt. Unter den 37 Patienten mit nur einer Metastase befanden sich 20 Patienten mit einem klassischen Tumor, 5 mit einem cribriformen und 12 mit einem Tumor mit anderen Komponenten. Unter den Tumoren, die im Verlauf eine Metastase und ein Lokalrezidiv bildeten, befanden sich 25 klassische duktale Varianten, 4 tubuläre oder lobuläre, 3 cribriforme Varianten und 16 andere Komponenten.

<b>Variable</b>	<b>Kein LR, Keine Met</b>	<b>nur LR</b>	<b>nur Met</b>	<b>LR + Met</b>	<b>P-Wert</b>
<b>P16, Kras Mutation</b>	n=27	n=2	n=37	n=48	0,077
Intakt	2	0	1	0	
P16 intakt	5	0	5	10	
Kras intakt	1	0	3	4	
Mutiert	19	2	28	34	
<b>Tumormorphologie</b>	n=27	n=2	n=37	n=48	0,034
Klassisch (duktal)	11	1	20	25	
Variante (tub/lob)	7	0	0	4	
Cribriform	4	1	5	3	
Andere Komponenten	5	0	12	16	

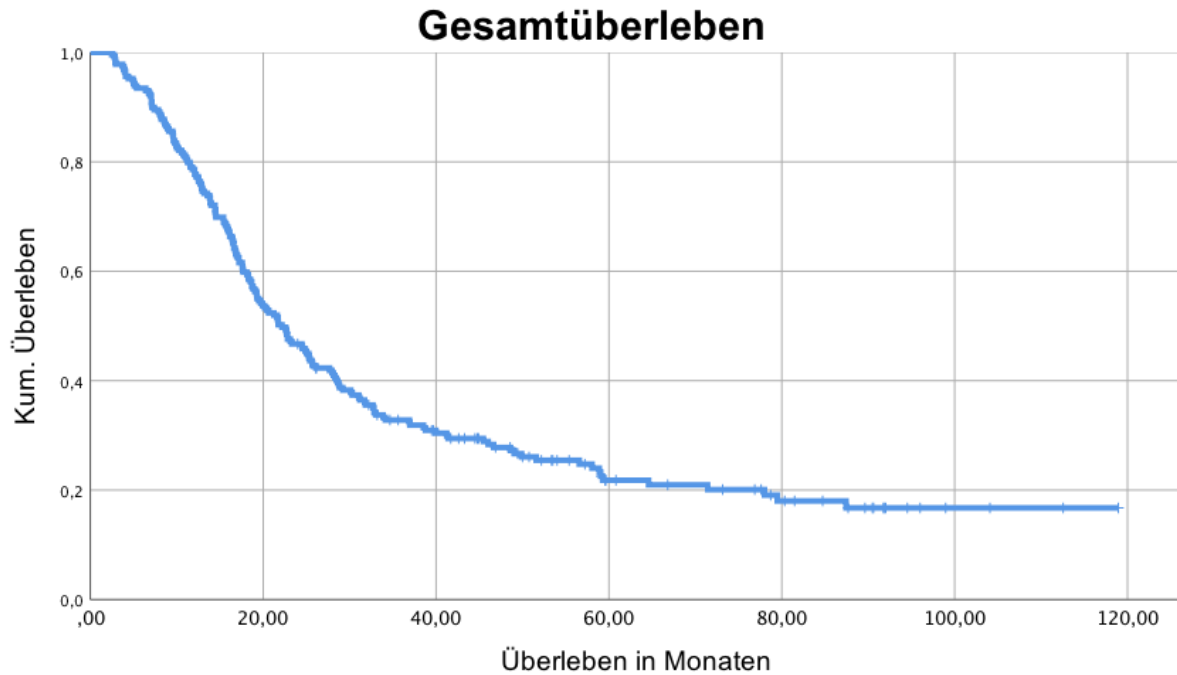
Tabelle 24: Einfluss der Tumorphistologie auf die Metastasierung und das Auftreten eines Lokalrezidivs

### 3.3 Überlebensanalyse

Das Gesamtüberleben wurde in diesem Modell mithilfe der Kaplan-Meier-Kurve berechnet und analysiert. Vergleiche auf signifikante Differenzen zwischen verschiedenen Patientengruppen erfolgten mittels Testung durch Log-Rank Test.

#### 3.3.1 Univariate Analyse

Das Gesamtüberleben der Patienten betrug in dieser Studie im Median 22,18 Monate. Dabei belief sich das 1-Jahres-Überleben auf 78,6%. Das 2- bzw. 3- Jahre-Überleben lag bei 46,7% bzw. 32,8%. Von den beobachteten Patienten überlebten knapp mehr als ein Fünftel (21,8%) die ersten 5 Jahre nach der Operation.



**Diagramm 11: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben**

Das Metastasierungsverhalten des Tumors erwies sich als ein signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben mit einem p-Wert des Log-Rank Tests  $<0,001$ . Patienten, die im Verlauf keinen Progress vorwiesen, überlebten im Median mindestens 46 Monate. Damit überlebte diese Patientengruppe mehr als doppelt so lange wie Patienten, die nur eine Metastase (18,1 Mo) oder eine Metastase und ein Lokalrezidiv (18,7 Mo) entwickelten. Im Median 16,6 Monate und damit am kürzesten überlebten Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv ohne begleitende Metastasen auftrat.

### **Tumorbezogene Variablen**

Beim Vergleich der verschiedenen tumorbezogenen Variablen im Hinblick auf das Gesamtüberleben, zeigten der T Status, N Status, Differenzierungsgrad, Resektionsrand, die Perineuralinvasion und der p16 und Kras Status einen signifikanten Einfluss. Mit steigendem T Status des Tumors sank der Median des Gesamtüberlebens. Patienten mit einem T1 Tumor überlebten im Median mit 59 Monaten am längsten, gefolgt von Patienten mit einem T2 Tumor, die 22,7 Monate überlebten. Das kürzeste mediane Gesamtüberleben mit 14,4 Monaten wies die Kohorte der Patienten mit einem T4 Tumor auf. Dieselbe Tendenz ließ sich beim Lymphknotenstatus erkennen. Hier überlebten Patienten mit einem geringeren N Status im Median länger als Patienten mit vielen befallenen Lymphknoten. Die Gruppe der Patienten ohne Lymphknotenbefall des Tumors (N0) überlebte im Median 49,1 Monate. Die Patienten der Gruppe der N1 Tumore überlebten im Median 19,2 Monate und die der N2 Tumore 17,2



Monate. Dieser Unterschied konnte mit einem  $p < 0,001$  im Log-Rank Test als signifikant eingestuft werden. Bei der Analyse des Einflusses des Differenzierungsgrads des Tumors war das mediane Gesamtüberleben der Gruppe der G1 Tumore mit 33 Monaten am längsten. Im Median überlebten Patienten mit einem Differenzierungsgrad G3 (16,6 Mo) und G4 (16,9 Mo) fast halb solange.

### Gesamtüberleben - Progress

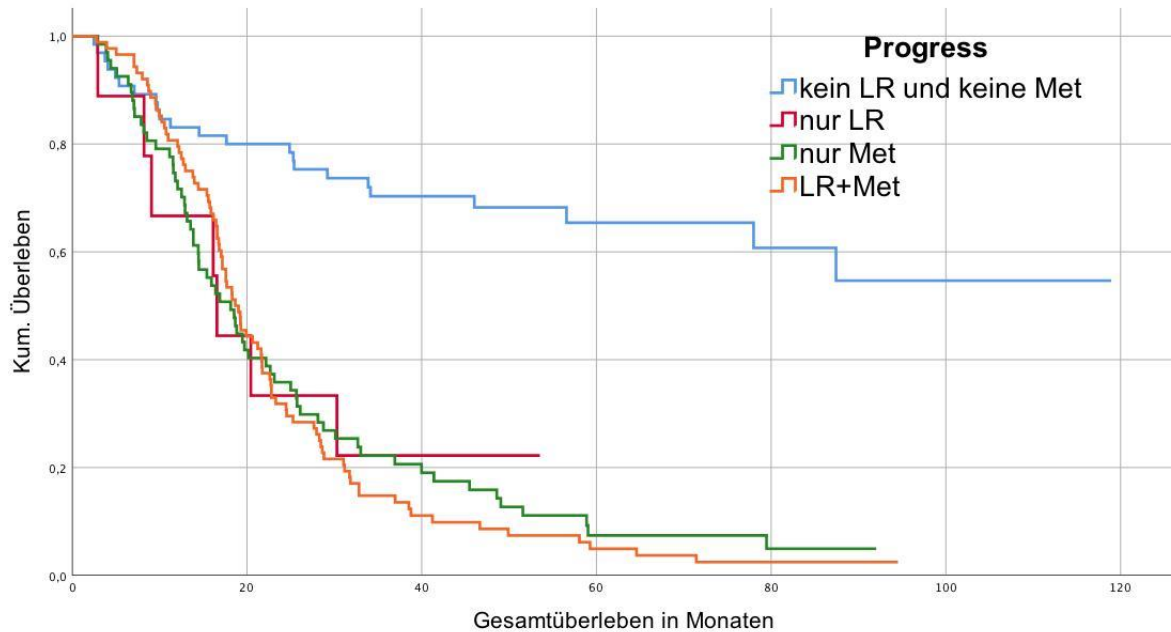


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: Einfluss des Progress auf das Gesamtüberleben, Median des Gesamtüberlebens kein LR und keine Met min. 46 Mo; nur LR 16,6 Mo; nur Met 18,1 Mo; LR + Met 18,7 Mo; Log-Rank  $< 0,001$

### Gesamtüberleben - T Klassifikation

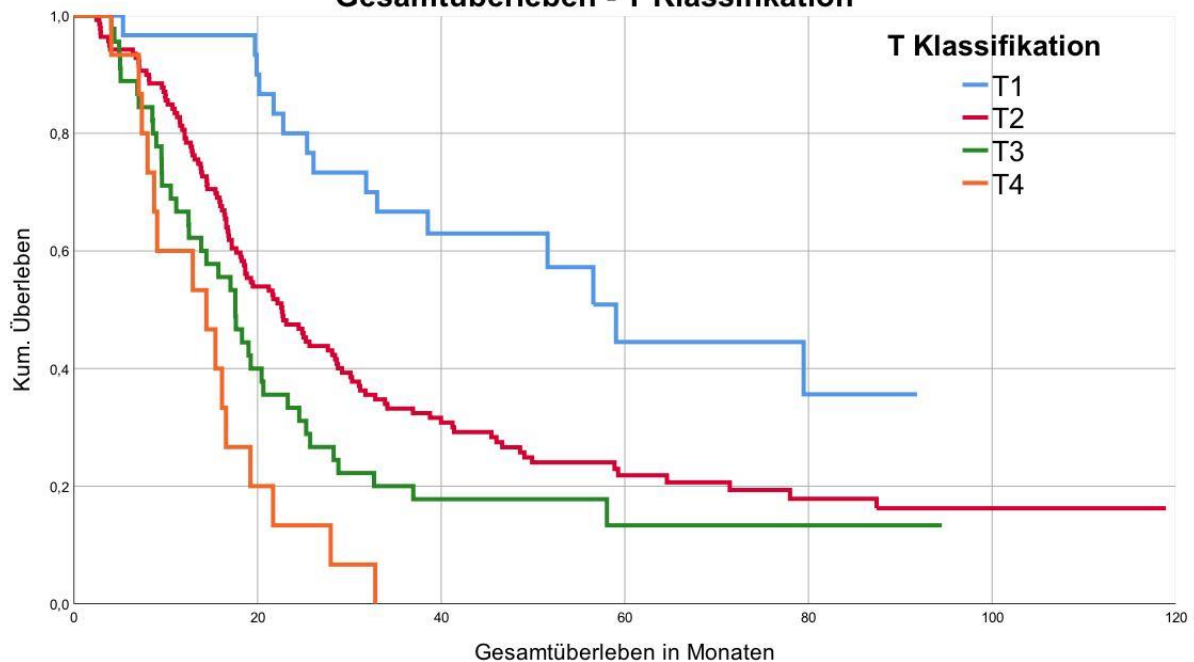
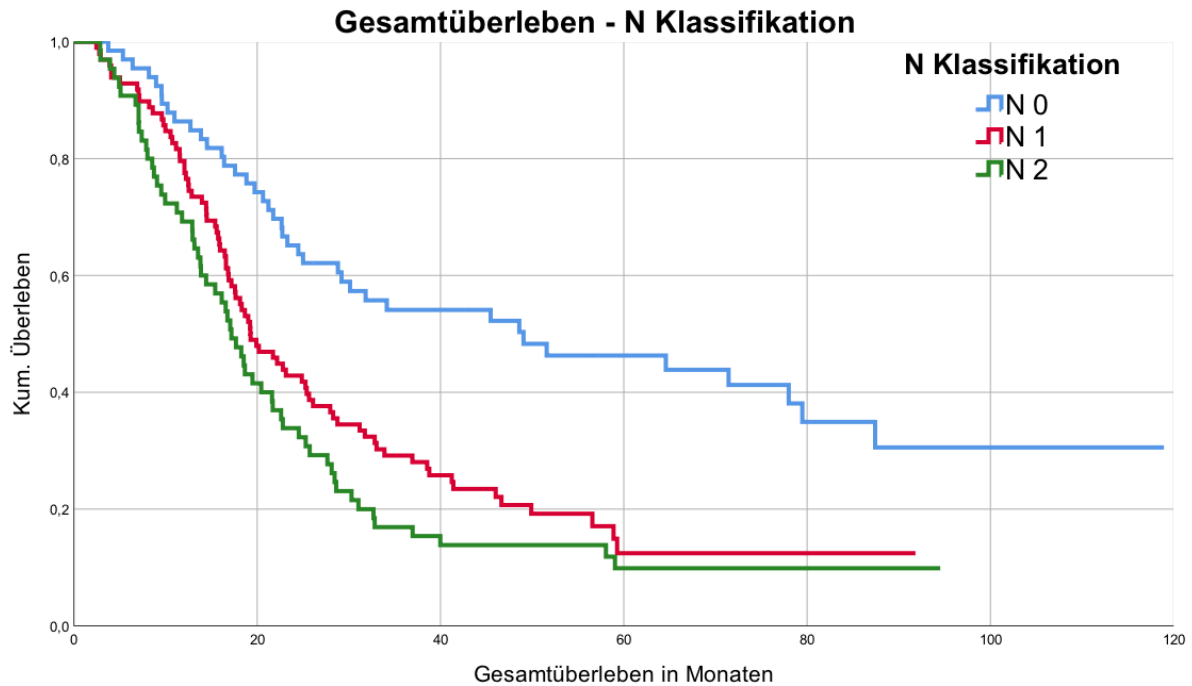
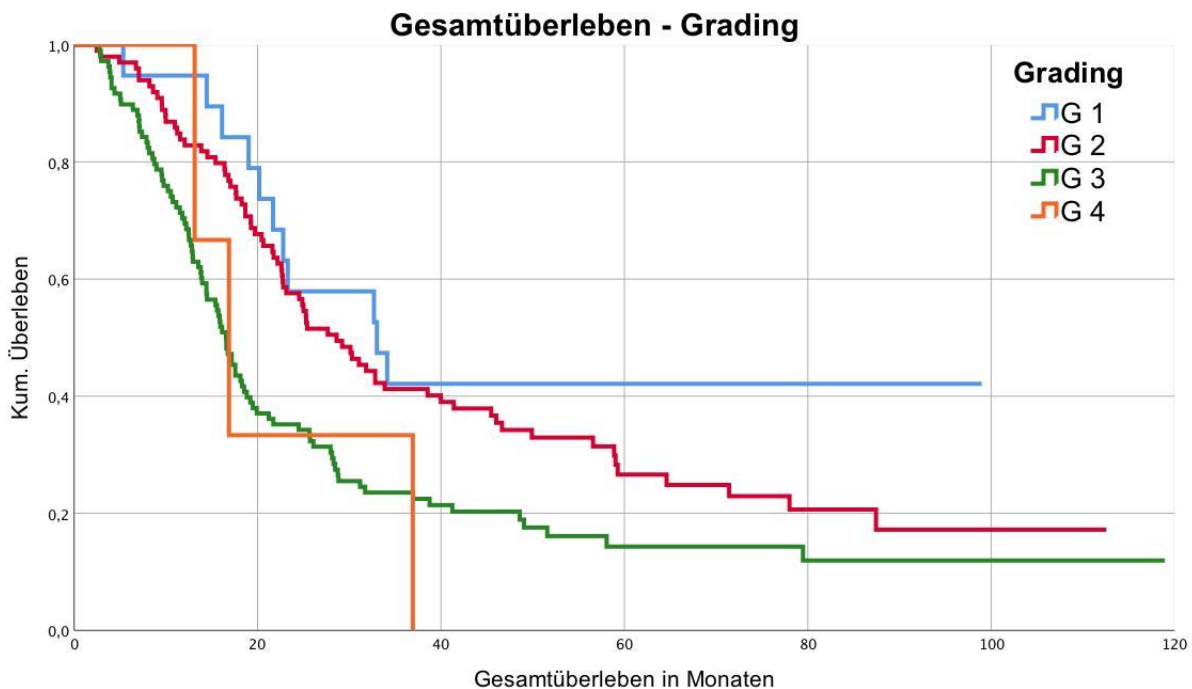


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Einfluss der Tumorgöße auf das Gesamtüberleben, Median T1 59 Mo; T2 22,7 Mo; T3 17,6 Mo; T4 14,4 Mo; Log-Rank  $< 0,001$



**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: Einfluss des Lymphknotenbefalls auf das Gesamtüberleben, Medianes Gesamtüberleben N0 49,1 Mo; N1 19,3 Mo; N2 17,2 Mo; Log-Rank <0,001**



**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: Einfluss des Gradings auf das Gesamtüberleben, Medianes Gesamtüberleben G1 33 Mo; G2 28,6 Mo; G3 16,6 Mo; G4 16,9 Mo; Log-Rank =0,001**

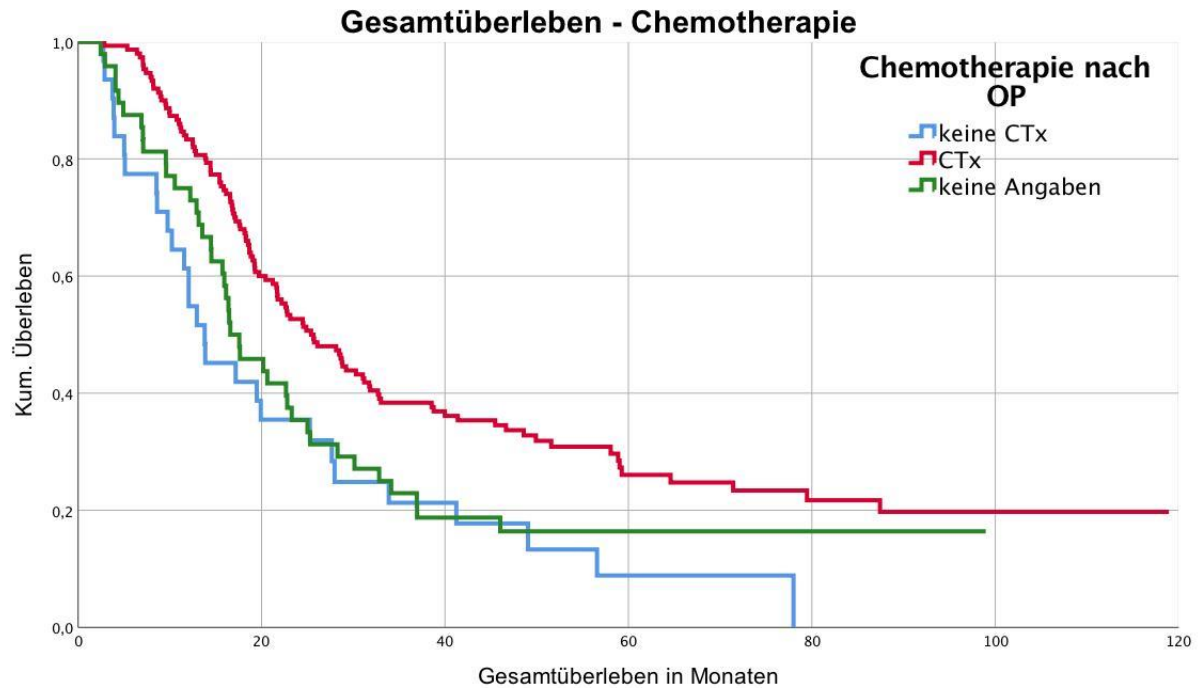
Als weitere signifikante tumorbezogene Einflussfaktoren stellten sich die Perineuralinvasion, der Resektionsrand und der Mutationsstatus heraus. Beim Vergleich der Perineuralinvasion zwischen einer vorhandenen Pn und einer nicht vorhandenen Pn fiel auf, dass Patienten mit einem Tumor mit Pn im Median signifikant kürzer überlebten. Mit einer Pn lag der Median bei 21,22 Monaten und ohne Pn bei mindestens 33 Monaten. Die Perineuralinvasionsstärke

beeinflusste das Gesamtüberleben zusätzlich signifikant. Die Patientengruppe mit einer Pn größer als der Median überlebten im Median 17,64 Monate und damit signifikant kürzer als die Gruppe mit einer Pn kleiner als der Median (22,80 Mo). Eine genetische Mutation im p16 Gen oder Kras Gen ging mit einem geringeren Gesamtüberleben einher. War keine Mutation in diesen beiden Genen zu erkennen, überlebten die Patienten im Median fast 80 Monate. Bei vorhandener Mutation im p16 Gen des Tumors waren es 28,81 Monate. Nochmals kürzer zeigte sich das Gesamtüberleben, wenn eine genetische Mutation im Kras Gen vorlag (19,29 Mo). Betraf die Mutation sowohl das p16 Gen als auch das Kras Gen, lag der Median des Gesamtüberlebens bei 19,25 Monaten, in diesem Vergleich am geringsten. Bei der Beobachtung des tumorfreien Resektionsrands war zu erkennen, dass die Gruppe mit einem Resektionsrand von über einem Millimeter mit 31,74 Monaten signifikant länger überlebten als Patienten mit einem Resektionsrand von weniger als 1mm (17,64 Mo).

