

**Technische Universität München**

Fakultät für Medizin

*Evaluation des Einflusses neoadjuvanter Therapien auf Rezidivrate und  
Mortalität des lokal fortgeschrittenen und borderline-resektablen  
Adenokarzinoms des Pankreas*

Sandrina Pfeifer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades einer  
**Doktorin der Medizin (Dr. med.)**  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Ihsan Ekin Demir, Ph.D.
2. Priv.-Doz. Dr. Anna Melissa Schlitter

Die Dissertation wurde am 07.05.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

Die Ergebnisse der vorgelegten Dissertation wurden auf dem 52. (virtual) Meeting of the European Pancreatic Club (2. - 3. Juli 2020) unter folgendem Titel

**« Are current neoadjuvant therapy regimes really able to convert advanced PDAC tumor stage into primary resectable tumor stage with the same overall survival? – A tumor-stage matched analysis »**

eingereicht, als E-Poster präsentiert und im Online-Ausstellungsraum veröffentlicht.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Das Pankreaskarzinom	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Ätiologie	1
1.1.3. Klinik, Diagnostik und Metastasierungswege	3
1.1.4. Beurteilung der Resektabilität	5
1.1.5. Präoperatives Staging und postoperative Histopathologie	7
1.2. Die Therapie nach aktuellen Leitlinien	12
1.2.1. Neoadjuvante Therapie	12
1.2.1.1. Einleitung	12
1.2.1.2. Neoadjuvante Chemotherapie	13
1.2.1.2.1. FOLFIRINOX	13
1.2.1.2.2. Gemcitabine	14
1.2.1.3. Neoadjuvante Radiochemotherapie	15
1.2.1.4. Zusammenfassung	17
1.2.2. Chirurgische Therapie	18
1.2.2.1. Einleitung	18
1.2.2.2. Resektion von Pankreaskopftumoren	19
1.2.2.3. Resektion von Pankreaskörper-/Pankreasschwanztumoren	20
1.2.2.4. Umgang mit intraoperativem M1 Befund	21
1.2.3. Adjuvante Chemotherapie	21

1.2.4. Palliative und supportive Therapie	23
1.3. Prognose	24
<b>2. Ziel der Studie</b>	<b>27</b>
<b>3. Methoden</b>	<b>28</b>
3.1. Patientenkollektiv	28
3.2. Angewandte Klassifikationen und Matching	30
3.3. Statistische Auswertung	32
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>34</b>
4.1. Demographische Daten	34
4.2. Tumorspezifische Merkmale	35
4.3. Auswertung der neoadjuvanten Therapie	37
4.4. Operationsbezogene Daten	39
4.5. Daten zur adjuvanten Nachbehandlung	40
4.6. Gesamtüberleben	41
4.7. Krankheitsfreies Überleben und Rezidivrate	55
4.8. Zusammenfassung der wichtigsten klinisch relevanten Daten	70
<b>5. Diskussion</b>	<b>73</b>
5.1. Einleitung	73
5.2. Diskussion der Überlebensanalysen – Gesamtüberleben	74
5.3. Diskussion der Überlebensanalysen - krankheitsfreies Überleben	79
5.4. Diskussion der Ergebnisse zur Rezidivrate	81
<b>6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b>	<b>86</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>88</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>99</b>

**Vorbemerkung:** In den Texten, Abbildungen und Tabellen dieser Arbeit wird das generische Maskulinum zur Verbesserung der Lesbarkeit verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mit einbezogen.

## Abkürzungsverzeichnis

(m)OS	(medianes) Gesamtüberleben
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
BR	borderline-resektabel
BRPC	borderline-resektables Pankreaskarzinom
bzw.	beziehungsweise
CA19.9	Carbohydrate Antigen 19.9
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
LK	Lymphknoten
et al	und andere
EUS	Endosonographie
FFN	FOLFIRINOX
FNA	Feinnadelpunktion
Gem	Gemcitabine
GK	Gesamtkollektiv
inf.	Inferior
KMK	Kaplan-Maier-Kurve
LAPC	lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
LNR	lymph node ratio
m.	mit
max	maximal
min	minimal
mm	Millimeter
Mo	Monat(e)
MRT	Magnetresonanztomographie
n.d.	nicht durchführbar
NCTx	Neoadjuvante Therapie (Kohorte der neoadjuvanten Patienten)
NR	nicht resektabel
NRPC	nicht resektables Pankreaskarzinom
o.	oder
o.g.	oben genannte
OS	Gesamtüberleben (overall-survival)
PDAC	Duktales Adenokarzinom des Pankreas
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
PR	primär resektabel
RCT	Radiochemotherapie
RR	Rezidivrate
RT	Radiotherapie
S.	Seite
SMA	Arteria mesenterica superior
SMV	Vena mesenterica superior
sup.	superior
Tab.	Tabelle
TK	Tumorkontakt
TNM	Tumor, Nodus, Metastase - Tumorklassifikation
UFS	Upfront Surgery (Kohorte der primär resezierten Patienten)
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
vgl.	vergleiche