<b>Ausprägung</b>	<b>Median</b>	<b>Log-Rank</b>
<b>Pn Ja/Nein</b>		0,033
Nein	Min. 33	
Ja	21,22	
Keine Angaben	29,21	
<b>Pn Median</b>		0,014
Kleiner	22,80	
Größer	17,64	
<b>R 1mm</b>		<0,001
>1mm	31,74	
<1mm	17,64	
Unbekannt	23,29	
<b>P16, Kras Mutation</b>		0,016
Intakt	79,47	
P16 intakt	28,81	
Kras intakt	19,29	
Mutiert	19,25	

**Tabelle 25: Einfluss der Perineuralinvasion, des Resektionsrands und p16 und Kras Mutation auf das Gesamtüberleben; Zeitangaben des Median in Monaten**

Auch die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie erwies sich als ein signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, überlebten im Median 25,4 Monate und somit fast ein Jahr länger als die Patientengruppe, die keine Chemotherapie verabreicht bekam. Dieser Unterschied präsentierte sich anhand des Log-Rank Tests als statistisch signifikant ( $p=0,002$ ).



**Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve: Einfluss einer Chemotherapie auf das Gesamtüberleben; Medianes Gesamtüberleben keine CTx 13,8 Mo; erhaltene CTx 25,4 Mo; keine Angaben 16,6 Mo; Log-Rank 0,002; CTx entspricht jeglicher erhaltener Chemotherapie nach adjuvanter Tumorresektion unabhängig von Regime und Substanz**

Mit einem p-Wert  $< 0,001$  zeigten ein Progress der Erkrankung, das Auftreten eines Lokalrezidivs sowie die Art der Therapie des Lokalrezidivs einen signifikanten Einfluss auf den Median des Gesamtüberlebens. Patienten ohne Progress überlebten im Median mindestens 46 Monate, wohingegen Patienten mit jeglicher Form eines Progresses ein medianes Gesamtüberleben von 18,3 Monaten aufwiesen. Dieselbe Tendenz wurde beim Vergleich des Gesamtüberlebens der Patienten mit und ohne Lokalrezidiv dokumentiert. Ohne ein Lokalrezidiv lag der Median bei 29,21 Monaten und mit einem Lokalrezidiv bei 18,66 Monaten. Bei Behandlung des Lokalrezidivs mit einer Kombination aus Chemo- und Bestrahlungstherapie (46,65 Mo) verlängerte sich das Gesamtüberleben signifikant, als wenn nur eine Chemotherapie (17,58 Mo) oder Radiotherapie (22,80 Mo) durchgeführt wurde.

<b>Ausprägung</b>	<b>Median</b>	<b>Log-Rank</b>
<b>Progress</b>		<0,001
Nein	min. 46	
Ja	18,30	
<b>Lokalrezidiv</b>		<0,001
Kein LR	29,21	
LR	18,66	
<b>LR-Therapie</b>		<0,001
Chemo	17,58	
Chemo + Radio	46,65	
Radio	22,80	
Erneute OP	7,06	
Symptomatisch, Keine Therapie	15,41	
Sonstiges	71,43	
Keine Angaben vorhanden	18,27	

**Tabelle 26: Einfluss einer Metastasierung, eines Lokalrezidivs und der Therapie eines Lokalrezidivs auf das Gesamtüberleben: Zeitangaben des Median in Monaten**

Bildete sich im Verlauf eine Metastase, überlebten diese Patienten im Median signifikant kürzer als Patienten, bei denen keine Metastasierung vorlag. Patienten ohne eine Metastase überlebten im Median mindestens 44,5 Monate, die Gruppe der Patienten mit Metastase überlebte 18,53 Monate. Die Lokalisation des ersten Wiederkehrens des Tumors wies einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben auf. Patienten mit einem singulären, pulmonalen Rezidiv überlebten im Median fast 5 Jahre und damit am längsten. War nur ein peritoneales Rezidiv festzustellen, überlebten die Patienten im Median länger als 1,5 Jahre. Bei Patienten mit nur hepatischen Rezidiven belief sich die Gesamtüberlebenszeit im Median auf 13,86 Monate und war damit etwas länger als bei Patienten, die mehrere Rezidive an unterschiedlichen Lokalisationen aufwiesen (18,66 Mo). Die Kohorte der Patienten mit einer hepatischen Metastase überlebte im Median 16,82 Monate und damit weniger als halb so lange, wie die Kohorte der Patienten ohne eine Metastase in der Leber. Patienten mit einer peritonealen Metastase (16,89 Mo) wiesen gegenüber Patienten ohne eine peritoneale Metastase (26,09 Mo) ein um ca. 10 Monate verkürztes medianes Gesamtüberleben auf.

<b>Ausprägung</b>	<b>Median</b>	<b>Log-Rank</b>
<b>Metastase</b>		<0,001
Keine Metastase	min. 44,5	
Metastase	18,53	
<b>Rezidiv Lokalisation</b>		<0,001
Kein LR, keine Met	min. 46	
Nur LR	16,56	
Nur hepatisches Rezidiv	13,86	
Nur peritoneales Rezidiv	18,66	
Nur pulmonales Rezidiv	59,04	
Mehrere Rezidive	18,66	
Unklar	11,57	
<b>Hepatische Metastase</b>		<0,001
Keine hep. Metastase	34,14	
Hepatische Metastase	16,82	
<b>Peritoneale Metastase</b>		<0,001
Keine per. Metastase	26,09	
Peritoneale Metastase	16,89	
<b>Pulmonale Metastase</b>		0,438
Keine pul. Metastase	21,717	
Pulmonale Metastase	24,542	

**Tabelle 27: Gesamtüberleben anhand der Lokalisation des Tumorrezidivs, Zeitangaben des Median in Monaten**

Ein CA 19-9 Anstieg im Verlauf der Beobachtungszeit ging mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben einher. Bei Patienten mit einem CA 19-9 Anstieg lag der Median bei 19,48 Monaten. Die Gruppe der Patienten ohne einen CA 19-9 Anstieg überlebte im Median 59,27 Monate. Dies entsprach im Log-Rank Test einem p-Wert < 0,001. Eine pyloruserhaltende Whipple-Operation wies im Vergleich zu den anderen durchgeführten Operationsmethoden mit 24,54 Monaten das längste Gesamtüberleben auf. Am kürzesten überlebten Patienten, bei denen der Tumor mittels einer klassischen Whipple-Operation (16,46 Mo) reseziert wurde. Ebenfalls ein geringes medianes Gesamtüberleben mit etwas mehr als 17 Monaten wurde nach einer totalen Pankreatektomie beobachtet. Bei der Unterteilung des Patientenkollektivs in die vier Gruppen der ASA Klassifikation verkürzte sich das Gesamtüberleben mit steigender ASA Klassifikation. Patienten der ASA I Klassifikation überlebten im Median etwas mehr als 3 Jahre, ASA II eingestufte knapp 2 Jahre. Bei einer ASA III Einstufung lag der Median bei etwas mehr als 1,5 Jahren und bei Patienten der ASA IV Kategorie bei 2,46 Monaten. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Als Letztes wurde der Einfluss des Zeitpunkts des Lokalrezidivauftritts auf das Gesamtüberleben veranschaulicht. Desto früher das Lokalrezidiv auftrat, desto geringer war das Gesamtüberleben. Diese Beziehung war durch einen p-Wert < 0,001 als signifikant anzusehen. Trat das LR innerhalb von 7 Monaten nach der

Operation auf, betrug der Median 9,96 Monate. Entwickelte sich das LR nach mehr als 7 Monaten, belief sich der Median auf 22,74 Monate. Bildete sich innerhalb von 9 Monaten ein Lokalrezidiv, bezifferte sich der Median auf 10,97 Monate, wohingegen bei der Patientengruppe mit einem Lokalrezidiv nach mehr als 9 Monaten das mediane Gesamtüberleben bei 23,29 Monaten lag. Bei einer Unterteilung zwischen einem Lokalrezidiv innerhalb von 12 Monaten und nach mehr als 12 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Trat das Lokalrezidiv später als 12 Monate nach der Operation auf, lag der Median bei 30,29 Monaten. Bei der Gruppe der Lokalrezidive innerhalb von 12 Monaten belief sich der Median des Gesamtüberlebens auf 16,13 Monate.

<b>Variable</b>	<b>Median</b>	<b>Log-Rank</b>
<b>CA 19-9 Anstieg</b>		<0,001
Kein Anstieg	59,27	
Anstieg	19,48	
<b>OP-Methode</b>		0,032
ppWhipple	24,54	
Klassische Whipple	16,46	
Totale Pankreatektomie	17,18	
Linksresektion	21,68	
Totale pyloruserhaltende Pankreatektomie	17,68	
Andere	71,43	
<b>ASA</b>		<0,001
ASA I	36,96	
ASA II	22,80	
ASA III	18,27	
ASA IV	2,46	
<b>LR 7 Mo</b>		<0,001
LR nach mehr als 7 Mo nach OP	22,74	
LR innerhalb von 7 Mo nach OP	9,96	
<b>LR 9 Mo</b>		<0,001
LR nach mehr als 9 Mo nach OP	23,29	
LR innerhalb von 9 Mo nach OP	10,97	
<b>LR 12 Mo</b>		<0,001
LR nach mehr als 12 Mo nach OP	30,29	
LR innerhalb von 12 Mo nach OP	16,13	

Tabelle 28: Einfluss des Tumormarkers CA 19-9, der Operationsmethode, des Patientenstatus und Rezidivierungszeitpunkts auf das Gesamtüberleben, Zeitangaben des Median in Monaten

### 3.3.2 Cox Regression

Zur Analyse der Einflussstärke der verschiedenen Variablen wurde eine Cox Regression modelliert. Miteinander wurden die Tumorgöße, die N Klassifikation, das Grading, die Perineuralinvasionsstärke, der Resektionsrand von 1mm, eine adjuvante CTx sowie die ASA

Klassifikation verglichen. In dieser Kombination wiesen die Tumorgröße  $p < 0,001$ , die N Klassifikation  $p < 0,001$ , das Grading  $p < 0,001$ , der Pn Index  $p = 0,009$  und die ASA Klassifikation  $p = 0,001$  einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben auf.

Das Sterberisiko stieg mit der Tumorgröße an. Je Millimeter Tumorgröße stieg das Sterberisiko um 2,1%. Bei der N Klassifikation zeigte sich ebenfalls mit steigender N Kategorie ein erhöhtes Sterberisiko (Hazard Ratio: 1,556). Auch ein weniger differenzierter Tumor führte zu einer erhöhten Sterberate (Hazard Ratio: 1,609). Ebenfalls ein Anstieg des Sterberisikos war bei einem Anstieg der Perineuralinvasion zu erkennen. Dabei betrug das Hazard Ratio 1,022. Auch bei einer Einteilung der Patienten nach der ASA Klassifikation ließ sich mit steigender ASA Gruppierung ein Anstieg des Sterberisikos ausmachen.

Variable	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
<b>T mm</b>	<0,001	1,021	1,012 - 1,030
<b>N Klassifikation</b>	<0,001	1,556	1,232 - 1,965
<b>Grading</b>	<0,001	1,609	1,247 - 2,076
<b>Pn Index</b>	0,009	1,022	1,005 - 1,038
<b>R 1mm</b>	0,133	1,006	0,998 - 1,014
<b>Adjuvante CTx Ja/Nein</b>	0,869	0,976	0,730 - 1,304
<b>ASA</b>	0,001	1,806	1,289 - 2,531

Tabelle 29: Cox Regressionsmodell: Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben von Tumorgröße in mm, N Klassifikation, Grading, Perineuralinvasion, Resektionsrand, adjuvanter Chemotherapie und ASA Klassifikation

Um einen detaillierten Vergleich der einzelnen Untergruppen der verschiedenen Variablen durchzuführen, wurde zusätzlich eine kategorial sortierte Cox Regression gebildet. Hierbei fanden die Tumorgröße als T Klassifikation und die Perineuralinvasion als binär codierte Variable Berücksichtigung. Als Referenz galt jeweils die erste Untergruppe der jeweiligen Variablen. Signifikante Unterschiede traten innerhalb aller untersuchten Variablen auf. Ein Patient mit einem T4 Tumor hatte im Vergleich zu einem Patienten mit T1 Tumor ein 2,26-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Dieser Unterschied erwies sich mit  $p = 0,015$  als signifikant. Das Sterberisiko mit einem T3 Tumor zeigte sich um 81,3% erhöht, verglichen mit einem T1 Tumor. Das signifikant erhöhte Sterberisiko für Patienten mit einem N1 Tumor bzw. N2 Tumor war 1,98-mal bzw. 2,26-mal so hoch, verglichen mit einem N0 Tumor ( $p = 0,002/p = 0,001$ ). Verglichen mit einem Tumor im Stadium G1, hatten Patienten mit einem G3 Tumor ein um 253% erhöhtes Risiko zu sterben ( $p = 0,005$ ). Die größte Steigerung des Sterberisiko bei den tumorbedingten Faktoren ging von der Perineuralinvasion des Tumors aus. Patienten mit einem perineuralinvasiven Tumor hatten ein 4,12-fach erhöhtes Risiko zu sterben, beim Hinzuziehen der Gruppe ohne Perineuralinvasion als Referenz.



Eine Resektion mit einem tumorfreien Resektionsrand von weniger als einem Millimeter führte zu einer Erhöhung des Sterberisikos um fast 50% ( $p=0,029$ ). Durch eine adjuvante Chemotherapie hingegen ließ sich das Sterberisiko um mehr als 40% senken. Der Einfluss der Chemotherapie war mit einem  $p$ -Wert = 0,03 als signifikant anzusehen. Unter den beobachteten Variablen zeigte der Patientenstatus zum Operationszeitpunkt die größte negative Auswirkung auf das Sterberisiko. Das Sterberisiko eines Patienten mit einer ASA IV Klassifikation zeigte sich fast 13-fach erhöht gegenüber eines ASA I Patienten ( $p=0,002$ ).

<b>Variable</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<b>T Klassifikation</b>	0,103		
T2	0,047	1,78	1,009 - 3,141
T3	0,073	1,813	0,947 - 3,471
T4	0,015	2,693	1,213 - 5,979
<b>N Klassifikation</b>	0,002		
N1	0,002	1,982	1,293 - 3,039
N2	0,001	2,264	1,411 - 3,633
<b>Grading</b>	0,002		
G2	0,221	1,494	0,785 - 2,841
G3	0,005	2,533	1,329 - 4,83
G4	0,239	2,23	0,587 - 8,464
<b>Pn Nein/Ja</b>	0,024		
Pn ja	0,017	4,117	1,284 - 13,195
Pn keine Infos	0,088	2,9	0,853 - 9,854
<b>R 1mm</b>	0,027		
R <1mm	0,029	1,494	1,043 - 2,142
R 1mm unbekannt	0,044	2,331	1,022 - 5,316
<b>adjuvante CTx</b>	0,03		
CTx ja	0,029	0,59	0,367 - 0,949
Keine Angaben	0,676	0,888	0,51 - 1,547
<b>ASA</b>	0,015		
ASA II	0,273	1,476	0,735 - 2,964
ASA III	0,122	1,832	0,851 - 3,943
ASA IV	0,002	12,962	2,505 - 67,076

Tabelle 30: kategorial sortierte Cox Regression zum Einfluss von tumorbedingten Faktoren auf das mediane Gesamtüberleben; Zeitangaben des Median in Monaten

### 3.4 Zeitpunkt des Progresses

Bis zum ersten Progress, dem Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Metastase, vergingen im Median 9,76 Monate. Im Vergleich trat eine Metastase früher als ein Lokalrezidiv auf. Die erste Metastase trat im Median nach 9,99 Monaten auf und das Lokalrezidiv nach 11,2 Monaten. Bei der Unterteilung der Metastasen nach Lokalisation wurde deutlich, dass die hepatische Metastasierung im Median am frühesten stattfand (9,2 Monate). Peritoneale

Metastasen bildeten sich im Median 11 Monate nach der Operation. Pulmonale Rezidive wurden im Median nach 15,7 Monaten am spätesten detektiert.

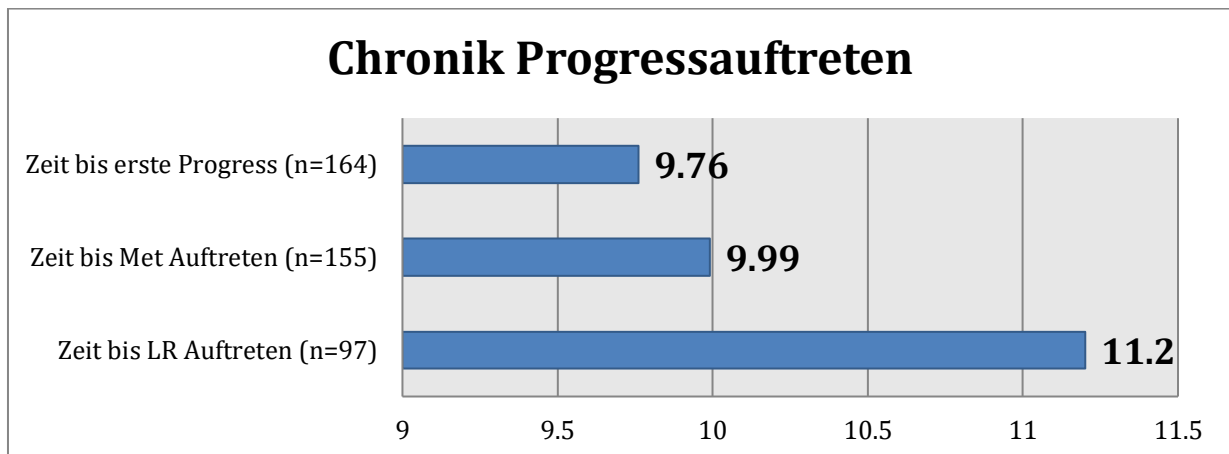


Diagramm 12: Zeit bis zum Auftreten einer Metastase oder eines Lokalrezidivs, Median in Monaten

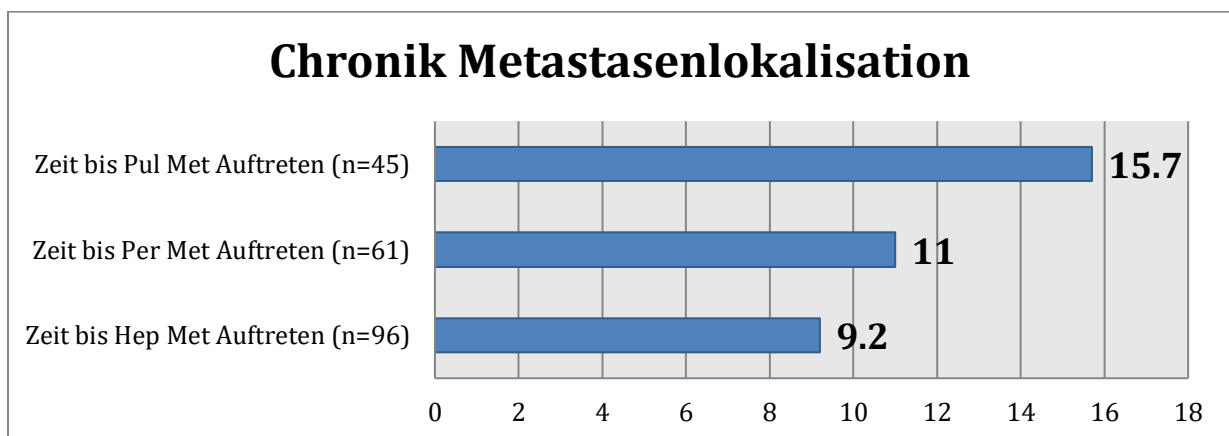


Diagramm 13: Zeit bis zum Auftreten einer Metastase verschiedener Lokalisationen, Median in Monaten

### 3.4.1 Univariate Analyse des Lokalrezidivzeitpunkts

Im Folgenden wurde das Ausmaß des Einflusses verschiedener Variablen auf den Zeitpunkt des Auftretens des Lokalrezidivs untersucht. Neben der Perineuralinvasionsstärke zeigte der Differenzierungsgrad des Tumors in Form des Gradings einen signifikanten Einfluss. Breitete sich die Perineuralinvasion des Tumors über die mediane Ausdehnung hinaus aus, entwickelte sich ein Lokalrezidiv im Median 9,626 Monate nach der Operation. Dem hingegen bildete sich bei einer Pn < Median das Lokalrezidiv im Median nach 13,864 Monaten. Dieser Unterschied erwies sich mit einem p=0,007 als signifikant. Zusätzlich trat das Lokalrezidiv bei gering differenzierten Tumoren signifikant früher auf als bei gut differenzierten. Im G3 Stadium lag der Median bei 9,5 Monaten und im G1 Stadium bei 12 Monaten bzw. im G2 Stadium bei 13,9 Monaten.

Variable	Median	95% Konfidenzintervall	Log-Rank
<b>Pn Median</b>			0,007
<Median	13,864	11,202 - 16,527	
>Median	9,626	7,216 - 12,037	
<b>Grading</b>			0,011
G1	11,926	1,204 - 22,648	
G2	13,897	11,811 - 15,984	
G3	9,495	6,611 - 12,379	

Tabelle 31: Einfluss der Perineuralinvasion und des Gradings auf den Zeitpunkt des Lokalrezidivauftritts, Zeitangabe des Median in Monaten

### 3.4.2 Univariate Analyse des Metastasierungszeitpunkts

Bei Patienten mit einer durchgeführten adjuvanten Chemotherapie trat eine Metastase des Tumors im Median 11,236 Monate nach der Operation auf. Im Vergleich dazu dauerte es ohne eine Chemotherapie lediglich 2,99 Monate. Dies konnte als signifikanter Unterschied mit einem  $p < 0,001$  beim Vergleich der beiden Gruppen eingestuft werden. Die Lokalisation der ersten Metastase zeigte einen signifikanten Einfluss auf den Zeitpunkt des Auftretens. Peritoneale Metastasen bildeten sich mit 7,6 Monaten im Median am frühesten nach der Operation aus. Am spätesten entwickelten sich Metastasen in der Lunge, in dieser Gruppe betrug der Median 19 Monate. Bereits 8,4 Monate nach der Operation trat im Median eine hepatische Metastasierung des Pankreastumors auf. Zusätzlich konnte bei größeren Tumoren eine frühere Metastasierung beobachtet werden. Eine Metastasierung fand bei einem T1 Tumor im Median nach 20,3 Monaten statt. Ein größerer als T2 eingestuft Tumor metastasierte im Median bereits nach 9,9 Monaten. Nach 8,3 Monaten traten Metastasen im Median bei einem T3 Tumor auf. Handelte es sich um einen T4 Tumor, betrug der Median bis zur ersten Metastase 4,6 Monate. Dieser Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen der T Klassifikation erwies sich mit einem  $p = 0,003$  als signifikant. Des Weiteren stellte sich der Differenzierungsgrad des Tumors als signifikanter Einfluss auf den Metastasierungszeitpunkt heraus ( $p < 0,001$ ). Bei Patienten mit einem G1 Tumor kam es im Median 11,2 Monate nach der Operation zu einer Metastasierung. Bei einem G2 Tumor dauerte es im Median 15,7 Monate bis zur Feststellung der ersten Metastase. Ein deutlich geringeres Zeitintervall mit 8,3 bzw. 6 Monaten wurde in den Patientengruppen der G3 und G4 Tumore berechnet. Darüber hinaus bestand ein großer Unterschied in der Zeit bis zur ersten Metastasierung bei der Unterteilung der Patientenkohorte anhand der genetischen Mutationen im p16 und Kras Gen. Patienten ohne eine Mutation in diesen beiden Genen entwickelten signifikant später eine Metastase als Patienten mit einer Mutation in einem oder beider dieser Gene. Ohne Mutation betrug der Median bis zur ersten Metastase 30,4 Monate. Demgegenüber stand ein Median von 12,6 Monaten bei einer Mutation

im p16 Gen und 9,9 Monaten bei einer Mutation im Kras Gen. Waren sowohl das Kras als auch das p16 Gen mutiert, trat die erste Metastase bereits nach 8,6 Monaten auf.

<b>Variable</b>	<b>Median</b>	<b>Log-Rank</b>
<b>adjuvante Therapie</b>		<0,001
Keine CTx	2,99	
CTx	11,236	
Keine Angaben	8,378	
<b>Lokalisation erste Met</b>		0,011
Hep Metastase	8,378	
Per Metastase	7,556	
Pul Metastase	18,99	
Mehrere Metastasen	11,006	
LK Befall	25,477	
<b>Pn Median</b>		0,025
< Median	22,253	
>Median	13,466	
<b>T Klassifikation</b>		0,003
T1	20,238	
T2	9,922	
T3	8,279	
T4	4,632	
<b>Grading</b>		<0,001
G1	11,236	
G2	15,737	
G3	8,279	
G4	5,979	
<b>P16/Kras Mutation</b>		0,034
P16 und Kras intakt	30,357	
P16 intakt	12,616	
Kras intakt	9,922	
Mutiert	8,641	

Tabelle 32: Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie, Lokalisation der ersten Metastase, Perineuralinvasion, Tumorgröße, Grading und genetischer Mutation auf den Metastasierungszeitpunkt, Zeitangaben des Median in Monaten

### 3.4.3 Vergleich Zeitpunkt LR und Met

Bei 88 Patienten wurde sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Metastase detektiert. Bei 20 (22,7%) dieser Patienten bildete sich das Lokalrezidiv vor der Metastase. Bei 21 (23,9%) anderen Patienten trat in umgekehrter Reihenfolge zuerst eine Metastasierung und im Anschluss ein Lokalrezidiv auf. Bei den verbliebenen 47 Patienten wurde das Lokalrezidiv gleichzeitig mit einer Metastase entdeckt.

<b>Aufteilung LR + Met</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>1. LR 2. Met</b>	20	22,7
<b>1. Met 2. LR</b>	21	23,9
<b>Gleichzeitig</b>	47	53,4

**Tabelle 33: Vergleich Zeitpunkt Lokalrezidiv und Metastase; 1.LR 2. Met entspricht einem LR Auftreten vor einer Metastase, 1. Met 2. LR umgekehrt, gleichzeitig entspricht einer Detektion des LR und Met zum selben Zeitpunkt**

Beim Vergleich der verschiedenen Patientengruppen mit Lokalrezidiv und Metastase im Hinblick auf die durchgeführte adjuvante Therapie zeigte sich, dass von den 14 Patienten ohne eine adjuvante Chemotherapie 8 (57%) gleichzeitig ein Lokalrezidiv und eine Metastase entwickelten. Ohne eine Chemotherapie trat nur in einem Fall das Lokalrezidiv vor der Metastase auf und in 5 Fällen eine Metastase vor dem Lokalrezidiv. In der Gruppe der Patienten, bei denen das Lokalrezidiv vor der Metastase auftrat, erhielten 18 von 20 (90%) Patienten eine Chemotherapie. Metastasierte der Tumor vor dem Lokalrezidiv, erhielten nur 52% ( $n=11/\sum n=21$ ) dieser Patienten eine Chemotherapie. Entstand das Lokalrezidiv gleichzeitig mit einer Metastase, erhielten 63% ( $n=30/\sum n=47$ ) eine Chemotherapie.

<b>Adjuvante CTx</b>	<b>1. LR 2. Met</b>	<b>1. Met 2. LR</b>	<b>gleichzeitig</b>
<b>Keine CTx</b>	1	5	8
<b>CTx</b>	18	11	30
<b>Keine Angaben</b>	1	5	9

**Tabelle 34: Vergleich einer stattgefundenen Chemotherapie bei zeitlich verschiedenem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer Metastase**

Auch die Behandlung des aufgetretenen Lokalrezidivs in Kombination mit einer Metastase unterschied sich je nachdem, welches Ereignis zuerst stattgefunden hatte. Allerdings wurden diesbezüglich keine einheitlichen Daten erhoben, weshalb die folgenden Ergebnisse lediglich als Überblick dienen. Traten Lokalrezidiv und Metastase gleichzeitig auf, erhielt die Mehrheit, 61% ( $n=19/\sum n=31$ ) dieser Patienten, eine Chemotherapie zur Behandlung. 26% ( $n=8/\sum n=31$ ) hingegen erhielten lediglich eine symptomatische oder keine weitere Therapie. Jeweils ein Patient erhielt eine Radio- und Chemotherapie, eine Radiotherapie und eine erneute Operation. In der Gruppe der Patienten, bei denen das Lokalrezidiv nach einer bereits stattgefundenen Metastasierung auftrat, wurde auch in der Mehrzahl, 63% ( $n=5/\sum n=8$ ), eine Chemotherapie zur Behandlung des Lokalrezidivs angewendet. Lediglich ein Patient erhielt eine Radiotherapie und bei zwei Patienten wurde von einer Therapie abgesehen. Trat das Lokalrezidiv vor der Metastase auf, wurde mit 5 Anwendungen (28%,  $n=5/\sum n=18$ ) häufiger eine Radiotherapie angewendet und ebenfalls mit 2 Anwendungen (11%;  $n=2/\sum n=18$ ) häufiger eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie. Aber auch in dieser Konstellation wurde die Erkrankung am häufigsten durch eine reine Chemotherapie behandelt (50%).

<b>LR Therapie</b>	<b>1. LR 2. Met</b>	<b>1. Met 2. LR</b>	<b>Gleichzeitig</b>
<b>Chemo</b>	9	5	19
<b>Chemo + Radio</b>	2	0	1
<b>Radio</b>	5	1	1
<b>Erneute OP</b>	0	0	1
<b>Symptomatisch, keine Therapie</b>	2	2	8
<b>Sonstiges</b>	0	0	1
<b>Keine Angaben vorhanden</b>	2	13	16

Tabelle 35: Therapie des Lokalrezidivs in Abhängigkeit zum zeitlichen Auftreten einer Metastase gegenüber eines Lokalrezidivs

Das mediane Gesamtüberleben betrug bei Patienten mit einem zuerst aufgetretenen Lokalrezidiv 21,7 Monate. Damit überlebten Patienten, die zuerst eine Metastase und im Anschluss ein Lokalrezidiv entwickelten im Median mit 17,6 Monaten deutlich kürzer. Wurden die Metastase und das Lokalrezidiv gleichzeitig detektiert, betrug das mediane Gesamtüberleben 18,7 Monate. Mit einem  $p=0,524$  erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant.

<b>Variable</b>	<b>Median</b>	<b>Untere Grenze</b>	<b>Obere Grenze</b>
<b>1. LR 2. Met</b>	21,717	21,573	21,861
<b>1. Met 2. LR</b>	17,577	15,759	19,395
<b>Gleichzeitig</b>	18,661	15,395	21,927

Tabelle 36: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Patientengruppe mit primärem Lokalrezidiv und primärer Metastase in Monaten; Zeitangabe des Median in Monaten

## 4 Diskussion

Es folgt ein Vergleich der in dieser Studie untersuchten Patientenkohorte mit dem in der Literatur beschriebenen Kollektiv. Dafür werden zunächst die erhobenen Patientendaten und Tumoreigenschaften gegenübergestellt, um eventuelle Unterschiede und Übereinstimmungen herauszuarbeiten.

### 4.1 Patientenbezogene Daten

Diese Arbeit umfasst 229 Patienten, welche im Rahmen einer Single-Center-Studie zwischen 2007 und 2014 eingeschlossen und im Median 16 Monate nachuntersucht wurden. Es handelt sich um 128 Männer, dies entspricht einem Anteil von 55,9% am Gesamtkollektiv. Frauen und Männer sind demnach gleichermaßen von einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas betroffen. Laut den Daten des Robert Koch-Instituts erkranken jährlich ebenfalls gleich viele Frauen (n=9190) und Männer (n=9180) an einem Pankreaskarzinom (Robert Koch-Institut (Hrsg.) and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.) 2019). Unter Berücksichtigung des aggressiven Tumorwachstums und der äußerst schlechten Überlebensprognose ist es nicht ungewöhnlich, dass zum Abschluss der Nachuntersuchungen lediglich 52 der 229 (23%) betreuten Patienten leben. In einer Studie von Morales-Oyarvide et al. mit einem größeren Kollektiv belief sich dieser Anteil auf 30% (n=173/∑n=600) (Morales-Oyarvide et al. 2017). Ein medianes Erkrankungsalter von 68 Jahren bestätigt, dass das duktales Adenokarzinom eine Erkrankung ist, die vermehrt im fortgeschrittenen Alter auftritt, durch das große Range von 30-93 Jahren aber in fast jedem Lebensalter auftreten kann. Das vom Robert Koch-Institut veröffentlichte mediane Erkrankungsalter ist mit 76 Jahren für Frauen bzw. 72 Jahren für Männer deutlich höher als in dieser Studie (Robert Koch-Institut (Hrsg.) and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.) 2019). Dieser Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass das Robert Koch-Institut alle Erkrankten mit einbezieht und diese Studie lediglich ein Teil der ca. 20% resezierbaren Tumore untersucht. Ebenfalls ein ähnliches medianes Patientenalter weisen die Studien von Groot et al. und Morales-Oyarvide et al. mit 65 bzw. 67 Jahren auf (Groot et al. 2018; Morales-Oyarvide et al. 2017).

Somit ist das hier untersuchte Patientenkollektiv gut geeignet, um mit der Literatur verglichen zu werden, da die Zusammensetzung des Kollektivs der in anderen großen Studien und der des Robert Koch-Instituts im Hinblick auf die demographischen Eigenschaften ähnelt. Zudem ist das hier untersuchte Patientenkollektiv mit 229 Patienten im Vergleich zu anderen Studien sehr groß, wodurch aussagekräftige Schlüsse aus den Ergebnissen gezogen werden können.

## 4.2 Tumorbezogene Daten

Das PDAC tritt mit 80% in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle im Bereich des Pankreaskopfes auf und selten im Pankreaskörper (10%) oder im Pankreasschwanz (10%). Die Verteilung auf diese drei verschiedenen Tumorlokalisationen entspricht der in der Literatur beschriebenen Verteilung. Heye et al. beobachteten bei ihren Untersuchungen ebenfalls die Mehrzahl der Pankreastumore im Bereich des Pankreaskopfes (n=59), gefolgt von Körper- (n=9) und Schwanztumoren (n=4) (Heye 2011). Die insgesamt 600 untersuchten Patienten von Morales-Oyarvide et al., bei denen 74% an einem Pankreaskopf-, 10% an einem Pankreaskörper- und 14% an einem Pankreasschwanztumor litten, zeigen ebenso wie Sheffield et al. eine ähnliche Verteilung (Morales-Oyarvide et al. 2017; Sheffield et al. 2012). Für mögliche Vorsorgeuntersuchungen oder bei einem Tumorverdacht ist dementsprechend ein besonderes Augenmerk auf den Bereich des Pankreaskopfes zu richten.

In dieser Studie wurden 13,1% T1, etwas mehr als 60% T2 und fast 20% T3 Tumore operiert und zusätzlich 6,6% T4 Tumore. Das fortgeschrittene T Stadium belegt demnach eine späte Detektion sowie ein rasches Wachstum der Erkrankung und liefert eine Begründung für die schlechte Überlebensprognose. Vergleicht man diese Verteilung mit dem Kollektiv aller an einem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten, fällt auf, dass die Tumore dieser Studie kleiner sind. Im gesamten Patientenkollektiv befinden sich nur circa ein Fünftel der Tumore in einem T1 oder T2 Stadium, ca. 60% in einem T3 Stadium und 23% in einem T4 Stadium (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2017). Die mit 35 mm im Median verhältnismäßig kleine Tumorgroße begründet sich dadurch, dass nur resezierte Tumore eingeschlossen wurden und die Tumorgroße einen signifikanten Einfluss auf die Resektabilität hat (Konstantinidis et al. 2013). Der Vergleich mit anderen Studien, die die 7. AJCC Klassifikation zur Tumorgroßenkategorisierung verwenden, gestaltet sich schwierig, da sich durch die neue Klassifizierung alte T3 Tumore häufig als T2 Tumore definieren lassen (Allen et al. 2017; Schlitter et al. 2017). Die Untersuchung von Schlitter et al. ist eine der wenigen Studien mit der 8. AJCC Klassifikation und untersucht dieses Problem. Die von Schlitter et al. beschriebene Verteilung eines Berliner Patientenkollektivs ist mit 62% T2 Tumoren, 17% T3 Tumoren und 11% bzw. 7% T1 und T4 Tumoren ziemlich identisch mit dem hier beschriebenen Kollektiv (Schlitter et al. 2017). Auch die erhobene mediane Tumorgroße ist mit 35 Millimetern ähnlich der in der Literatur beschriebenen Größe von 3,1 Zentimetern (Basturk et al. 2015).

Die Ausbreitung der Erkrankung auf die Lymphknoten bei 71,2% der Patienten zum Operationszeitpunkt (N1 und N2) zeugt von einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und



damit von einer späten Diagnose oder einer raschen Progredienz der Erkrankung. Der Anteil von lediglich 23-35% der Patienten mit tumorfreiem Lymphknotenstatus in vorangegangenen Studien unterstützt diese Beobachtung (Basturk et al. 2015; Riediger et al. 2009; Schlitter et al. 2017; Zheng et al. 2017).

Die in 81,7% festgestellte Perineuralinvasion mit einem Median von 7,67 infiltrierten Nerven zeugt ebenfalls von einem lokal sehr aggressiv wachsenden Tumor. Dieser hohe Anteil an Tumoren mit einer Perineuralinvasion wird durch die Literatur bestätigt, in der ein Anteil von 62,3% bis zu 94% beschrieben wird (Chatterjee et al. 2012; Esposito et al. 2008; Jamieson et al. 2013; Kondo et al. 2015; Zheng et al. 2017).

Die in dieser Studie beobachteten 44% R >1mm erscheinen auf den ersten Blick gering. Durch die unterschiedliche Auslegung des tumorfreien Resektionsrands in der Literatur gestaltet sich ein detaillierter Vergleich diesbezüglich schwierig. In vielen Studien wurde nach dem obsoleten R0 und R1 unterschieden. Demnach liegt die Rate an tumorfreien Resektionsrändern bei circa 70% (Kondo et al. 2015; Matsumoto et al. 2015; Riediger et al. 2009; Zheng et al. 2017). Jamieson et al. veröffentlichten in ihrer Studie einen tumorfreien Resektionsrand von mehr als einem Millimeter in 28% der Fälle, Esposito et al. in 24% (Esposito et al. 2008; Jamieson et al. 2013). In der von Konstantinidis et al. durchgeführten Studie sind 50% der R0 Resektionen mit einem tumorfreien Resektionsrand beschrieben, sodass sich der Anteil der R>1mm Resektionen auf 30,7% beläuft (Konstantinidis et al. 2013). Allerdings beschreiben weitere Studien einen R>1mm Anteil von 66% bis 86% (Gnerlich et al. 2012; Kooby et al. 2014). Unter Berücksichtigung der in jeder Studie unterschiedlichen Einschlusskriterien, der unterschiedlichen R0 Definition und der unterschiedlichen, beobachteten Tumoren lassen sich die hier festgestellten 44% mit R>1mm durchaus als ein sehr positives, operatives Ergebnis interpretieren. Die positiven Ergebnisse verdeutlichen außerdem, dass ein operativer Eingriff beim PDAC in einem Zentrum für Pankreaschirurgie durchgeführt werden sollte.

Bei 72,8% der Tumore ließ sich ein mutiertes Kras und p16 Gen detektieren, wohingegen nur bei 25 der Tumore intakte p16 und Kras Gene nachgewiesen werden konnten. Dies deutet auf die Mutationsanfälligkeit dieser beiden Gene im Zusammenhang mit der Progression eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas hin, welche im Progressionsmodell von Hruban et al. bereits beschrieben worden ist (Hruban et al. 2000).

Zusammenfassend lässt sich anhand der Tumorgröße und des Lymphknotenstatus erkennen, dass sich das duktales Adenokarzinom des Pankreas in den meisten Fällen zum Diagnosezeitpunkt in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium befindet. Die stattgefundenen genetischen Mutationen stützen diese Beobachtung. Die Perineuralinvasion

sowie der lokale Gefäß- und Lympheinbruch in der Mehrzahl der Tumoren verdeutlichen das lokal invasive Wachstum des Tumors. Alles in allem stellt die in dieser Arbeit vertretene Patientenkohorte eine repräsentative Patientengruppe für resezierbare duktale Adenokarzinome des Pankreas dar, da die wesentlichen Tumoreigenschaften mit denen in der Literatur beschrieben übereinstimmen. Aus diesem Grund lassen sich die Ergebnisse dieser Analyse sehr gut auf das Gesamtkollektiv übertragen. Außerdem gibt diese Arbeit, als eine der ersten, einen guten Überblick über die Patienten- beziehungsweise Tumordaten nach der 8. und damit der neusten AJCC Klassifikation.

### **4.3 Therapiebezogene Merkmale**

Eine Whipple-Operation wurde mit 69,5% der Fälle deutlich häufiger als eine Linksresektion (17,5%) und eine totale Pankreatektomie (12,7%) vorgenommen. Die verschiedenen Operationsmethoden lassen sich durch die Tumorlokalisierung begründen, da eine Linksresektion im Falle eines Pankreaskopftumors nicht erfolgsversprechend ist. Auch in der Literatur stellen die Whipple-Operation und die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie die häufigste Methode der Wahl dar (Cleary et al. 2004; Heye 2011; Kim et al. 2016; Kondo et al. 2015; Morales-Oyarvide et al. 2017; Zheng et al. 2017).

In der vorliegenden Arbeit erhalten 65,5% ( $n=150/\sum n=229$ ) der Patienten eine adjuvante Chemotherapie, wobei sich der Anteil auf fast 83% ( $n=150/\sum n=183$ ) erhöht bei Vernachlässigung der 48 Patienten ohne validierte Informationen. In vergleichbaren Studien beläuft sich der Anteil an durchgeführten, adjuvanten Chemotherapien ebenfalls auf 82% bzw. 85% (Kondo et al. 2015; Matsumoto et al. 2015). Da eine adjuvante Chemotherapie nachweislich einen signifikant positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, muss retrospektiv nach den Ursachen für das Auslassen einer Chemotherapie gefahndet werden, um diese in Zukunft zu beheben und allen Patienten eine adjuvante Chemotherapie zu ermöglichen. Die Ergebnisse werfen die Frage auf, ob eine neoadjuvante Therapie aufgrund der Durchführungsraten der Chemotherapie von 90% auch für resezierbare Tumore infrage kommt (Dhir et al. 2017). Diese Option wird derzeit im Rahmen der NEONAX-Studie der AIO untersucht (Ettrich et al. 2018).

Bei 97 Patienten liegen die perioperativen CA 19-9 Werte vor und belaufen sich in 52,6% bzw. 32% der Fälle auf  $>100$  U/ml bzw.  $>300$  U/ml. Matsumoto et al. beschreiben bei ihren 968 Patienten ebenfalls einen Anteil von 32% mit einem präoperativen CA 19-9 Wert von  $>300$  U/ml (Matsumoto et al. 2015). Hawkins et al. messen bei 173 Patienten in 47% der Fälle einen

CA 19-9 Wert von 90 U/ml oder mehr, womit die in dieser Studie gemessenen Werte mit denen in der Literatur übereinstimmen (Gnerlich et al. 2012).

Es ist zu erkennen, dass die durchgeführten Resektionen und adjuvanten Behandlungen in dieser Studie denen in der Literatur ähneln. Daraus lässt sich ableiten, dass alle Patienten nach der aktuellsten Lehrmeinung und Kenntnisstand behandelt wurden. Zusätzlich erscheint ein Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur stichhaltig.

#### **4.4 Follow-up Ergebnisse**

Im Verlauf der durchgeführten Nachuntersuchungen kam es bei 72% der Patienten trotz eines kurativen Therapieansatzes zu einem Progress der Erkrankung, respektive einem Auftreten eines Lokalrezidives (n=97) oder einer Metastase (n=155). Dies verdeutlicht die schlechten Heilungsaussichten und die schlechte Prognose des PDAC's trotz stattfindender Therapie. In vergleichbaren Studien werden ebenfalls Rückfallraten von circa 70% beschrieben, wobei die günstigste Prognose von 56% Rezidiven und die ungünstigste von 93% Rezidiven berichten (Chatterjee et al. 2012; Gnerlich et al. 2012; Griffin et al. 1990; Kim et al. 2016; Kondo et al. 2015; Morales-Oyarvide et al. 2017; Smeenk et al. 2007; Sugiura et al. 2013; Yamamoto, Uchida, and Terajima 2019; Zheng et al. 2017). Es muss natürlich darauf hingewiesen werden, dass ein Vergleich nur dann sinnvoll durchzuführen ist, wenn das Studiensetup mit Beobachtungsdauer, Therapieform, Tumoreigenschaften, Progressdetektion und Tumorlokalisierung ähnlich ist. Zunächst gibt die oben angegebene Übersicht allerdings einen guten Überblick, dass die generell erkannte Anzahl der Progresse mit der Literatur vereinbar ist. Da mehr als 70% der Patienten trotz einer kurativen Therapie nicht geheilt werden können, liegt wahrscheinlich schon zum Zeitpunkt der Operation eine disseminierte Erkrankung vor.

Bei der Unterteilung der Rezidivlokalisationen in isolierte Lokalrezidive, isolierte Metastasen, Lokalrezidive in Kombination mit Metastasen und Patienten ohne Progress ist auffällig, dass neben den 28,4% Patienten ohne Progress 38,4% der Patienten sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Metastase entwickeln. Dementsprechend ist die Anzahl beobachteter isolierter Lokalrezidive mit n=9 (4%) sehr gering. Folglich ist das PDAC keine lokale Erkrankung, sondern es muss in der Mehrzahl der Fälle von einer systemischen Ausbreitung der Erkrankung ausgegangen werden. Dies wiederum begründet, weshalb eine Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant verlängert. Im Umkehrschluss belegen die Ergebnisse allerdings ebenfalls, dass bei fast einem Drittel der operierten Patienten, zumindest für einen begrenzten Zeitraum, die Erkrankung geheilt oder unter Kontrolle scheint. Dementsprechend profitiert dieser Anteil an Patienten im Besonderen von einer Resektion. Es gilt dieses Patientenkollektiv

durch prädiktive Faktoren präoperativ zu identifizieren. Auf den ersten Blick decken sich die in dieser Studie beobachteten Ergebnisse diesbezüglich nicht mit denen in der Literatur. Viele Studien beschreiben einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit isoliertem Lokalrezidiv von 14% bis 31% (Asiyanbola et al. 2009; Chatterjee et al. 2012; Gnerlich et al. 2012; Groot et al. 2018; Morales-Oyarvide et al. 2017; Tani et al. 2009). In der Mehrzahl dieser Studien wird jedoch nur das erste Rezidiv berücksichtigt und nicht der gesamte Verlauf beobachtet. Dieser Effekt ist gut in der Studie von Van den Broeck et al. nachzuvollziehen, in der beim ersten Rezidiv 13,2% ein isoliertes, lokoregionäres Rezidiv ausbilden, insgesamt aber am Ende des Beobachtungszeitraums dieser Anteil nur noch 6,3% beträgt (Van den broeck et al. 2009). In weiteren Studien wird ein ähnlicher Anteil von 19% bis 33% an Patienten ohne Rückfall der Erkrankung beobachtet, welcher sich mit dem in dieser Studie festgestellten Anteil von 28,4% deckt (Asiyanbola et al. 2009; Van den broeck et al. 2009; Chatterjee et al. 2012; Gnerlich et al. 2012; Groot et al. 2018; Morales-Oyarvide et al. 2017; Tani et al. 2009). Dieser Vergleich zeugt zum einen von einem vergleichbaren Patientenkollektiv und zum anderen davon, dass die Therapieergebnisse im Hinblick auf ein Rezidiv ähnlich erfolgreich sind. Unter Berücksichtigung der Studien, welche den gesamten Nachuntersuchungszeitraum miteinbeziehen, deckt sich der geringe Anteil an isolierten Lokalrezidiven ( $n=9/\sum n=229$ ) mit dem in der Literatur. Bei drei von vier Studien mit insgesamt 212 Patienten, davon 69 Autopsien, ist der Anteil an isolierten Lokalrezidiven mit 4-14% angegeben. Außerdem wird, wie in dieser Arbeit, eine Kombination aus Lokalrezidiv und Metastase in einer Vielzahl von Fällen beobachtet (29-71%) (Van den broeck et al. 2009; Iacobuzio-Donahue et al. 2009; Kayahara et al. 1993; Oshima et al. 2013; Sugiura et al. 2013). Erstaunlich ist, dass die Angaben sehr variieren. Dies lässt sich durch sehr unterschiedliche Studiensetups inklusive diverser Follow-up Regime mit verschiedenen neo- und/oder adjuvanten Therapien, Selektionsbias und verschiedenen Einteilungskriterien der Rezidive erklären. Der sehr hohe Anteil an Metastasen und der Kombination aus Metastase und Lokalrezidiv zeigt, dass das Pankreaskarzinom sowohl stark zu lokalen als auch distalen Rezidiven neigt. Die wenigen isolierten Lokalrezidive deuten darauf hin, dass das Lokalrezidiv nicht der entscheidende, limitierende Faktor der Erkrankung ist, da in diesem Fall insbesondere bei den Autopsien ein gehäuftes Auftreten der isolierten Lokalrezidive zu erwarten wäre.

Die Lokalrezidive treten zu 10% um den Tr. coeliacus, 24% um die A. mes. sup. und in 9% im Bereich um die A. mes. sup. und den Tr. Coeliacus auf. Kovac et al. beobachteten in Ihren Untersuchungen 55,2% der Lokalrezidive entlang der arteriellen Gefäße des Resektionsgebiets und nur 15,7% der Lokalrezidive am Absetzungsrand des Pankreas (Kovač et al. 2019). Ein

Grund dieses Verteilungsmusters ist die Nähe dieser Gefäße zum Tumor und gleichzeitig eine seltene radikale Resektion dieser Gefäße. Diese Gefäße werden intraoperativ nicht reseziert, sondern nur von LK befreit, womit das Tumorgewebe nicht radikal reseziert wird. Dem gegenüber ist ein tumorfreier Resektionsrand am Parenchym einfacher zu erreichen. Zusätzlich verlaufen Nervenplexus entlang dieser großen Gefäße, wodurch sich die hier festgestellte Perineuralinvasion (bei 81,7% der Tumore) vor allem entlang dieser Lokalisationen ausbreitet. Das lokale Tumorwachstum findet dementsprechend insbesondere entlang der großen, den Pankreas versorgenden Gefäße statt. Damit belegt die Lokalisation der Lokalrezidive den signifikanten Einfluss der Perineuralinvasion und des tumorfreien Resektionsrands auf das Auftreten eines Lokalrezidivs, was in dieser Arbeit nachgewiesen werden konnte. Diese Aufteilung mit der Mehrzahl der Tumore um die A. mes. sup. und den Tr. coeliacus (43%) wird von Heye et al. ebenfalls beschrieben, dort treten 50 von 65 Lokalrezidiven in diesem Bereich auf (Heye 2011). Demnach ist der Anteil an Rezidiven im Bereich des Absetzungsrandes bzw. des Restpankreas mit 15% genauso gering, wie bei den hier vorliegenden Ergebnissen (10%). Der Zeitpunkt des Lokalrezidivauftritts variiert bei einem Median von 11,02 Monaten deutlich. Es charakterisieren sich drei Patientengruppen in Bezug auf den Zeitpunkt des Lokalrezidivs heraus: Lokalrezidiv innerhalb von 7 Monaten nach der Operation (n=31), 7-12 Monate nach der Operation (n=28) und später als 12 Monate nach der Operation (n=34). Der beobachtete mediane Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs von 11,02 Monaten zeigt, dass bereits kurze Zeit nach der Operation ein erneutes Tumorwachstum auftritt. Bei der Patientengruppe der Frührezidive scheint die Resektion die lokale Erkrankung nur in einem sehr geringen Ausmaß kontrollieren zu können. Außerdem wirft die insgesamt sehr rasche Progression trotz Operation die Frage auf, ob bereits zum Operationszeitpunkt eine lokale Metastasierung vorlag und ob der Tumor lokal radikal genug reseziert wurde. Da 34 Lokalrezidive mehr als 12 Monate nach der Operation detektiert wurden, wird deutlich, dass trotz einer Vielzahl von Frührezidiven auch im späteren Verlauf der Erkrankung mit einem Lokalrezidiv zu rechnen ist. Daher sollte eine Tumornachsorge diesen Zeitraum mit abdecken und insbesondere auf ein eventuelles Lokalrezidiv geachtet werden. Die Ergebnisse von Groot et al. bestätigen das späte Auftreten von Lokalrezidiven, bei einem Median des DFS bis zum Lokalrezidiv von 14,6 Monaten (Groot et al. 2018).

Der in dieser Arbeit am häufigsten beschriebene Manifestationsort der distalen Metastasen ist mit 96 Fällen die Leber, gefolgt von 61 peritonealen und 45 pulmonalen Metastasen. Dieses Verteilungsmuster zeigt, dass die Leber, das Peritoneum sowie die Lunge die Hauptlokalisation für Fernmetastasen des Pankreaskarzinoms sind, welche ebenso in anderen Studien beschrieben

wurden (Groot et al. 2018; Kondo et al. 2015; Sugiura et al. 2013; Yamamoto et al. 2019). Diese Lokalisationen bestätigen eine Metastasierung entlang des venösen Gefäßsystems. In dieser Patientenkohorte treten die hepatischen Metastasen (n=56), gefolgt von multiplen Rezidiven (n=36) und den peritonealen (n=18), pulmonalen (n=17) und lymphatischen (n=19) Metastasen als Erste auf. Diese Verteilung deckt sich mit den von Sugiura et al. veröffentlichten Ergebnissen, in denen mit Abstand am meisten hepatische (72) und gleichviele peritoneale (n=31) sowie lymphatische (n=39) Metastasen auftreten (Sugiura et al. 2013). Aus der in dieser Studie erhobenen Verteilung lässt sich ableiten, dass hepatische Metastasen verhältnismäßig früh auftreten und vor den peritonealen und pulmonalen Rezidiven entstehen. Da zu Beginn bei 36 Patienten und im Verlauf bei 126 Patienten multiple Metastasen detektiert wurden, wird deutlich, dass das PDAC zu einer frühen multilokalen Metastasierung neigt.

#### **4.5 Verteilung nach Tumorlokalisierung**

Beim Vergleich des Streuungsverhaltens zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen kann in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied herausgearbeitet werden. In der Gruppe der Pankreaskopftumore treten wie bei Pankreasschwanz- und Pankreaskörpertumoren mehr Metastasen als Lokalrezidive auf. Während des Beobachtungszeitraums zeigen bei allen drei Gruppen circa ein Drittel (29%, 28%, 22%) der Patienten kein Anzeichen für eine Metastase oder ein Lokalrezidiv und bei der Mehrzahl der Patienten treten sowohl eine Metastase als auch ein Lokalrezidiv auf. Die Verteilung der Metastasierung innerhalb der verschiedenen Lokalisationen stimmt zusätzlich mit der gesamten Verteilung der Metastasen überein. Lediglich in der Gruppe der Pankreasschwanztumore treten in nur 30% der Fälle eine Metastase und ein Lokalrezidiv auf, wohingegen sich dieser Anteil im Gesamtkollektiv auf 40% beläuft (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant und bei der geringen Anzahl innerhalb der Gruppe der Pankreasschwanztumore nicht aussagekräftig. Das ähnliche Metastasieren der verschiedenen Tumorlokalisationen deutet darauf hin, dass sich die Tumorhistologie und -biologie nicht unterscheiden. Dies wird dadurch gestützt, dass auch die Lokalisation der Metastasen bei den verschiedenen Tumorlokalisationen übereinstimmen. Bei allen drei unterschiedlichen Tumorlokalisationen treten hepatische Metastasen am häufigsten, gefolgt von pulmonalen und peritonealen Metastasen auf. Im Hinblick auf die Nachuntersuchungen und das Therapieschema zur Nachbehandlung muss nicht zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen unterschieden werden, da das Metastasierungsverhalten nicht signifikant variiert.

#### **4.6 Einflussfaktoren auf das Auftreten eines Lokalrezidivs**

In dieser Studie stellt sich heraus, dass die T Klassifikation, N Klassifikation, eine Perineuralinvasion, der tumorfreie Resektionsrand, ein CA 19-9 Anstieg und ein CA 19-9 Wert  $>300/>100$  U/ml sowie ein venöser und lymphatischer Einbruch des Tumors einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs haben.

Bei der Betrachtung der Tumorgöße tritt ein Lokalrezidiv in dieser Arbeit mit steigendem T Status signifikant ( $p<0,001$ ) häufiger auf. Bei einem T3 Stadium treten bei 23 von 45 (51%) Patienten ein Lokalrezidiv auf, wohingegen bei einem T2 Stadium nur bei 54 von 139 (39%) Patienten ein Lokalrezidiv beobachtet wird. Dies belegt den von Zhang et al. beschriebenen signifikanten Einfluss der Tumorgöße auf das Auftreten eines Lokalrezidivs (Zhang et al. 2012) und die in der Literatur beschriebenen gehäuften Rezidive bei T3 und T4 Tumoren im Vergleich zu T1 und T2 Tumoren (Groot et al. 2018; Matsumoto et al. 2015).

Ebenfalls ein signifikant ( $p=0,002$ ) erhöhtes Auftreten an Lokalrezidiven verzeichnen Patienten mit einem Lymphknotenbefall, gemessen anhand des N Status. Ohne einen Lymphknotenbefall (N0) entwickeln 24% ein Lokalrezidiv und in der Gruppe der Patienten mit 1-3 befallenen Lymphknoten (N1) sind es 58% respektive 52% in der Gruppe der Patienten mit vier oder mehr befallenen Lymphknoten (N2). Diese Verteilung verdeutlicht, dass Tumore mit einem geringen N Status zum Zeitpunkt der Operation seltener zu einem Lokalrezidiv neigen. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass ein hoher N Status und ein positiver, im Vergleich zu einem negativen Lymphknotenstatus mit einem signifikant höheren Risiko für ein Lokalrezidiv einhergeht (Asiyanbola et al. 2009; Gnerlich et al. 2012; Kim et al. 2016; Sugiura et al. 2013). Interessanterweise hat der Differenzierungsgrad des Tumors keinen signifikanten Einfluss ( $p=0,18$ ) auf das Auftreten eines Lokalrezidivs. Die Untersuchungen von Kim et al. bestätigen diese nicht vorhandene Beziehung zwischen Tumordifferenzierung und lokoregionärem Rezidiv (Kim et al. 2016).

Eine Perineuralinvasion des Tumors gilt als einer der stärksten prädiktiven Faktoren für einen Progress der Erkrankung (Schorn et al. 2017). Dieser Zusammenhang kann auf das Lokalrezidiv übertragen und bestätigt werden (Chatterjee et al. 2012; Kondo et al. 2015). Die Untersuchungen dieser Arbeit belegen zudem, dass nicht nur die stattgefundene Perineuralinvasion ( $p=0,04$ ), sondern auch das Ausmaß der Perineuralinvasion einen signifikanten Einfluss auf das Lokalrezidivaufreten haben. Bei Patienten mit einem Lokalrezidiv ist die Perineuralinvasion in 61,6% der Fälle größer als die mediane Perineuralinvasion, wohingegen bei Patienten ohne ein Lokalrezidiv lediglich 40,2% eine Perineuralinvasion größer als der Median vorweisen ( $p=0,003$ ). Darüber hinaus zeigen sich bei

einem venösen Tumoreinbruch ( $p=0,013$ ) und bei einem Lymphknotenbefall des Tumors ( $p=0,003$ ) signifikant häufiger Lokalrezidive. Dieser Zusammenhang zeigt, dass eine lokale, infiltrative Tumorausbreitung das Auftreten von Lokalrezidiven begünstigt.

Zusammengefasst charakterisiert sich eine Patientengruppe mit einer großen präoperativen Tumorausdehnung, erkennbar an einem großen Tumor (T Status), vermehrtem Lymphknotenbefall (N Status) und einer Perineuralinvasion, heraus, welche eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs hat. Umgekehrt scheint bei einem kleinen Tumor, einem nicht feststellbaren Lymphknotenbefall und bei fehlender Perineuralinvasion der Tumor lokal therapierbar zu sein.

Ein tumorfreier Resektionsrand von  $>1\text{mm}$  erweist sich als ein beeinflussbarer, signifikanter prädiktiver Faktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs. Bei Patienten mit einem  $R>1\text{mm}$  tritt in 29% der Fälle ein Lokalrezidiv auf, wohingegen bei einem  $R<1\text{mm}$  bei 50% ein Lokalrezidiv entdeckt wurde ( $p<0,001$ ). Die etablierte Definition von einem Millimeter als Grenze für eine tumorfreie Resektion erweist sich als sehr zielführend und klinisch relevant, da eine Vielzahl anderer Studien (Gnerlich et al. 2012; Groot et al. 2018; Kim et al. 2016; Sugiura et al. 2013) eine erhöhte Anzahl Lokalrezidive bei einem  $R<1\text{mm}$  beobachten, obwohl eine Kategorisierung nach der alten R0/R1 Klassifikation keinen signifikanten Unterschied aufweist (Yamamoto et al. 2019). Aus diesem Zusammenhang lässt sich ableiten, dass eine großzügige Tumorsektion im tumorfreien Areal einen protektiven Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs und damit auf das Gesamtüberleben hat.

In dieser Arbeit hat ein CA 19-9 Anstieg im Verlauf ( $p=0,004$ ), ein perioperativer CA 19-9 Wert  $>100\text{ U/ml}$  ( $p=0,004$ ) und  $>300\text{ U/ml}$  ( $p=0,006$ ) eine signifikant erhöhte Rate an Lokalrezidiven zur Folge. Dies verdeutlicht und bestätigt den Stellenwert des Tumormarkers CA 19-9 sowohl als prädiktiven Faktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs zu Beginn der Erkrankung als auch als Verlaufsparemeter und zum Therapiemonitoring während des Follow-ups. In diesem Fall ist bereits ab einem CA 19-9 Wert von  $>100\text{U/ml}$  von einem signifikant erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv auszugehen und nicht erst ab einem Wert von  $>200\text{U/ml}$ , wie zuvor veröffentlicht (Kim et al. 2016). Mit der Bestimmung des CA 19-9 besteht eine präoperative laborchemische Möglichkeit das Risiko bezüglich eines Lokalrezidivs zu beurteilen, welche auf Grund der einfachen Bestimmung standardmäßig genutzt werden sollte. Zusammengefasst treten bei Patienten mit einem großen Tumor, einem Lymphknotenbefall, einem Tumoreinbruch in umliegende Strukturen und einem erhöhten CA 19-9 signifikant häufiger Lokalrezidive auf. Bei einer Tumorsektion mit  $R <1\text{mm}$  treten zusätzlich vermehrt Lokalrezidive auf.



Anhand des multifaktoriellen Regressionsmodells lässt sich die Einflussstärke der jeweiligen signifikanten Tumoreigenschaften untereinander veranschaulichen. Der Vergleich zeigt, dass unter Berücksichtigung von Perineuralinvasion, N Status, Grading, Tumorgröße in mm und dem Resektionsabstand von 1mm, die Perineuralinvasion und der Resektionsrand signifikante Parameter darstellen. Mit dem Anstieg um eine Einheit der Perineuralinvasion steigt das Risiko, ein Lokalrezidiv auszubilden um 5% (Odds 1,005,  $p=0,007$ ). Das Risiko steigt bei einer Resektion mit einem Resektionsrand  $<1\text{mm}$  um 26% an (Odds: 1,026,  $p=0,027$ ). Die Perineuralinvasion und der tumorfreie Resektionsrand von  $>1\text{mm}$  sind damit die stärksten prädiktiven Faktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs. Dies belegt die aus therapeutischer Sicht anzustrebende Tumorresektion im gesunden Gewebe und verdeutlicht die Häufung von Lokalrezidiven bei ausgedehnten, lokal fortgeschrittenen oder nicht großflächig resezierten Tumoren. Diese Beobachtung wird durch die kategorial logistische Regressionsanalyse unterstützt, in welcher ein N2 Status als einziges Merkmal einen signifikanten Faktor darstellt. Da bei einem N2 Status im Vergleich zum N0 Status ein dreifach erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv besteht, sollte das Staging des Lymphknotenbefalls äußerst detailliert erfolgen. Durch die in dieser Studie erarbeiteten prädiktiven Faktoren für ein Lokalrezidivaufreten ist es möglich, eine Patientengruppe herauszufiltern, die ein besonders erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv hat. Dieses Patientenkollektiv könnte eventuell besonders von einem detaillierteren Nachsorgeprogramm profitieren, da dadurch eine schnellere Detektion und ein schnellerer Therapiebeginn des Lokalrezidivs möglich sind. Jedoch ist unklar, ob durch solch eine frühere Diagnose und Therapie tatsächlich eine verbesserte Prognose der Patienten erreicht werden kann. Denkbar wäre außerdem eine neoadjuvante Therapie für diese Patientengruppe zu etablieren, um eine bessere lokale Remission und Resezierbarkeit zu erreichen.

#### **4.7 Einfluss auf Met**

Als prädiktive Faktoren für das Auftreten einer Metastase stellen sich in dieser Arbeit ein erhöhter N Status ( $p<0,001$ ), eine geringe Tumordifferenzierung ( $p=0,005$ ), eine vorhandene Perineuralinvasion ( $p=0,002$ ), ein CA 19-9 Anstieg im Verlauf ( $p<0,001$ ), ein perioperatives CA 19-9  $>100\text{ U/ml}$  ( $p=0,006$ ) und eine klassische duktales Tumormorphologie ( $p=0,007$ ) heraus.

In der Gruppe der Patienten ohne einen Lymphknotenbefall (N0) metastasiert der Tumor bei 47% der Patienten, in der Gruppe der N1 Tumore bei 74% und in der Gruppe der N2 Tumore bei 79% ( $p<0,001$ ). Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass bei bereits zum Operationszeitpunkt

disseminierten Erkrankungen im Verlauf ein Fortschreiten der Erkrankung stattfindet und die Operation keinen dauerhaft kurativen Erfolg leisten kann.

Ebenfalls zeigt sich anhand des Grading ein signifikant gehäuftes Auftreten von Metastasen bei weniger gut differenzierten Tumoren im Vergleich zu gut differenzierten Tumoren. Überaus deutlich zu erkennen ist dies daran, dass die 155 in dieser Studie entdeckten Metastasen nur zu 6% aus einem G1 Tumor, aber zu 38% aus einem G2 Tumor und zu 54% aus einem G3 Tumor hervorgingen ( $p=0,005$ ). Diese Verteilung bestätigt, dass durch eine Entdifferenzierung auf zellulärer Ebene eine Streuung von Tumorzellen stattfindet. Dementsprechend wichtig ist eine valide und detaillierte histologische Untersuchung des Tumorgewebes.

Im Vergleich zwischen Tumoren mit und ohne Perineuralinvasion zeigen sich mit Perineuralinvasion signifikant häufiger Metastasen im Verlauf. Ohne Perineuralinvasion entwickeln 2 von 9 Patienten eine Metastase, mit sind es 132 von 187. Dieses Verhältnis belegt erneut, dass weit fortgeschrittene und lokal invasive Tumore eine signifikant schlechtere, dauerhafte Heilungsrate vorweisen. Anhand des multifaktoriellen Regressionsmodells im Vergleich der verschiedenen Einflussfaktoren zeigt sich, dass der N Status ( $p=0,017$ ) und das Grading ( $p=0,002$ ) den größten Einfluss auf das Auftreten einer Metastase habe. Mit einem Anstieg des Grading um eine Stufe nimmt das Risiko für eine Metastase um das 2,2-fache zu (Odds=2,205). Bei einem Anstieg der N Kategorie nimmt das Risiko um das 1,7-fache (Odds=1,737) zu. Stellt man die einzelnen Unterkategorien mittels einer kategorialen logistischen Regression ins Verhältnis, hat eine Perineuralinvasion im Vergleich zu keiner Perineuralinvasion die größte Risikoerhöhung zur Folge. Das Risiko einer Metastase ist bei einer Perineuralinvasion um das 11-fache erhöht, bei einem G3 Tumor im Vergleich zu einem G1 Tumor um das 4,7-fache und bei einem N2 Tumor verglichen mit einem N0 Tumor um das 3,9-fache. Diese Gewichtung bestätigt abermals, dass Tumore in einem lokal weiter fortgeschrittenen Stadium bevorzugt metastasieren. Ein exakter Vergleich mit anderen Ergebnissen gestaltet sich aufgrund mangelnder vergleichbarer Daten schwierig. In vorherigen Studien wird sich nicht explizit auf Metastasen beschränkt, sondern regelmäßig jeglicher Progress der Erkrankung als Endpunkt gewählt. Es gibt lediglich bezüglich einzelner Faktoren und distaler Metastaselokalisationen Untersuchungen. Patienten mit einer Perineuralinvasion haben signifikant mehr hepatische Metastasen als Patienten ohne Perineuralinvasion (Chatterjee et al. 2012). Groot et al. beobachteten außerdem signifikant häufiger isolierte hepatische Metastasen, als erstes Rezidiv bei einem  $R<1\text{mm}$ , erhöhtem Grading und perivaskulärer Invasion des Tumors. Auch das Auftreten multipler Metastasen wurde

signifikant häufiger bei einem hohen Grading, einer Perineuralinvasion und perivaskulärer Invasion festgestellt (Groot et al. 2018).

Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass insbesondere bei Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium und geringer lokaler Tumorausbreitung langfristig die Chance einer Komplettremission besteht.

#### **4.8 Vergleich LR Met Einfluss**

Beim Vergleich der signifikanten prädiktiven Faktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs und einer Metastase fällt auf, dass sich die Faktoren sowohl überschneiden als auch unterscheiden. Die Perineuralinvasion und der N Status sind in beiden Fällen ausgesprochen einflussreiche prädiktive Faktoren. Das T Stadium hingegen ist ebenso, wie der Resektionsrand von >1mm nur bei einem Lokalrezidiv von signifikanter Bedeutung. Das Grading des Tumors hat nur einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Metastase und nicht auf das eines Lokalrezidivs. Aus dieser Beobachtung lässt sich ableiten, dass die lokale Tumorausbreitung mit Größe, Invasivität und der damit verbundenen erschwerten Resektion (R<1mm) sich besonderes auf ein lokales Rezidiv auswirken. Der chirurgischen Therapie fällt damit eine entscheidende Rolle zur Verhinderung eines Lokalrezidivs zu. Interessanterweise ist die Metastasierung hingegen insbesondere vom Tumorgewebe (Grading) und damit von Veränderungen auf zellulärer Ebene abhängig, womit einer systemischen Therapie von Nöten ist.

#### **4.9 Einfluss auf den Progress**

Bei der Analyse zwischen einem isolierten Lokalrezidiv, einer isolierte Metastase, einer Kombination aus Metastase und Lokalrezidiv und keinem Progress kristallisieren sich folgende signifikante Faktoren heraus: Perineuralinvasion (p=0,017), T Klassifikation (p=0,001), N Klassifikation (p<0,001), Grading (p=0,017), Resektionsrand >1mm (p=0,005), Lympheinbruch des Tumors (p=0,026) sowie CA 19-9 Anstieg (p<0,001) und perioperatives CA 19-9 >100/>300 U/ml (p=0,012/0,034). Damit zeigt sich eine Kombination aus den zuvor herausgearbeiteten, signifikanten prädiktiven Faktoren bezüglich einer Metastasierung und eines Lokalrezidivs. Beim Blick auf die Verteilung der verschiedenen Merkmale zwischen den Gruppen wird deutlich, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der isolierten Lokalrezidive, isolierten Metastasen und der Kombination aus Lokalrezidiv und Metastase besteht. Dementsprechend belaufen sich die prädiktiven Faktoren hauptsächlich auf den Vergleich zwischen der Patientengruppe ohne Progress und den übrigen. Dies erklärt, weshalb in der Literatur diese Unterteilung in vier Gruppen selten vorgenommen wird, sondern

in vielen Studien nur zwischen Progress und keinem Progress unterschieden wird. Ein Tumor mit Perineuralinvasion wird in sehr vielen Studien mit einem signifikant häufigeren Progress in Zusammenhang gebracht (Chatterjee et al. 2012; Groot et al. 2018; Zhang et al. 2012), ebenso ein größerer Tumordurchmesser, ein positiver Lymphknotenstatus und eine Lymphinvasion des Tumors (Gnerlich et al. 2012; Groot et al. 2018; Zhang et al. 2012). Groot et al. beobachteten zusätzlich einen signifikanten Einfluss des Differenzierungsgrads und des Resektionsrands auf einen möglichen Progress (Asiyanbola et al. 2009; Groot et al. 2018). Damit decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen aus der Literatur. Unter der Annahme, dass der signifikante Unterschied hauptsächlich durch den Vergleich der Gruppe ohne Progress mit den Gruppen mit isolierter Metastase und Kombination aus Metastase und Lokalrezidiv zustande kommt, lassen sich die Ergebnisse aussagekräftig auf den generellen Progress der Erkrankung übertragen.

#### **4.10 Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben in dieser Studie beträgt im Median 22,18 Monate mit einer 1- und 5-Jahresüberlebensrate von 78,6% beziehungsweise 21,8%. Wie zu erwarten überleben Patienten ohne Progress im Median mit über 46 Monaten signifikant länger als Patienten mit nur Metastasen (18,1 Monate) und Metastasen plus Lokalrezidiv (18,7 Monate). Erstaunlicherweise haben Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv mit 16,6 Monaten das kürzeste Gesamtüberleben. Diese Beobachtung steht im Kontrast zu den von Zhang et al. ermittelten Ergebnissen, bei denen ein singuläres Lokalrezidiv mit einem längeren Gesamtüberleben einher geht (Zhang et al. 2012). Da es sich in dieser Studie um eine sehr kleine Patientenkohorte handelt, sollte dieser Zusammenhang erneut untersucht werden. Insgesamt stimmt das Gesamtüberleben von 22,18 Monaten mit dem in der Literatur beschriebenen Daten überein, in denen das Gesamtüberleben zwischen 13 und 33 Monaten variiert (Basturk et al. 2015; Cleary et al. 2004; Dusch et al. 2014; Fischer et al. 2012; Jamieson et al. 2013; Jones et al. 2019; Kim et al. 2016; Morales-Oyarvide et al. 2017; Riediger et al. 2009; Tani et al. 2009; Zhang et al. 2012). Des Weiteren haben sowohl die Tumorgröße, gemessen anhand der T Klassifikation ( $p < 0,001$ ), der Lymphknotenbefall in Form der N Klassifikation ( $p < 0,001$ ) und der Differenzierungsgrad ( $p = 0,001$ ) einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Patienten mit einem T1 Tumor überleben im Median mit 59 Monaten mehr als dreimal so lange wie Patienten mit einem T3 Tumor (17,6 Monate). Das bedeutet, dass Patienten von einer Früherkennung des Tumors überaus deutlich profitieren. Der signifikante Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Gesamtüberleben kann aufgrund einer Vielzahl an Studien, die diesen ebenfalls belegen, als sicher angenommen werden (Åkerberg et al. 2016; Basturk et al.

2015; Chatterjee et al. 2012; Cleary et al. 2004; Dusch et al. 2014; Jamieson et al. 2013; Jones et al. 2019; Kondo et al. 2015; Schlitter et al. 2017; Schnelldorfer et al. 2008; Smeenk et al. 2007; Sugiura et al. 2013; Wasif et al. 2010; Zhang et al. 2012). Auch ein Befall der Lymphknoten hat einen signifikant verkürzenden Einfluss auf das Gesamtüberleben. Ist noch kein Lymphknoten betroffen beträgt das mediane Gesamtüberleben 49,1 Monate, bei 1-3 betroffenen Lymphknoten nur noch 19,3 Monate. Damit belegt diese Studie die signifikanten Auswirkungen eines Lymphknotenbefalls, wie sie zuvor beschrieben wurden (Cleary et al. 2004; Morales-Oyarvide et al. 2017; Riediger et al. 2009). Dabei beziehen sich Basturk et al. ebenfalls auf die hier verwendete Klassifikation und weisen ein medianes OS für N0, N1 und N2 von 35, 21 und 18 Monaten nach, was mit den hier beschriebenen Ergebnissen übereinstimmt (Basturk et al. 2015). Auffällig ist, dass der Unterschied besonders im Vergleich zur N0 Gruppe und nicht zwischen der N1 und der N2 Gruppe auftritt, wie auch an den Ergebnissen dieser Arbeit zu erkennen ist (Basturk et al. 2015; Schlitter et al. 2017). Somit hat ein genereller Lymphknotenbefall und nicht das Ausmaß des Befalls einen entscheidenden, Prognose verschlechternden Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Da Patienten mit einem gering differenzierten Tumor (G3) im Median 16,6 Monaten nach der Operation überleben und Patienten mit einem gut differenzierten Tumor (G1) 33 Monate, hat auch das Grading einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Das Fortschreiten des Tumors auf zellulärer Ebene beeinflusst demnach das Gesamtüberleben, was wiederum mit dem signifikant höheren Auftreten von Metastasen bei einem erhöhten Grading verbunden sein kann. Dieser Einfluss wird ebenfalls in vielen Studien aufgezeigt (Cleary et al. 2004; Jamieson et al. 2013; Kondo et al. 2015; Smeenk et al. 2007; Sugiura et al. 2013; Wasif et al. 2010).

Sämtliche Faktoren des Stagings haben auch im Einzelnen einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und untermauern den Stellenwert des Stagings zur Prognoseabschätzung.

Eine stattgefunden Perineuralinvasion geht mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben einher. Das Ausmaß der Perineuralinvasion scheint ein signifikanter prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben zu sein, da Patienten mit einer Perineuralinvasion größer als der Median 17,64 Monate und Patienten mit einer Perineuralinvasion kleiner als der Median 22,8 Monate überleben ( $p=0,014$ ). Diese Beobachtung wird durch vorangegangene Arbeiten gestützt (Åkerberg et al. 2016; Chatterjee et al. 2012; Fouquet et al. 2014; Jamieson et al. 2013; Kim et al. 2016; Kondo et al. 2015; Schorn et al. 2017; Sugiura et al. 2013). Dieser Zusammenhang bedeutet, dass nicht nur eine systemische Ausbreitung der Erkrankung in Form von Metastasen, sondern auch die lokale Progression das Gesamtüberleben negativ beeinflussen.

Als einer der wenigen, beeinflussbaren Faktoren bringt ein tumorfreier Resektionsrand von  $>1\text{mm}$  einen signifikanten Vorteil bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens. Bei einem  $R >1\text{mm}$  beträgt das Gesamtüberleben 31,74 Monate versus 17,64 Monate bei  $R <1\text{mm}$ . Dies belegt die wichtige Rolle einer chirurgischen Therapie zur Behandlung des duktaalen Pankreaskarzinoms. Obwohl nicht alle Studien einen signifikanten Einfluss des tumorfreien Resektionsrands auf das Gesamtüberleben bestätigen, ist zumindest eine Tendenz hin zu einem verlängerten Gesamtüberleben bei Patienten mit einem  $R >1\text{mm}$  zu erkennen (Cleary et al. 2004; Sugiura et al. 2013; Yamamoto et al. 2019). In den meisten Studien geht ein  $R >1\text{mm}$  Tumor mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben einher, verglichen mit den  $R <1\text{mm}$  Tumoren. Auch Untersuchungen nach der obsoleten Einteilung in R0, R1 und R2 Tumore beschreiben diesen signifikanten Unterschied (Chatterjee et al. 2012; Gnerlich et al. 2012; Jamieson et al. 2013; Kim et al. 2016; Kondo et al. 2015; Konstantinidis et al. 2013; Raut et al. 2007; Tummers et al. 2019)

Obwohl in vorangegangenen, zufallsverteilten Studien einer adjuvanten Chemotherapie lediglich eine positive Tendenz und kein signifikanter Einfluss bezüglich des Gesamtüberlebens zugeschrieben wird (Oettle et al. 2007; Ueno et al. 2009), ist in dieser Studie ein deutlicher Überlebensvorteil bei einer angewandten Chemotherapie zu erkennen. Patienten mit einer Chemotherapie jeglicher Art überleben im Median 25,4 Monate und damit signifikant ( $p=0,002$ ) länger als die Patienten, denen keine CTx verabreicht wurde (13,8 Monate). Dies stimmt mit den Ergebnissen der randomisierten Vergleiche zwischen adjuvanter Chemotherapie und nicht stattgefundener Chemotherapie der 2004 veröffentlichten ESPAC-1 Studie und der 2013 veröffentlichten Ergebnisse der CONKO-001 Studie überein (Neoptolemos et al. 2004; Oettle et al. 2013). Ein signifikant längeres Gesamtüberleben mit einer adjuvanten Therapie wurde in anderen Studien ebenfalls beobachtet (Dusch et al. 2014; Groot et al. 2018; Jamieson et al. 2013; Kondo et al. 2015). Anhand dieser Ergebnisse empfiehlt sich die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, wobei über die Substanz aufgrund der diversen verwendeten Therapieregime keine Aussage getroffen werden kann. Aktuell etabliert sich ein adjuvantes Chemotherapieregime nach Resektion bestehend aus einer Kombination mit Gemcitabin oder Folfirinox (Conroy et al. 2018; Neoptolemos et al. 2017; Sinn et al. 2017). Die PRODIGE 24 Studie zeigt ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei einer Behandlung mit mFolfirinox gegenüber Gemcitabin bei gleichzeitig häufiger auftretenden Nebenwirkungen. Damit profitieren insbesondere Patienten in einem guten Allgemeinzustand von einem adjuvanten Regime mit mFolfirinox (Conroy et al. 2018).

Dieser signifikante Einfluss der adjuvanten Chemotherapie zeigt sich auch beim Betrachten der Therapie des Lokalrezidivs. Hier haben Patienten, deren Lokalrezidiv mit einer Chemoradiotherapie behandelt wurde, ein Gesamtüberleben von 46,7 Monaten, mit einer Chemotherapie von 17,6 Monaten und mit einer symptomatischen Therapie lediglich von 15,4 Monaten ( $p < 0,001$ ). Diese Beobachtung stützt die Meinung, dass eine Behandlung des Lokalrezidivs mit einer Chemotherapie auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens herbeiführt (Valle et al. 2014). Obwohl eine erneute Resektion des isolierten Lokalrezidivs im Vergleich zu einer nicht durchgeführten Re-Resektion mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben einhergeht (Strobel et al. 2013), wurde lediglich bei zwei Patienten das Lokalrezidiv reseziert, mit einem Gesamtüberleben von 7,1 Monaten. Da ein isoliertes Lokalrezidiv sehr selten vorliegt, könnten allerdings auch Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv vor einer Metastase auftritt, von einer erneuten Operation profitieren.

Verständlicherweise haben Patienten mit einer Metastase ein signifikant geringeres medianes Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ) als Patienten ohne eine Metastase, mindestens 45 Monate vs. 19 Monate. Hierbei hat auch die Lokalisation des Rezidivs einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,001$ ). Das mit Abstand geringste Gesamtüberleben mit 13,9 Monaten haben Patienten mit einem isolierten hepatischen Rezidiv, gefolgt von Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv (16,6 Monate) und Patienten mit einem isolierten peritonealen oder mehreren Rezidiven, deren Median 18,7 Monate beträgt. Neben anderen beobachten auch Zheng et al., dass Patienten mit einer hepatischen Metastase das geringste und Patienten mit einer pulmonalen Metastase das längste Gesamtüberleben haben (Sahin et al. 2018; Wangjam et al. 2015; Zheng et al. 2017). Interessanterweise haben Patienten mit nur einer pulmonalen Metastase in dieser Arbeit sogar ein medianes Gesamtüberleben von 59 Monaten. Stellt man die Gruppe aller Patienten mit und ohne pulmonaler Metastase gegenüber, haben Patienten mit einer Lungenmetastase sogar ein längeres medianes Gesamtüberleben (22 vs. 25 Monate) als Patienten ohne eine pulmonale Metastase. Zheng et al. schreiben diesem Zusammenhang in ihrer Untersuchung eine Signifikanz zu ( $p = 0,0008$ ) und begründen diese Beobachtung mit den signifikant geringeren T Stadien, geringerem Grading und mehr R0 Resektionen der Tumore, die später zu einem pulmonalen Rezidiv führen (Zheng et al. 2017). Dementsprechend metastasieren kleine Tumore bevorzugt in die Lunge und haben aufgrund der geringen lokalen Ausbreitung ein längeres Gesamtüberleben.

Als Letztes gehen ein CA 19-9 Anstieg im Verlauf des Follow-ups, eine klassische Whipple Operation und totale Pankreatektomie, eine erhöhte ASA Stufe sowie ein frühes Lokalrezidiv mit einem signifikant kürzeren medianen Gesamtüberleben einher. Die hier gewonnenen

Erkenntnisse legitimieren somit CA 19-9 in seiner Bedeutung als Tumormarker, insbesondere für das postoperative Follow-up, bei der Behandlung des duktaalen Adenokarzinoms des Pankreas. Es lässt sich anhand des Tumormarkers ein Rückschluss auf die Prognose ziehen.

Bei der multivariaten Cox Regression erweisen sich die Tumorgröße in Millimetern, die N Klassifikation, das Grading, der Perineuralinvasionsindex und die ASA Klassifikation als signifikante Einflussfaktoren. Ein tumorfreier Resektionsrand und eine adjuvante Chemotherapie zeigen keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die ASA Klassifikation, Grading und N Status sind in diesem Fall die größten Einflussfaktoren. Dies zeigt einmal mehr, dass lokal aggressiv wachsende Tumore (Pn, N, Grading) früher zum Tod führen und eine Behandlung dem Verlauf nicht ausreichend entgegenwirken kann. Bei der kategorialen Cox Regression haben besonders T4 gegenüber T1 Tumore (Hz: 2,693 p=0,015), N2 gegenüber N0 (Hz: 2,264, p=0,001), G3 gegenüber G1 (Hz: 2,533, p=0,005), R<1mm gegenüber R>1mm und eine Perineuralinvasion gegenüber keiner Pn (Hz: 4,177, p=0,017) ein besonders erhöhtes Sterberisiko. Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie haben, verglichen mit denen ohne, ein auf 59% reduziertes Sterberisiko.

Leider sind viele der signifikanten prädiktiven Faktoren erst durch eine Resektion beurteilbar. Dies trifft auf die exakte Tumorgröße, den Lymphknotenbefall, das Grading, Perineuralinvasion und natürlich den tumorfreien Resektionsrand zu. Dadurch lässt sich leider präoperativ kein Patientenkollektiv herausfiltern, welches nicht von einer Tumorresektion profitiert.

#### **4.11 Krankheitsfreies Überleben (DFS)**

Das krankheitsfreie Überleben (disease free survival/DFS) ist als Zeit zwischen Operation und einem Progress der Erkrankung definiert. Das DFS beträgt 12,95 Monate. Im Median tritt der erste Progress nach 9,76 Monaten auf, wobei es 9,99 Monate bis zur Metastase und 11,2 Monate bis zu einem Lokalrezidiv dauert. Das bedeutet, dass eine Metastase vor einem Lokalrezidiv entsteht. Oshima et al. haben diesen Unterschied im DFS sogar als signifikant eingestuft (Oshima et al. 2013). Ein wichtiger Aspekt beim Zeitpunkt des Auftretens der Metastase ist die Lokalisation der Metastase. Das beschriebene frühe Auftreten von hepatischen Metastasen nach der Operation (Wangjam et al. 2015; Zheng et al. 2017) zeigt sich auch in dieser Studie. Die hepatischen Metastasen werden mit 9,2 Monaten mit Abstand am frühesten detektiert. Pulmonale Metastasen hingegen, treten, verglichen mit den anderen Metastaselokalisationen, mit 15,7 Monaten im Median am spätesten auf. Diese Beobachtung bestätigt die späte pulmonale Metastasierung (Groot et al. 2018; Katz et al. 2009; Wangjam et al. 2015; Zheng et



al. 2017). Diese zeitliche Komponente ist mit Sicherheit einer der Gründe, weshalb das zuvor beschriebene verlängerte Gesamtüberleben, verglichen zu hepatischen Metastasen, signifikant länger ausfällt.

In dieser Arbeit führen sowohl eine ausgeprägte Perineuralinvasion ( $>$  Median,  $p=0,007$ ) als auch ein schlecht differenzierter Tumor (Grading,  $p=0,011$ ) zu signifikant früher auftretenden Lokalrezidiven. Dies deutet darauf hin, dass ein Lokalrezidiv besonders durch die Tumorbilogie begünstigt ist, da ein Verlust der Differenzierung der Zellen vorliegt. Kim et al. beobachteten in ihrer multivariaten Analyse ebenfalls ein signifikant geringeres DFS für lokoregionäre Rezidive bei Perineuralinvasion und einem Lymphknotenbefall des Tumors sowie einer R1 Resektion (Kim et al. 2016).

Das DFS bis zu einer Metastase ist in der vorliegenden Patientenkohorte durch eine angewandte Chemotherapie, geringe Perineuralinvasionsstärke, geringe Tumorgröße (T-Status), gute Tumordifferenzierung sowie intakte p16 und Kras Gene signifikant verlängert.

Bei der Analyse der Patienten mit einer Kombination aus Metastase und Lokalrezidiv treten in 20 Fällen zuerst ein Lokalrezidiv und in 21 Fällen zuerst die Metastase auf. Eine Abfolge, ob das Lokalrezidiv auf eine Metastasierung folgt oder umgekehrt, existiert nicht. Auffällig ist aber, dass Patienten ohne eine initiale adjuvante Chemotherapie dazu neigen, die Metastase vor oder während des Lokalrezidivs zu entwickeln ( $n=13/14$ ). Dadurch tritt das Lokalrezidiv bei Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie nur in 11 von 59 Fällen nach der Metastase auf. Daraus lässt sich ableiten, dass die Chemotherapie in erster Linie die Metastasierung reduziert, was sich auch bei der separaten Analyse der DFS von Metastasen und Lokalrezidiv gezeigt hat. Obwohl Patienten mit einem Lokalrezidiv vor einer Metastase im Median mit 22 Monaten ein um 4 Monate längeres Gesamtüberleben haben, ist dieser Unterschied nicht signifikant und zeigt, dass sowohl eine Metastase als auch ein LR einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

## 5 Zusammenfassung

Insgesamt konnte in dieser Arbeit mit 229 Patienten ein großes Kollektiv an Patienten mit einem resezierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas eingeschlossen werden. Im Mittel wurden alle Patienten 24,3 Monate beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben betrug 22,18 Monate, wobei innerhalb des Beobachtungszeitraums 77,3% der Patienten verstarben.

Bezüglich der Tumordaten lässt sich aus dieser Studie ableiten, dass diese Kohorte mit resezierbaren Tumoren, verglichen mit den gesamten Erkrankungsfällen, weniger fortgeschrittene Tumore beinhaltet. Allerdings lagen trotz dieser Selektion bezüglich Tumorgöße, Lymphknotenbefall und lokaler Ausbreitung vorwiegend weit fortgeschrittene Erkrankungen vor. Dies zeigte sich durch eine mediane Tumorgöße von 35mm und darin, dass 60% der Tumore eine Größe zwischen 2 und 4 cm (T2) vorwiesen und sogar 20% als T4 Tumor klassifiziert wurden. Des Weiteren fanden sich zum Operationszeitpunkt in über 60% der Fälle befallene Lymphknoten, wovon 42,8% einem N1 und 28,5% einem N2 Status zuzuordnen waren. Anhand des Klassifikationsmodells der UICC wäre der durchschnittliche Tumor dieser Studie dementsprechend mindestens als IIB anzusehen. Zusätzlich ließen sich 108 der Tumore, das entspricht der Mehrheit aller Tumore, als schlecht differenziert (G3) einstufen. Außerdem spricht ein Anteil von 96% Perineuralinvasion, 70% Lympheinbruch und 49% venöser Einbruch des Tumors für eine lokal invasive Ausbreitung und macht deutlich, weshalb nur 46% der Patienten mit einem tumorfreien Resektionsrand von >1mm reseziert werden konnten. Dies belegt das Problem der späten Detektion des Pankreaskarzinoms.

Das in dieser Arbeit als einer der Endpunkte der Analyse gedachte Metastasierungsverhalten hat detaillierte Aufschlüsse über die Lokalisation und den Zeitpunkt des Progresses ergeben. In erster Linie war auffällig, dass trotz eines kurativen Therapieansatzes mittels radikaler Resektion 72% der Patienten ein Tumorrezidiv entwickelten. Dabei bildete sich bei 42,4% ( $n=97/\sum n=229$ ) der Patienten ein Lokalrezidiv und bei 68% ( $n=155/\sum n=229$ ) wurde sogar eine Metastase entdeckt. Da nur 9 Patienten am Ende der Beobachtungszeit ein isoliertes Lokalrezidiv aufwiesen, zeigt, dass sehr wahrscheinlich keine Tumore nur lokal metastasieren, sondern im Verlauf zusätzlich von einer distalen Metastasierung auszugehen ist. Dafür spricht, dass mit 38,5% der Patienten sehr viele Patienten zusätzlich zu einem Lokalrezidiv eine Metastase entwickelten. Das Auftreten von zwei Dritteln der Lokalrezidive innerhalb von 12 Monaten nach der Operation stützt die Auffassung, dass in vielen Fällen trotz einer Operation keine Heilung der Erkrankten stattfindet oder eventuell lokoregionäre Tumorzellen trotz Operation verbleiben. Auch die Verteilung der Metastasen deutet auf eine schon zum Operationszeitpunkt disseminierte Erkrankung hin. Zwar waren die Leber mit  $n=96$ , das

Peritoneum mit n=61 und die Lunge mit n=45 Metastasen die Hauptmanifestationsorte, aber diese Metastasen traten nur äußerst selten als singuläre Metastasen auf, denn 126 Patienten wiesen multiple Rezidive auf. Zusammenfassend kommt es bei einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas sowohl zu lokalen als auch distalen Rezidiven, die bevorzugt in Kombination auftreten. Obwohl 28% der Patienten durch eine Operation dauerhaft als tumorfrei angesehen werden konnten, ist zu erwähnen, dass die Mehrheit der Patienten durch eine Operation auf Dauer nicht geheilt wurden und auch spät im Verlauf Rezidive auftraten.

Ein Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag darin, prädiktive Faktoren für ein Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Metastase zu bestimmen. Als begünstigende Faktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs stellten sich in der univariaten Analyse neben einem hohen T Status ( $p < 0,001$ ), einem erhöhten N Status ( $p = 0,002$ ), einer Perineuralinvasion ( $p = 0,04$ ), ein  $R < 1\text{mm}$  ( $p < 0,001$ ), ein venöser ( $p = 0,013$ ) und ein lymphatischer Einbruch des Tumors ( $p = 0,003$ ) heraus. Diese Faktoren beziehen sich hauptsächlich auf in räumlicher Nähe befindliche Eigenschaften, was hinweisend auf postoperativ verbliebenen Tumorzellen beim Auftreten eines Lokalrezidivs ist. Zusätzlich wird diese räumliche Komponente dadurch gestützt, dass in der multivariaten Analyse nur die Perineuralinvasion und das  $R < 1\text{mm}$  eine Signifikanz aufwiesen. Im Umkehrschluss kann der chirurgischen Therapie deshalb ein immenser Stellenwert zugeschrieben werden.

Die im Hinblick auf eine Metastasierung signifikanten Faktoren waren in dieser Arbeit der N Status ( $p < 0,001$ ), das Grading ( $p = 0,005$ ), eine Perineuralinvasion ( $p = 0,002$ ) sowie die Tumormorphologie ( $p = 0,007$ ). Der signifikante Einfluss des Differenzierungsgrads und der Tumormorphologie deuten auf eine entscheidende Rolle der Tumorbiologie bei der Metastasierung hin, besonders weil sich diese beiden Faktoren mit einem Odds Ratio von 1,74 (N Status) und 2,21 (Grading) in der multivariaten Analyse als die einzig signifikanten Faktoren darstellten. Die Perineuralinvasion und der Lymphknotenbefall hingegen entsprechen Metastasierungswegen des Karzinoms und haben aus diesem Grund einen Einfluss auf die Metastasierung.

In beiden Fällen, also bei einem Lokalrezidiv und bei einer Metastase, wurde in dieser Arbeit dem perioperativ ermittelten CA 19-9 Wert  $> 100\text{ U/ml}$  ( $p = 0,004$ ;  $p = 0,006$ ) und einem CA 19-9 Anstieg im Verlauf ( $p = 0,004$ ;  $p < 0,001$ ) ein signifikanter Einfluss nachgewiesen. Damit bestätigt sich die Möglichkeit der Verwendung des CA 19-9 als Verlaufsparemeter. Zusätzlich sollte durch den perioperativen Wert die Möglichkeit der prognostischen Nutzung genauer untersucht werden, da in dieser Studie dem perioperativen CA 19-9 Wert eine prognostische Aussagekraft zuteilwurde.

Beim abschließenden Vergleich der signifikanten Faktoren zwischen einer Metastasierung und einem Lokalrezidiv wird deutlich, dass diese im N Status und der Perineuralinvasion übereinstimmten, aber sich in anderen Faktoren wie dem T Status, Grading und Resektionsrand unterschieden.

Bei der Unterscheidung zwischen Patienten ohne Progress, mit einem isolierten Lokalrezidiv, mit einer isolierten Metastase und mit einer Kombination aus Lokalrezidiv und einer Metastase erwiesen sich die für die einzelnen Gruppen signifikanten Faktoren als signifikante Einflussfaktoren. Damit wird deutlich, dass neben den zum Staging gehörenden Faktoren wie Tumorgröße und Lymphknotenbefall besonders das lokale Wachstum bestimmende Faktoren, wie Grading, eine Perineuralinvasion und ein  $R > 1\text{mm}$  einen Einfluss auf den Progress nehmen. Das mit 22,18 Monaten bezifferte mediane Gesamtüberleben wies besonders für gewisse Patientengruppen Unterschiede auf. In erster Linie verkürzte ein möglicher Progress in Form eines isolierten LR, einer isolierten Metastase oder einer Kombination aus LR und Metastase das Gesamtüberleben gegenüber der Patientengruppe ohne Progress von min. 46 Monaten auf 16,6, 18,1 oder 18,7 Monate. Darüber hinaus wurde die prognostische Bedeutung der neuesten TNM Klassifikation bestätigt, da Patienten mit einem größeren Tumor (steigender T Status) und mehr befallenen Lymphknoten (steigender N Status) ein signifikant geringeres Gesamtüberleben aufwiesen. Damit ist nach einer ausführlichen Staginguntersuchung mittels der aufgeführten Faktoren bereits eine prognostische Aussage bezüglich des Gesamtüberlebens zu treffen. Mit dem Grading, dem Resektionsrand und einer p16 bzw. p53 Mutation hatten weitere Faktoren, welche nach einer histologischen Untersuchung des Resektats ermittelt wurden, einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. In der multivariaten Analyse ergab sich ein signifikanter Zusammenhang beim T Status, beim N Status, beim Grading und bei einer Perineuralinvasion. Zusätzlich wurde in dieser Studie für die Patienten mit einer Chemotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen, nämlich mit CTx 25,4 Monate versus ohne CTx 13,8 Monate ( $p=0,002$ ). Leider konnten bezüglich der Chemotherapie keine genaueren Einflüsse untersucht werden, da kein allgemeingültiges Therapieschema verfolgt wurde und viele Patienten auswärtig behandelt wurden. Ein weiterer, interessanter Aspekt bezüglich des Gesamtüberlebens ist, dass die Lokalisation des Rezidivs einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv, einer isolierten hepatischen Metastase und einer isolierten pulmonalen Metastase überlebten im Median 16,56, 13,86 und 59,04 Monate ( $p < 0,001$ ). Das Auftreten einer hepatischen Metastase ging genauso wie das Auftreten einer peritonealen Metastase mit einem signifikant geringeren Gesamtüberleben einher, anders als beim Vorhandensein einer pulmonalen Metastase.

Patienten mit einer Lungenmetastase überlebten im Median 24,5 Monate und ohne ein pulmonales Rezidiv 21,7 Monate. Diese sehr großen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und besonders zwischen den verschiedenen Formen der Rezidive deuten darauf hin, dass es sich um verschieden aggressive Tumorbiologien handelt und die Patienten aufgrund dieser unterschiedlich schnell versterben. Diese These sollte in weiteren Arbeiten geprüft werden.

Bis zum Auftreten des ersten Progresses dauerte es 9,76 Monate, wobei ein Lokalrezidiv (11,2 Monate) im Median etwas später als die erste Metastase (9,99 Monate) detektiert wurde. Des Weiteren deckte diese Studie eine zeitliche Abfolge der Metastasierung auf. Pulmonale Metastasen hatten zusätzlich zu ihrer besseren Prognose die Eigenschaft, mit 15,7 Monaten deutlich später als die anderen distalen Metastasen aufzutreten. Respektive kam es im Median nach 9,2 Monaten zu einer hepatischen und nach 11 Monaten zu einer peritonealen Metastase. Somit hatte der Manifestationsort der Metastase einen Einfluss auf den Zeitpunkt bzw. das DFS. Ein Lokalrezidiv trat im Median signifikant früher auf, wenn der dazugehörige Tumor schlechter differenziert war oder eine Perineuralinvasion vorlag. Bezüglich des DFS, nur unter Berücksichtigung der Metastasen, erwiesen sich eine adjuvante Chemotherapie, die Metastasenlokalisierung, eine Perineuralinvasion, der T Status, das Grading und eine Mutation im p16 und p53 Gen als signifikant. Auffällig am DFS war außerdem, dass auch nach 5 Jahren noch 22 Rezidive auftraten und somit auch nach einer langen tumorfreien Zeitspanne noch mit einem Progress zu rechnen ist.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die meisten hier ermittelten prädiktiven Faktoren erst während der Resektion durch eine histologische Untersuchung beurteilt werden können. Daher ist es nicht möglich, anhand dieser Faktoren eine definitive präoperative Prognose abzuleiten. Da sich das Gesamtüberleben aber durch diese Faktoren sehr unterscheidet, werden sich auch Patienten einer Operation unterziehen, die nicht besonders von einer Resektion profitieren. In Zukunft sollte also versucht werden, insbesondere nach präoperativen Faktoren Ausschau zu halten, um eventuell Patientengruppen, die von einer Operation besonderes profitieren, bestimmen zu können.

## **6 Limitationen der Arbeit**

Das retrospektive Studiendesign muss als größte Limitation dieser Arbeit festgehalten werden. Anhand des Studiensetups konnten vorab leider keine einheitlichen Nachbehandlungs- sowie Nachuntersuchungsmethoden und Regime festgelegt werden. Dementsprechend konnten die ermittelten Daten nicht, wie wünschenswert, zu jeweilig einheitlichen Zeitpunkten erhoben werden. Insbesondere in Bezug auf den CA 19-9 Wert, die Durchführung der Chemotherapie sowie regelmäßige, standardisierte Nachuntersuchungstermine mit identischen Bildgebungen hat das retrospektive Studiendesign seine Schwächen. Dies schließt mit ein, dass bei vielen Patienten eine Weiterbehandlung und Nachsorge nach der Resektion durch niedergelassene Kollegen oder periphere Krankenhäuser erfolgte. Dieses Problem einer auswärtigen Weiterbehandlung tritt allerdings deshalb auf, da die Abteilung der Chirurgie am Klinikum Rechts der Isar als Referenzzentrum der Pankreaschirurgie ein sehr großes Einzugsgebiet aufweist.

Im Hinblick auf weitere Studien sollte ein einheitliches Nachuntersuchungsprotokoll mit identischen Bildgebungen und Nachuntersuchungsmodalitäten zu zuvor festgelegten Zeitpunkten definiert werden. Zusätzlich ließe sich bei einheitlichen adjuvanten Chemotherapieschemata deren Effektivität genauer beurteilen.

Die Arbeit hat vorab Patienten mit einer neoadjuvanten Therapie ausgeschlossen. Im Nachhinein hätte ein Vergleich zwischen einem neoadjuvanten und dem hier untersuchten adjuvanten Regime interessante Ergebnisse liefern können.

## V Literaturverzeichnis

- Adler, G., T. Seufferlein, S. Bischoff, H. J. Brambs, S. Feuerbach, G. Grabenbauer, S. Hahn, V. Heinemann, W. Hohenberger, J. Langrehr, M. Lutz, O. Micke, H. Neuhaus, P. Neuhaus, H. Oettle, P. Schlag, R. Schmid, W. Schmiegel, K. Schlottmann, J. Werner, B. Wiedenmann, and I. Kopp. 2007. "Pankreaskarzinom: Kurzfassung Der S3-Leitlinie 2007." *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132(33):1696–1700.
- Åkerberg, Daniel, Daniel Ansari, and Roland Andersson. 2016. "Re-Evaluation of Classical Prognostic Factors in Resectable Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas." *World Journal of Gastroenterology* 22(28):6424–33.
- Allen, Peter J., Deborah Kuk, Carlos Fernandez-del Castillo, Olca Basturk, Christopher L. Wolfgang, John L. Cameron, Keith D. Lillemoe, Cristina R. Ferrone, Vicente Morales-Oyarvide, Jin He, Matthew J. Weiss, Ralph H. Hruban, Mithat Gönen, David S. Klimstra, and Mari Mino-Kenudson. 2017. "Multi-Institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma." *Annals of Surgery* 265(1):185–91.
- Almoguera, Concepcion, Darryl Shibata, Kathleen Forrester, John Martin, Norman Arnheim, and Manuel Perucho. 1988. "Most Human Carcinomas of the Exocrine Pancreas Contain Mutant C-K-Ras Genes." *Cell* 53(4):549–54.
- Anderson, Kristin E. 2005. "Dietary Intake of Heterocyclic Amines and Benzo(a)Pyrene: Associations with Pancreatic Cancer." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 14(9):2261–65.
- Anderson, Kristin E., Steven J. Mongin, Rashmi Sinha, Rachael Stolzenberg-Solomon, Myron D. Gross, Regina G. Ziegler, Jerome E. Mabie, Adam Risch, Sally S. Kazin, and Timothy R. Church. 2012. "Pancreatic Cancer Risk: Associations with Meat-Derived Carcinogen Intake in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) Cohort." *Molecular Carcinogenesis* 51(1):128–37.
- Ansari, Daniel, Adam Gustafsson, and Roland Andersson. 2015. "Update on the Management of Pancreatic Cancer: Surgery Is Not Enough." *World Journal of Gastroenterology* 21(11):3157–65.
- Asiyanbola, Bolanle, Ana Gleisner, Joseph M. Herman, Michael A. Choti, Christopher L. Wolfgang, Michael Swartz, Barish H. Edil, Richard D. Schulick, John L. Cameron, and Timothy M. Pawlik. 2009. "Determining Pattern of Recurrence Following Pancreaticoduodenectomy and Adjuvant 5-Fluorouracil-Based Chemoradiation Therapy: Effect of Number of Metastatic Lymph Nodes and Lymph Node Ratio." *Journal of*

*Gastrointestinal Surgery* 13(4):752–59.

- Barone, Elisa, Alda Corrado, Federica Gemignani, and Stefano Landi. 2016. “Environmental Risk Factors for Pancreatic Cancer: An Update.” *Archives of Toxicology* 90(11):2617–42.
- Basturk, Olca, Burcu Saka, Serdar Balci, Lauren M. Postlewait, Jessica Knight, Michael Goodman, David Kooby, Juan M. Sarmiento, Bassel El-Rayes, Hyejeong Choi, Pelin Bagci, Alyssa Krasinskas, Brian Quigley, Michelle D. Reid, Gizem Akkas, Shishir K. Maithel, and Volkan Adsay. 2015. “Substaging of Lymph Node Status in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Has Strong Prognostic Correlations: Proposal for a Revised N Classification for TNM Staging.” *Annals of Surgical Oncology* 22:1187–95.
- Bilimoria, Karl Y., David J. Bentrem, Clifford Y. Ko, Jamie Ritchey, Andrew K. Stewart, David P. Winchester, and Mark S. Talamonti. 2007. “Validation of the 6th Edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: Report from the National Cancer Database.” *Cancer* 110(4):738–44.
- Van den broeck, A., G. Sergeant, N. Ectors, W. Van Steenberghe, R. Aerts, and B. Topal. 2009. “Patterns of Recurrence after Curative Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *European Journal of Surgical Oncology* 35(6):600–604.
- Burris, H. A., M. J. Moore, J. Andersen, M. R. Green, M. L. Rothenberg, M. R. Modiano, M. C. Cripps, R. K. Portenoy, A. M. Storniolo, P. Tarassoff, R. Nelson, F. A. Dorr, C. D. Stephens, and D. D. Von Hoff. 1997. “Improvements in Survival and Clinical Benefit with Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients with Advanced Pancreas Cancer: A Randomized Trial.” *Journal of Clinical Oncology* 15(6):2403–13.
- Chatterjee, Deyali, Matthew H. Katz, Asif Rashid, Huamin Wang, Alina C. Iuga, Gauri R. Varadhachary, Robert A. Wolff, Jeffrey E. Lee, Peter W. Pisters, Christopher H. Crane, Henry F. Gomez, James L. Abbruzzese, Jason B. Fleming, and Huamin Wang. 2012. “Perineural and Intraneural Invasion in Posttherapy Pancreaticoduodenectomy Specimens Predicts Poor Prognosis in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *The American Journal of Surgical Pathology* 36(3):409–17.
- Chun, Yun Shin, Timothy M. Pawlik, and Jean-Nicolas Vauthey. 2018. “8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers.” *Annals of Surgical Oncology* 25(4):845–47.
- Cleary, Sean P., Robert Gryfe, Maha Guindi, Paul Greig, Lloyd Smith, Robert Mackenzie, Steven Strasberg, Sherif Hanna, Bryce Taylor, Bernard Langer, and Steven Gallinger. 2004. “Prognostic Factors in Resected Pancreatic Adenocarcinoma: Analysis of Actual



- 5-Year Survivors<sup>1</sup> No Competing Interests Declared.” *Journal of the American College of Surgeons* 198(5):722–31.
- Conroy, T., P. Hammel, M. Hebbar, M. Ben Abdelghani, A. C. Wei, J. L. Raoul, L. Choné, 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.” *New England Journal of Medicine* 379(25):2395–2406.
- Conroy, Thierry, Françoise Desseigne, Marc Ychou, Olivier Bouché, Rosine Guimbaud, Yves Bécouarn, Antoine Adenis, Jean-Luc Raoul, Sophie Gourgou-Bourgade, Christelle de la Fouchardière, Jaafar Bennouna, Jean-Baptiste Bachet, Faiza Khemissa-Akouz, Denis Péré-Vergé, Catherine Delbaldo, Eric Assenat, Bruno Chauffert, Pierre Michel, Christine Montoto-Grillot, and Michel Ducreux. 2011. “FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer.” *New England Journal of Medicine* 364(19):1817–25.
- Cooper, Caroline L., Sandra A. O’Toole, and James G. Kench. 2013. “Classification, Morphology and Molecular Pathology of Premalignant Lesions of the Pancreas.” *Pathology* 45(3):286–304.
- Demir, Ihsan Ekin, Carsten Jäger, A. Melissa Schlitter, Björn Konukiewitz, Lynne Stecher, Stephan Schorn, Elke Tieftrunk, Florian Scheufele, Lenika Calavrezos, Rebekka Schirren, Irene Esposito, Wilko Weichert, Helmut Friess, and Güralp O. Ceyhan. 2018. “R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer.” *Annals of Surgery* 268(6):1058–68.
- Dhir, Mashaal, Gautam K. Malhotra, Davendra P. S. Sohal, Nicholas A. Hein, Lynette M. Smith, Eileen M. O’Reilly, Nathan Bahary, and Chandrakanth Are. 2017. “Neoadjuvant Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of 5520 Patients.” *World Journal of Surgical Oncology* 15(1).
- Distler, M., D. Aust, J. Weitz, C. Pilarsky, and Robert Grützmann. 2014. “Precursor Lesions for Sporadic Pancreatic Cancer: PanIN, IPMN, and MCN.” *BioMed Research International* 2014(Figure 2):1–11.
- Dusch, Niloufar, Christel Weiss, Philip Ströbel, Peter Kienle, Stefan Post, and Marco Niedergethmann. 2014. “Factors Predicting Long-Term Survival Following Pancreatic Resection for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: 40 Years of Experience.” *Journal of Gastrointestinal Surgery* 18(4):674–81.

- van Erning, Felice N., Tara M. Mackay, Lydia G. M. van der Geest, B. Groot Koerkamp, Hanneke W. M. van Laarhoven, Bert A. Bonsing, Johanna W. Wilmink, Hjalmar C. van Santvoort, Judith de Vos-Geelen, Casper H. J. van Eijck, Olivier R. Busch, Valery E. Lemmens, and Marc G. Besselink. 2018. "Association of the Location of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Head, Body, Tail) with Tumor Stage, Treatment, and Survival: A Population-Based Analysis." *Acta Oncologica* 57(12):1655–62.
- Esposito, Irene, Jörg Kleeff, Frank Bergmann, Caroline Reiser, Esther Herpel, Helmut Friess, Peter Schirmacher, and Markus W. Büchler. 2008. "Most Pancreatic Cancer Resections Are R1 Resections." *Annals of Surgical Oncology* 15(6):1651–60.
- Ettrich, Thomas J., Andreas W. Berger, Lukas Perkhofer, Severin Daum, Alexander König, Andreas Dickhut, Uwe Wittel, Kai Wille, Michael Geissler, Hana Algül, Eike Gallmeier, Jens Atzpodien, Marko Kornmann, Rainer Mucbe, Nicole Prasnikar, Andrea Tannapfel, Anke Reinacher-Schick, Waldemar Uhl, and Thomas 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):1–10.
- Ferrone, Cristina R., Dianne M. Finkelstein, Sarah P. Thayer, Alona Muzikansky, Carlos Fernandez-del Castillo, and Andrew L. Warshaw. 2006. "Perioperative CA19-9 Levels Can Predict Stage and Survival in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma." *Journal of Clinical Oncology* 24(18):2897–2902.
- Ferrone, Cristina R., Giovanni Marchegiani, Theodore S. Hong, David P. Ryan, Vikram Deshpande, Erin I. McDonnell, Francesco Sabbatino, Daniela Dias Santos, Jill N. Allen, Lawrence S. Blaszkowsky, Jeffrey W. Clark, Jason E. Faris, Lipika Goyal, Eunice L. Kwak, Janet E. Murphy, David T. Ting, Jennifer Y. Wo, Andrew X. Zhu, Andrew L. Warshaw, Keith D. Lillemoe, and Carlos Fernández-del Castillo. 2015. "Radiological and Surgical Implications of Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX for Locally Advanced and Borderline Resectable Pancreatic Cancer." *Annals of Surgery* 261(1):12–17.
- Fischer, Richard, Matthias Breidert, Tobias Keck, Frank Makowiec, Christian Lohrmann, and Jan Harder. 2012. "Early Recurrence of Pancreatic Cancer after Resection and during Adjuvant Chemotherapy." *Saudi Journal of Gastroenterology* 18(2):118.
- Fouquet, Thibaut, Adeline Germain, Laurent Brunaud, Laurent Bresler, and Ahmet Ayav. 2014. "Is Perineural Invasion More Accurate than Other Factors to Predict Early

- Recurrence after Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Head Adenocarcinoma?" *World Journal of Surgery* 38(8):2132–37.
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.). 2016. "Atlas Der Krebsinzidenz Und Krebsmortalität." *Atlas Der Krebsinzidenz Und -Mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas)* 1–32.
- Ghadirian, P., J. Baillargeon, A. Simard, and C. Perret. 1995. "Food Habits and Pancreatic Cancer: A Case-Control Study of the Francophone Community in Montreal, Canada." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 4(8):895–99.
- Gillen, Sonja, Tibor Schuster, Christian Meyer zum Büschenfelde, Helmut Friess, and Jörg Kleeff. 2010. "Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Response and Resection Percentages" edited by C. Seiler. *PLoS Medicine* 7(4):e1000267.
- Gnerlich, Jennifer L., Samuel R. Luka, Anjali D. Deshpande, Bernard J. Dubray, Joshua S. Weir, Danielle H. Carpenter, Elizabeth M. Brunt, Steven M. Strasberg, William G. Hawkins, and David C. Linehan. 2012. "Microscopic Margins and Patterns of Treatment Failure in Resected Pancreatic Adenocarcinoma." *Archives of Surgery* 147(8):753–60.
- Griffin, J. F., S. R. Smalley, W. Jewell, J. C. Paradelo, R. D. Reymond, R. E. S. Hassanein, and R. G. Evans. 1990. "Patterns of Failure after Curative Resection of Pancreatic Carcinoma." *Cancer* 66(1):56–61.
- Groot, Vincent P., Neda Rezaee, Wenchuan Wu, John L. Cameron, Elliot K. Fishman, Ralph H. Hruban, Matthew J. Weiss, Lei Zheng, Christopher L. Wolfgang, and Jin He. 2018. "Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." *Annals of Surgery* 267(5):936–45.
- Habermehl, Daniel, Kerstin Kessel, Thomas Welzel, Holger Hof, Amir Abdollahi, Frank Bergmann, Stefan Rieken, Jürgen Weitz, Jens Werner, Peter Schirmacher, Markus W. Büchler, Jürgen Debus, and Stephanie E. Combs. 2012. "Neoadjuvant Chemoradiation with Gemcitabine for Locally Advanced Pancreatic Cancer." *Radiation Oncology* 7(1):28.
- Hackert, Thilo, Milena Sachsenmaier, Ulf Hinz, Lutz Schneider, Christoph W. Michalski, Christoph Springfeld, Oliver Strobel, Dirk Jäger, Alexis Ulrich, and Markus W. Büchler. 2016. "Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy with Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients." *Annals of Surgery* 264(3):457–61.

- Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. 2000. "The Hallmarks of Cancer." *Cell* 100:57–70.
- Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. 2011. "Hallmarks of Cancer: The next Generation." *Cell* 144(5):646–74.
- Hartwig, Werner, Thilo Hackert, Ulf Hinz, Alexander Gluth, Frank Bergmann, Oliver Strobel, Markus W. Büchler, and Jens Werner. 2011. "Pancreatic Cancer Surgery in the New Millennium." *Annals of Surgery* 254(2):311–19.
- He, Xiang-Yi, and Yao-Zong Yuan. 2014. "Advances in Pancreatic Cancer Research: Moving towards Early Detection." *World Journal of Gastroenterology* 20(32):11241.
- Heye, Tobias. 2011. "CT Diagnosis of Recurrence after Pancreatic Cancer: Is There a Pattern?" *World Journal of Gastroenterology* 17(9):1126.
- Hidalgo, Manuel. 2010. "Pancreatic Cancer." *New England Journal of Medicine* 362(17):1605–17.
- Hiripi, Eva, Adam Gondos, Katharina Emrich, Bernd Holleczeck, Alexander Katalinic, Sabine Luttmann, Eunice Sirri, and Hermann Brenner. 2012. "Survival from Common and Rare Cancers in Germany in the Early 21st Century." *Annals of Oncology* 23(2):472–79.
- Hruban, Ralph H., Michael Goggins, Jennifer Parsons, and Scott E. Kern. 2000. "Progression Model for Pancreatic Cancer." *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 6(8):2969–72.
- Iacobuzio-Donahue, Christine A., Baojin Fu, Shinichi Yachida, Mingde Luo, Hisashi Abe, Clark M. Henderson, Felip Vilardell, Zheng Wang, Jesse W. Keller, Priya Banerjee, Joseph M. Herman, John L. Cameron, Charles J. Yeo, Marc K. Halushka, James R. Eshleman, Marian Raben, Alison P. Klein, Ralph H. Hruban, Manuel Hidalgo, and Daniel Laheru. 2009. "DPC4 Gene Status of the Primary Carcinoma Correlates With Patterns of Failure in Patients With Pancreatic Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 27(11):1806–13.
- Ilic, Milena, and Irena Ilic. 2016. "Epidemiology of Pancreatic Cancer." *World Journal of Gastroenterology* 22(44):9694.
- Jamieson, Nigel B., Nigel I. J. Chan, Alan K. Foulis, Euan J. Dickson, Colin J. McKay, and C. Ross Carter. 2013. "The Prognostic Influence of Resection Margin Clearance Following Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 17(3):511–21.
- Jang, Jin Young, Youngmin Han, Hongeun Lee, Sun Whe Kim, Wooil Kwon, Kyung Hun Lee, Do Youn Oh, Eui Kyu Chie, Jeong Min Lee, Jin Seok Heo, Joon Oh Park, Do Hoon

- Lim, Seong Hyun Kim, Sang Jae Park, Woo Jin Lee, Young Hwan Koh, Joon Seong Park, Dong Sup Yoon, Ik Jae Lee, and Seong Ho Choi. 2018. "Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 2/3 Trial." *Annals of Surgery* 268(2):215–22.
- Jones, Robert P., Eftychia-Eirini Psarelli, Richard Jackson, Paula Ghaneh, Christopher M. Halloran, Daniel H. Palmer, Fiona Campbell, Juan W. Valle, Olusola Faluyi, Derek A. O'Reilly, David Cunningham, Jonathan Wadsley, Suzanne Darby, Tim Meyer, Roopinder Gillmore, Alan Anthoney, Pehr Lind, Bengt Glimelius, Stephen Falk, Jakob R. Izbicki, Gary William Middleton, Sebastian Cummins, Paul J. Ross, Harpreet Wasan, Alec McDonald, Tom Crosby, Yuk Ting, Kinnari Patel, David Sherriff, Rubin Soomal, David Borg, Sharmila Sothi, Pascal Hammel, Markus M. Lerch, Julia Mayerle, Christine Tjaden, Oliver Strobel, Thilo Hackert, Markus W. Büchler, and John P. Neoptolemos. 2019. "Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." *JAMA Surgery* 154(11):1038.
- Katz, Matthew H. G., Huamin Wang, Jason B. Fleming, Charlotte C. Sun, Rosa F. Hwang, Robert a Wolff, Gauri Varadhachary, James L. Abbruzzese, Christopher H. Crane, Sunil Krishnan, Jean-Nicolas Vauthey, Eddie K. Abdalla, Jeffrey E. Lee, Peter W. T. Pisters, and Douglas B. Evans. 2009. "Long-Term Survival After Multidisciplinary Management of Resected Pancreatic Adenocarcinoma." *Annals of Surgical Oncology* 16(4):836.
- Kaufmann, Benedikt, Daniel Hartmann, Jan G. D'Haese, Pavel Stupakov, Dejan Radenkovic, Beat Gloor, and Helmut Friess. 2019. "Neoadjuvant Treatment for Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." *Digestive Surgery* 36(6):455–61.
- Kayahara, Masato, Takukazu Nagakawa, Keiichi Ueno, Tetsuo Ohta, Toshiya Takeda, and Itsuo Miyazaki. 1993. "An Evaluation of Radical Resection for Pancreatic Cancer Based on the Mode of Recurrence as Determined by Autopsy and Diagnostic Imaging." *Cancer* 72(7):2118–23.
- Kim, Hyun Ju, Woo Jung Lee, Chang Moo Kang, Ho Kyoung Hwang, Seung Min Bang, Si Young Song, and Jinsil Seong. 2016. "Risk Factors Associated with Loco-Regional Failure after Surgical Resection in Patients with Resectable Pancreatic Cancer" edited by W. B. Coleman. *PLOS ONE* 11(6):e0157196.
- Kondo, Naru, Yoshiaki Murakami, Kenichiro Uemura, Yasushi Hashimoto, Naoya Nakagawa, Hayato Sasaki, and Taijiro Sueda. 2015. "An Increased Number of Perineural Invasions Is Independently Associated with Poor Survival of Patients with

- Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *Pancreas* 44(8):1345–51.
- Konstantinidis, Ioannis T., Andrew L. Warshaw, Jill N. Allen, Lawrence S. Blaszkowsky, Carlos Fernandez Del Castillo, Vikram Deshpande, Theodore S. Hong, Eunice L. Kwak, Gregory Y. Lauwers, David P. Ryan, Jennifer A. Wargo, Keith D. Lillemoe, and Cristina R. Ferrone. 2013. “Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Is There a Survival Difference for R1 Resections versus Locally Advanced Unresectable Tumors? What Is a ‘True’ R0 Resection?” *Annals of Surgery* 257(4):731–36.
- Kooby, David A., Neha L. Lad, Malcolm H. Squires, Shishir K. Maithel, Juan M. Sarmiento, Charles A. Staley, N. Volkan Adsay, Bassel F. El-Rayes, Sharon M. Weber, Emily R. Winslow, Clifford S. Cho, Kathryn A. Zavala, David J. Bentrem, Mark Knab, Syed A. Ahmad, Daniel E. Abbott, Jeffrey M. Sutton, Hong Jin Kim, Jen Jen Yeh, Rachel Aufforth, Charles R. Scoggins, Robert C. Martin, Alexander A. Parikh, Jamie Robinson, Yassar M. Hashim, Ryan C. Fields, William G. Hawkins, and Nipun B. Merchant. 2014. “Value of Intraoperative Neck Margin Analysis During Whipple for Pancreatic Adenocarcinoma.” *Annals of Surgery* 260(3):494–503.
- Kovač, Jelena Djokić, Philipp Mayer, Thilo Hackert, and Miriam Klauss. 2019. “The Time to and Type of Pancreatic Cancer Recurrence after Surgical Resection: Is Prediction Possible?” *Academic Radiology* 26(6):775–81.
- Kurahara, Hiroshi, Kosei Maemura, Yuko Mataka, Masahiko Sakoda, Satoshi Iino, Yota Kawasaki, Takaaki Arigami, Shinichiro Mori, Yuko Kijima, Shinichi Ueno, Hiroyuki Shinchi, and Shoji Natsugoe. 2018. “A Therapeutic Strategy for Resectable Pancreatic Cancer Based on Risk Factors of Early Recurrence.” *Pancreas* 47(6):753–58.
- Kyriazanos, Ioannis D., Grigorios G. Tsoukalos, Georgios Papageorgiou, Kosmas E. Verigos, Lazaros Miliadis, and Christos N. Stoidis. 2011. “Local Recurrence of Pancreatic Cancer after Primary Surgical Intervention: How to Deal with This Devastating Scenario?” *Surgical Oncology* 20(4):e133–42.
- De La Cruz, Maria Syl D., Alisa P. Young, and Mack T. Ruffin. 2014. “Diagnosis and Management of Pancreatic Cancer.” *American Family Physician* 89(8):626–32.
- Li, Donghui, Keping Xie, Robert Wolff, and James L. Abbruzzese. 2004. “Pancreatic Cancer.” *Lancet (London, England)* 363(9414):1049–57.
- Löhr, Matthias, Gunter Klöppel, Patrick Maisonneuve, Albert B. Lowenfels, and Jutta Lüttges. 2005. “Frequency of K-Ras Mutations in Pancreatic Intraductal Neoplasias Associated with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Chronic Pancreatitis: A Meta-Analysis.” *Neoplasia* 7(1):17–23.

- Marchegiani, Giovanni, Stefano Andrianello, Chiara Nessi, Marta Sandini, Laura Maggino, Giuseppe Malleo, Salvatore Paiella, Enrico Polati, Claudio Bassi, and Roberto Salvia. 2018. "Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Resection for Pancreatic Cancer: The Actual Spectrum and Clinical Burden of Postoperative Complications." *Annals of Surgical Oncology* 25(3):626–37.
- Matsumoto, Ippei, Yoshiaki Murakami, Makoto Shinzeki, Sadaki Asari, Tadahiro Goto, Masaji Tani, Fuyuhiko Motoi, Kenichiro Uemura, Masayuki Sho, Sohei Satoi, Goro Honda, Hiroki Yamaue, Michiaki Unno, Takahiro Akahori, A. Hon Kwon, Masanao Kurata, Tetsuo Ajiki, Takumi Fukumoto, and Yonson Ku. 2015. "Proposed Preoperative Risk Factors for Early Recurrence in Patients with Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma after Surgical Resection: A Multi-Center Retrospective Study." *Pancreatology* 15(6):674–80.
- Morales-Oyarvide, Vicente, Douglas A. Rubinson, Richard F. Dunne, Margaret M. Kozak, Justin L. Bui, Chen Yuan, Zhi Rong Qian, Ana Babic, Annacarolina Da Silva, Jonathan A. Nowak, Natalia Khalaf, Lauren K. Brais, Marisa W. Welch, Caitlin L. Zellers, Kimmie Ng, Daniel T. Chang, Rebecca A. Miksad, Andrea J. Bullock, Jennifer F. Tseng, Richard S. Swanson, Thomas E. Clancy, David C. Linehan, Jennifer J. Findeis-Hosey, Leona A. Doyle, Jason L. Hornick, Shuji Ogino, Charles S. Fuchs, Aram F. Hezel, Albert C. Koong, and Brian M. Wolpin. 2017. "Lymph Node Metastases in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Predictors of Disease Recurrence and Survival." *British Journal of Cancer* 117(12):1874–82.
- Morisset, Jean. 2014. "Seventy Years of Pancreatic Physiology Take a Look Back." *Pancreas* 43(8):1172–84.
- Neoptolemos, John P., Daniel H. Palmer, Paula Ghaneh, Eftychia E. Psarelli, Juan W. Valle, Christopher M. Halloran, Olusola Faluyi, Derek A. O'Reilly, David Cunningham, Jonathan Wadsley, Suzanne Darby, Tim Meyer, Roopinder Gillmore, Alan Anthoney, Pehr Lind, Bengt Glimelius, Stephen Falk, Jakob R. Izbicki, Gary William Middleton, Sebastian Cummins, Paul J. Ross, Harpreet Wasan, Alec McDonald, Tom Crosby, Yuk Ting Ma, Kinnari Patel, David Sherriff, Rubin Soomal, David Borg, Sharmila Sothi, Pascal Hammel, Thilo Hackert, Richard Jackson, and Markus W. Büchler. 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." *The Lancet* 389(10073):1011–24.
- Neoptolemos, John P., Deborah D. Stocken, Helmut Friess, Claudio Bassi, Janet A. Dunn,

- Helen Hickey, Hans Beger, Laureano Fernandez-Cruz, Christos Derveniz, François Lacaine, Massimo Falconi, Paolo Pederzoli, Akos Pap, David Spooner, David J. Kerr, and Markus W. Büchler. 2004. "A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer." *New England Journal of Medicine* 350(12):1200–1210.
- Neoptolemos, John P., Raul Urrutia, James L. Abbruzzese, and Markus W. Büchler. 2018. "Pancreatic Cancer." *Pancreatic Cancer* 362(17):1–1661.
- Oettle, Helmut, Peter Neuhaus, Andreas Hochhaus, Jörg Thomas Hartmann, Klaus Gellert, Karsten Ridwelski, Marco Niedergethmann, Carl Zülke, Jörg Fahlke, Michael B. Arning, Marianne Sinn, Axel Hinke, and Hanno Riess. 2013. "Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Long-Term Outcomes among Patients with Resected Pancreatic Cancer: The CONKO-001 Randomized Trial." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 310(14):1473–81.
- Oettle, Helmut, Stefan Post, Peter Neuhaus, Klaus Gellert, Jan Langrehr, Karsten Ridwelski, Harald Schramm, Joerg Fahlke, Carl Zuelke, Christof Burkart, Klaus Gutberlet, Erika Kettner, Harald Schmalenberg, Karin Weigang-Koehler, Wolf-Otto Bechstein, Marco Niedergethmann, Ingo Schmidt-Wolf, Lars Roll, Bernd Doerken, and Hanno Riess. 2007. "Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer." *JAMA* 297(3):267.
- Oshima, Minoru, Keiichi Okano, Shinobu Muraki, Reiji Haba, Takashi Maeba, Yasuyuki Suzuki, and Shinichi Yachida. 2013. "Immunohistochemically Detected Expression of 3 Major Genes (CDKN2A/P16, TP53, and SMAD4/DPC4) Strongly Predicts Survival in Patients with Resectable Pancreatic Cancer." *Annals of Surgery* 258(2):336–46.
- Raut, Chandrajit P., Jennifer F. Tseng, Charlotte C. Sun, Huamin Wang, Robert A. Wolff, Christopher H. Crane, Rosa Hwang, Jean-Nicolas Vauthey, Eddie K. Abdalla, Jeffrey E. Lee, Peter W. T. Pisters, and Douglas B. Evans. 2007. "Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma." *Annals of Surgery* 246(1):52–60.
- Riediger, Hartwig, Tobias Keck, Ulrich Wellner, Axel zur Hausen, Ulrich Adam, Ulrich T. Hopt, and Frank Makowiec. 2009. "The Lymph Node Ratio Is the Strongest Prognostic Factor after Resection of Pancreatic Cancer." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 13(7):1337–44.
- Robert Koch-Institut. 2016. "Bericht Zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016." *Bericht Zum Krebsgeschehen in Deutschland* 16–77.



- Robert Koch-Institut (Hrsg.), and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.). 2019. “Krebs in Deutschland Für 2015 / 2016.” 12. Ausgab.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2008. *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten Und Trends 6. Überarbeitete Auflage*. Vol. 7. 6. überarb.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 2015. “Krebs in Deutschland 2011/2012.” *10. Ausgabe* 10.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 2017. “Krebs in Deutschland Für 2013/2014.”
- Sahin, Ibrahim H., Harold Elias, Joanne F. Chou, Marinela Capanu, and Eileen M. O’Reilly. 2018. “Pancreatic Adenocarcinoma: Insights into Patterns of Recurrence and Disease Behavior.” *BMC Cancer* 18(1):1–8.
- Schlitter, Anna Melissa, Moritz Jesinghaus, Carsten Jäger, Björn Konukiewitz, Alexander Muckenhuber, Ihsan Ekin Demir, Marcus Bahra, Carsten Denkert, Helmut Friess, Günter Kloepfel, Güralp O. Ceyhan, and Wilko Weichert. 2017. “PT but Not PN Stage of the 8th TNM Classification Significantly Improves Prognostication in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *European Journal of Cancer* 84:121–29.
- Schnelldorfer, Thomas, Adam L. Ware, Michael G. Sarr, Thomas C. Smyrk, Lizhi Zhang, Rui Qin, Rachel E. Gullerud, John H. Donohue, David M. Nagorney, and Michael B. Farnell. 2008. “Long-Term Survival after Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma Is Cure Possible?” *Annals of Surgery* 247(3):456–62.
- Schorn, Stephan, Ihsan Ekin Demir, Bernhard Haller, Florian Scheufele, Carmen Mota Reyes, Elke Tieftrunk, Mine Sargut, Ruediger Goess, Helmut Friess, and Güralp Onur Ceyhan. 2017. “The Influence of Neural Invasion on Survival and Tumor Recurrence in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma – A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Surgical Oncology* 26(1):105–15.
- 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. Lühr, J. Lüttges, M. Lutz, J. Mayerle, P. Michl, P. Möller, M. Molls, M. Münter, M. Nothacker, H. Oettle, S. Post, A. Reinacher-Schick, C. Röcken, E. Roeb, H. Saeger, R. Schmid, W. Schmiegell, M. Schoenberg, J. Siveke, M. Stuschke, A. Tannapfel, W. Uhl, S. Unverzagt, B. van Oorschot, Y. Vashist, J. Werner, and E. Yekebas. 2013. “S3-Leitlinie Exokrinen Pankreaskarzinom.” *Leitlinienprogramm*

- Onkologie Der AWMF* 51(12):1395–1440.
- Sheffield, Kristin M., Kristen T. Crowell, Yu Li Lin, Clarisse Djukom, James S. Goodwin, and Taylor S. Riall. 2012. “Surveillance of Pancreatic Cancer Patients after Surgical Resection.” *Annals of Surgical Oncology* 19(5):1670–77.
- Singh, Mansher, and Anirban Maitra. 2007. “Precursor Lesions of Pancreatic Cancer: Molecular Pathology and Clinical Implications.” *Pancreatology* 7(1):9–19.
- Sinn, Marianne, Marcus Bahra, Torsten Liersch, Klaus Gellert, Helmut Messmann, Wolf Bechstein, Dirk Waldschmidt, Lutz Jacobasch, Martin Wilhelm, Bettina M. Rau, Robert Grützmann, Arndt Weinmann, Georg Maschmeyer, Uwe Pelzer, Jens M. Stieler, Jana K. Striefler, Michael Ghadimi, Sven Bischoff, Bernd Dörken, Helmut Oettle, and Hanno Riess. 2017. “CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine plus Erlotinib versus Gemcitabine Alone in Patients after R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial.” *Journal of Clinical Oncology* 35(29):3330–37.
- Smeenck, Hans G., Casper H. J. van Eijck, Wim C. Hop, Joris Erdmann, Kheetje C. K. Tran, Muriel Debois, Eric van Cutsem, Herman van Dekken, Jean H. Klinkenbijn, and Johannes Jeekel. 2007. “Long-Term Survival and Metastatic Pattern of Pancreatic and Periampullary Cancer After Adjuvant Chemoradiation or Observation.” *Annals of Surgery* 246(5):734–40.
- Smith, Jillian K., Quyen D. Chu, and Jennifer F. Tseng. 2015. “Pancreatic Adenocarcinoma.” Pp. 283–313 in *Surgical Oncology*. New York, NY: Springer New York.
- Strobel, Oliver, Werner Hartwig, Thilo Hackert, Ulf Hinz, Viktoria Berens, Lars Grenacher, Frank Bergmann, Jürgen Debus, Dirk Jäger, Markus Büchler, and Jens Werner. 2013. “Re-Resection for Isolated Local Recurrence of Pancreatic Cancer Is Feasible, Safe, and Associated with Encouraging Survival.” *Annals of Surgical Oncology* 20(3):964–72.
- Sugiura, Teiichi, Katsuhiko Uesaka, Kisho Mihara, Keiko Sasaki, Hideyuki Kanemoto, Takashi Mizuno, and Yukiyasu Okamura. 2013. “Margin Status, Recurrence Pattern, and Prognosis after Resection of Pancreatic Cancer.” *Surgery* 154(5):1078–86.
- Suzuki, Shuji, Mitsugi Shimoda, Jiro Shimazaki, Tsunehiko Maruyama, Yukio Oshiro, Kiyotaka Nishida, Yatsuka Sahara, Yuichi Nagakawa, and Akihiko Tsuchida. 2018. “Predictive Early Recurrence Factors of Preoperative Clinicophysiological Findings in Pancreatic Cancer.” *European Surgical Research* 59(5–6):329–38.
- Talar-Wojnarowska, R., and E. Malecka-Panas. 2006. “Molecular Pathogenesis of Pancreatic Adenocarcinoma: Potential Clinical Implications.” *Medical Science Monitor* 12(9):RA186–93.

- Tani, Masaji, Manabu Kawai, Motoki Miyazawa, Seiko Hirono, Shinomi Ina, Ryohei Nishioka, Yoichi Fujita, Kazuhisa Uchiyama, and Hiroki Yamaue. 2009. "Liver Metastasis as an Initial Recurrence Has No Impact on the Survival of Patients with Resectable Pancreatic Adenocarcinoma." *Langenbeck's Archives of Surgery* 394(2):249–53.
- Tempero, Margaret A., Mokenge P. Malafa, E. Gabriela Chiorean, Brian Czito, Courtney Scaife, Amol K. Narang, Christos Fountzilias, Brian M. Wolpin, Mahmoud Al-Hawary, Horacio Asbun, Stephen W. Behrman, Al B. Benson, Ellen Binder, Dana B. Cardin, Charles Cha, Vincent Chung, Mary Dillhoff, Efrat Dotan, Cristina R. Ferrone, George Fisher, Jeffrey Hardacre, William G. Hawkins, Andrew H. Ko, Noelle LoConte, Andrew M. Lowy, Cassadie Moravek, Eric K. Nakakura, Eileen M. O'Reilly, Jorge Obando, Sushanth Reddy, Sarah Thayer, Robert A. Wolff, Jennifer L. Burns, and Griselda Zuccarino-Catania. 2019. "Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019 Featured Updates to the NCCN Guidelines." *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 17(3):203–10.
- Tummers, W. S., J. V. Groen, B. G. Sibinga Mulder, A. Farina-Sarasqueta, J. Morreau, H. Putter, C. J. van de Velde, A. L. Vahrmeijer, B. A. Bonsing, J. S. Mieog, and R. J. Swijnenburg. 2019. "Impact of Resection Margin Status on Recurrence and Survival in Pancreatic Cancer Surgery." *BJS* 106(8):1055–65.
- Ueno, H., T. Kosuge, Y. Matsuyama, J. Yamamoto, A. Nakao, S. Egawa, R. Doi, M. Monden, T. Hatori, M. Tanaka, M. Shimada, and K. Kanemitsu. 2009. "A Randomised Phase III Trial Comparing Gemcitabine with Surgery-Only in Patients with Resected Pancreatic Cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer." *British Journal of Cancer* 101(6):908–15.
- Valle, Juan W., Daniel Palmer, Richard Jackson, Trevor Cox, John P. Neoptolemos, Paula Ghaneh, Charlotte L. Rawcliffe, Claudio Bassi, Deborah D. Stocken, David Cunningham, Derek O'Reilly, David Goldstein, Bridget A. Robinson, Christos Karapetis, Andrew Scarfe, Francois Lacaine, Juhani Sand, Jakob R. Izbicki, Julia Mayerle, Christos Dervenis, Attila Oláh, Giovanni Butturini, Pehr A. Lind, Mark R. Middleton, Alan Anthoney, Kate Sumpter, Ross Carter, and Markus W. Büchler. 2014. "Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy after Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons from the ESPAC-3 Study." *Journal of Clinical Oncology* 32(6):504–12.
- Verslype, C., Eric Van Cutsem, M. Dicato, S. Cascinu, D. Cunningham, E. Diaz-Rubio, B.

- Glimelius, D. Haller, K. Haustermans, V. Heinemann, P. Hoff, P. G. Johnston, D. Kerr, R. Labianca, C. Louvet, B. Minsky, M. Moore, B. Nordlinger, S. Pedrazzoli, A. Roth, M. Rothenberg, P. Rougier, H. J. Schmoll, J. Tabernero, M. Tempero, C. van de Velde, J. L. Van Laethem, and J. Zalcberg. 2007. "The Management of Pancreatic Cancer. Current Expert Opinion and Recommendations Derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006." *Annals of Oncology* 18(SUPPL. 7):vii1–10.
- Wangjam, Tamna, Zhe Zhang, Xian Chong Zhou, Laxmi Lyer, Farzana Faisal, Kevin C. Soares, Elliott Fishman, Ralph H. Hruban, Joseph M. Herman, Daniel Laheru, Matthew Weiss, Min Li, Ana De Jesus-Acosta, Christopher L. Wolfgang, and Lei Zheng. 2015. "Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinomas with Recurrence Limited in Lung Have a Significantly Better Prognosis than Those with Other Recurrence Patterns." *Oncotarget* 6(34):36903–10.
- Wasif, Nabil, Clifford Y. Ko, James Farrell, Zev Wainberg, Oscar J. Hines, Howard Reber, and James S. Tomlinson. 2010. "Impact of Tumor Grade on Prognosis in Pancreatic Cancer: Should We Include Grade in AJCC Staging?" *Annals of Surgical Oncology* 17(9):2312–20.
- Winer, Leah K., Vikrom K. Dhar, Koffi Wima, Mackenzie C. Morris, Tiffany C. Lee, Shimul A. Shah, Syed A. Ahmad, and Sameer H. Patel. 2019. "The Impact of Tumor Location on Resection and Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." *Journal of Surgical Research* 239(MI 0558):60–66.
- Wolfgang, Christopher L., Joseph M. Herman, Daniel A. Laheru, Alison P. Klein, Michael A. Erdek, Elliot K. Fishman, and Ralph H. Hruban. 2013. "Recent Progress in Pancreatic Cancer." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 63(5):318–48.
- Yamamoto, Takehito, Yoichiro Uchida, and Hiroaki Terajima. 2019. "Clinical Impact of Margin Status on Survival and Recurrence Pattern after Curative-Intent Surgery for Pancreatic Cancer." *Asian Journal of Surgery* 42(1):93–99.
- Ying, Haoqiang, Prasenjit Dey, Wantong Yao, Alec C. Kimmelman, Giulio F. Draetta, Anirban Maitra, and Ronald A. Depinho. 2016. "Genetics and Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma." *Genes and Development* 30(4):355–85.
- Zhang, Qiubo, Linjuan Zeng, Yinting Chen, Guoda Lian, Chenchen Qian, Shaojie Chen, Jiajia Li, and Kaihong Huang. 2016. "Pancreatic Cancer Epidemiology, Detection, and Management." *Gastroenterology Research and Practice* 2016:1–10.
- Zhang, Yaojun, Adam E. Frampton, Charis Kyriakides, Jan J. Bong, Nagy Habib, Raida Ahmad, and Long R. Jiao. 2012. "Loco-Recurrence after Resection for Ductal

Adenocarcinoma of the Pancreas: Predictors and Implications for Adjuvant Chemoradiotherapy.” *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 138(6):1063–71.

Zheng, Biao, Kenoki Ohuchida, Zilong Yan, Takashi Okumura, Takao Ohtsuka, and Masafumi Nakamura. 2017. “Primary Recurrence in the Lung Is Related to Favorable Prognosis in Patients with Pancreatic Cancer and Postoperative Recurrence.” *World Journal of Surgery* 41(11):2858–66.

Zhu, Chang-Peng, Jian Shi, Yue-Xiang Chen, Wei-Fen Xie, and Yong Lin. 2011. “Gemcitabine in the Chemoradiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis.” *Radiotherapy and Oncology* 99(2):108–13.

## **VI Danksagung**

Zuerst gilt mein Dank Herrn Prof. Friess, dem Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar, der es mir ermöglichte, in seiner Abteilung meine Dissertationsarbeit zu erstellen.

Ich bedanke mich ausdrücklich bei Prof. Dr. Güralp Onur Ceyhan für die Überlassung des Themas, sowie die intensive wissenschaftliche Betreuung zu Beginn des Dissertationsprojekts. Ebenso bedanke ich mich für die Hilfe während der Einarbeitung und zielführende Betreuung zur Erarbeitung des Themas. Durch seine Hilfe war es mir möglich die Thematik des Dissertationsprojekt zielführend und uneingeschränkt zu erarbeiten.

Bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. Ihsan Ekin Demir bedanke ich mich für die kurzfristige und unkomplizierte Übernahme des Dissertationsprojekts, sowie der herausragenden Betreuung. Er hat sich in einer beeindruckenden Art und Weise des für Ihn neuen Themas angenommen. Nur durch seine Hilfe war eine zügige Fertigstellung, sowie wissenschaftliche Veröffentlichung des Dissertationsprojekts möglich. Insbesondere stand Herr PD Dr. Dr. Demir mir mit Hilfe und Rat bei der Veröffentlichung meiner Dissertationsergebnisse zur Seite. Ebenso scheute er keine Mühen mich bei organisatorischen Hürden im Rahmen der Übernahme des Dissertationsprojekts zu unterstützen.

Meiner Mentorin Dr. Nicole Samm danke ich für die Hilfe während des Beginns des Dissertationsprojekts, da sie mir für alle Fragen zur Verfügung stand. Bei PD Dr. Guido von Figura möchte ich mich für die kurzfristige und schnelle Übernahme der Mentorenschaft bedanken, welche maßgeblich zum Erfolg der vorliegenden Arbeit beigetragen hat. Zusätzlich bedanke ich mich bei Carsten Jäger, der mir insbesondere bei der statistischen Auswertung jeder Zeit für Rückfragen sowie Erklärungen zur Verfügung stand.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichen und immer mit Rat und Tat zu Seite stehen. Ebenso bedanken möchte ich mich bei meiner Freundin Theresa für die immerwährende Unterstützung. Ohne sie wäre die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.