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Darstellung fließender Übergänge im Hinblick auf die Resektabilität (Ryan et al. 2014)
- Abb. 2: Problematik hinter der Definition CRM- u. R-Klassifikation (Wittekind et al. 2009)
- Abb. 3: Überblick über mOS und Resektionsraten für PDAC abhängig vom Befundausmaß (Gillen et al. 2010)
- Abb. 4: mOS in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach AJCC (Wasif et al. 2010)
- Abb. 5: Flowchart zum mOS in Abhängigkeit von Resektabilität, Performance-Status (ECOG) und der Therapieform (Neoptolemos et al. 2018)
- Abb. 6: Grafische Darstellung der Matching-Kriterien Abb. 7: Flowchart Patientenkollektiv
- Abb. 8: Flowchart zur Therapiedynamik innerhalb der NCTx-Kohorte
- Abb. 9: KMK zum Überleben der UFS-Kohorte in Abhängigkeit vom T-Stadium (Log-Rank  $p=.001$ )
- Abb. 10: KMK zum Überleben der NCTx-Gruppe unter dem Einfluss des T-Stadiums (Log-Rank  $p=.57$ )
- Abb. 11: KMK zum Überleben der UFS-Gruppe unter dem Einfluss des N-Stadiums (Log-Rank  $p=.04$ )
- Abb. 12: KMK zum Überleben der NCTx-Gruppe unter dem Einfluss des N-Stadiums (Log-Rank  $p=.94$ )
- Abb. 13: KMK zum Überleben der UFS-Gruppe unter Einfluss der Lymphgefäßinvasion (Log-Rank  $p = .10$ )
- Abb. 14: KMK zum Überleben der NCTx-Gruppe unter Einfluss der Lymphalen Infiltration (Log-Rank  $p = .02$ )
- Abb. 15: Auswirkung des eingesetzten Chemotherapeutikums auf das Überleben innerhalb der NCTx-Kohorte (Log-Rank  $p=.006$ )
- Abb. 16: KMK zum Überleben beider Kohorten (Log-Rank  $p=.04$ )
- Abb. 17: KMK zum Überleben der T1/T2-Patienten beider Kohorten (Log-Rank  $p=.02$ )
- Abb. 18: KMK zum Überleben der T3/T4 Patienten beider Kohorten (Log-Rank  $p=.48$ )
- Abb. 19: KMK zum Überleben der N0-Patienten in beiden Kohorten (Log-Rank  $p<.001$ )
- Abb. 20: KMK zum Überleben der N1-Patienten in beiden Kohorten (Log-Rank  $p=.46$ )
- Abb. 21: KMK zum Überleben der R0-Patienten in beiden Kohorten (Log-Rank  $p=.04$ )
- Abb. 22: KMK zum Überleben der R1-Patienten in beiden Kohorten (Log-Rank  $p=.51$ )
- Abb. 23: Auswirkung der Therapieform auf das krankheitsfreie Überleben (Log-Rank  $p=.45$ )
- Abb. 24: KMK zum krankheitsfreien Überleben der T1/T2-Patienten in beiden Kohorten (Log-Rank  $p=.08$ )
- Abb. 25: KMK zum krankheitsfreien Überleben der T3/T4-Patienten in beiden Kohorten (Log-Rank  $p=.34$ )
- Abb. 26: KMK zum krankheitsfreien Überleben Überleben der N0-Patientin der beiden Kohorten im Vergleich (Log-Rank  $p=1.0$ )
- Abb. 27: KMK zum krankheitsfreien Überleben der N1-Patienten beider Kohorten im Vergleich (Log-Rank  $p=.58$ )
- Abb. 28: KMK zum krankheitsfreien Überleben der R0-Patienten beider Kohorten im Vergleich (Log-Rank  $p=.49$ )
- Abb. 29: KMK zum krankheits- bzw. progressfreien Überleben der R1-Patienten beider Kohorten im Vergleich (Log-Rank  $p=.56$ )
- Abb. 30: KMK zum krankheitsfreien Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium innerhalb der NCTx-Gruppe (Log-Rank:  $p = .09$ )
- Abb. 31: Einfluss der adjuvanten Therapie auf das krankheitsfreie Überleben (Log-Rank:  $p = .04$ )
- Abb. 32: Auswirkung der angewandten CTx innerhalb der NCTx-Gruppe auf das krankheitsfreie Überleben (Log-Rank  $p=.34$ )
- Abb. 33: Auswirkung des Geschlechts auf das krankheitsfreie Überleben der NCTx-Gruppe (Log-Rank  $p = .006$ )

## Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Klassifikation der Resektabilität nach Scheufele et al 2019, Translational Gastroenterology and Hepatology
- Tab. 2: Definition der TNM-Klassifikation nach der UICC in der 7. Auflage (Cong et al. 2018)
- Tab. 3: Einteilung des Tumorstadiums nach der UICC in der 7. Auflage (Cong et al. 2018) Tab. 4: Differenzierungsgrad nach WHO 2010 (Ormanns et al. 2014)
- Tab. 5: Regressionsgrad nach Evans (Evans et al. 1992)
- Tab. 6: Derzeit geltende Definitionen der ASA (American Society of Anesthesiologists)
- Tab. 7: Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al. 2004)
- Tab. 8: Tumoransprechen auf NCTx nach den RECIST-Kriterien (Therasse et al. 2000; Eisenhauer et al. 2009)
- Tab. 9: Demographische Daten beider Kohorten
- Tab. 10: Klinische tumorbezogene Daten
- Tab. 11: Histopathologische tumorbezogene Daten
- Tab. 12: NCTx Verteilung jeweiliger Behandlungsregime
- Tab. 13: Zeitliche Verteilung der CTx-Regime
- Tab. 14: Operationsbezogene Daten
- Tab. 15: Daten zur Durchführung der adjuvanten Therapie
- Tab. 16: Einfluss div. Variablen auf das Überleben (OS) des Gesamtkollektivs
- Tab. 17: Einfluss div. Variablen auf das Überleben (OS) der NCTx-Gruppe
- Tab. 18: Einfluss div. Variablen auf das Überleben (OS) der UFS-Gruppe
- Tab. 19: Subgruppenanalyse zum medianen Überleben (OS) innerhalb der NCTx abh. vom CTx-Regime
- Tab. 20: medianes Überleben (OS) der beiden Kohorten in Monaten
- Tab. 21: NCTx vs. UFS hinsichtlich des Überlebens (OS) in Monaten in Abhängigkeit des T-Stadiums
- Tab. 22: NCTx vs. UFS hinsichtlich des Überlebens (OS) in Monaten in Abhängigkeit des N-Status
- Tab. 23: NCTx vs. UFS hinsichtlich des Überlebens (OS) in Monaten in Abhängigkeit des R-Status
- Tab. 24: Einfluss div. Parameter auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der Gesamtkohorte
- Tab. 25: Einfluss div. Parameter auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der NCTx-Gruppe
- Tab. 26: Einfluss div. Parameter auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der UFS-Gruppe
- Tab. 27: Krankheitsfreies Überleben (DFS) der beiden Therapiegruppen im Vergleich ( $p=.452$ )
- Tab. 28: Medianes krankheitsfreies Überleben (DFS) in Abhängigkeit des T-Stadiums und Therapie
- Tab. 29: Medianes krankheitsfreies Überleben (DFS) in Abhängigkeit von N-Status und Therapie
- Tab. 30: Medianes krankheitsfreies Überleben (DFS) in Abhängigkeit von R-Status und Therapie
- Tab. 31: Rezidivraten nach Therapieform
- Tab. 32: Einfluss prognostisch relevanter histologischer Parameter auf das Rezidivrisiko beider Kohorten
- Tab. 33: Univariate Analyse zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs
- Tab. 34: Log. Regressionsmodell zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs (Lokalrezidiv o. M1)
- Tab. 35: Log. Regressionsmodell zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs
- Tab. 36: Log. Regressionsmodell zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines metastatischen Rezidivs
- Tab. 37: Log. Regressionsmodell zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs innerhalb der UFS-Kohorte
- Tab. 38: Log. Regressionsmodell zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs innerhalb der NCTx-Kohorte

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Pankreaskarzinom

### 1.1.1. Die Epidemiologie des Pankreaskarzinoms

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma) ist eine fatale Diagnose mit steigender Inzidenz. So erkrankten in Deutschland im Jahr 2013 etwa 8.700 Männer und rund 8.500 Frauen an Bauchspeicheldrüsenkrebs und die Zahl der Sterbefälle lag im selben Jahr bei insgesamt 16.601. Wie das Robert Koch Institut in seinem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 bereits ausführte nimmt die Inzidenz dieser Erkrankung insbesondere in den Industrienationen kontinuierlich zu (RKI 2016). Auch in Deutschland zeigen sich steigende Fallzahlen, so wurden 2018 schon 19.067 Fälle registriert, was gegenüber dem Jahr 2013 einen Zuwachs von 14,8 % darstellt (GLOBOCAN Report 2018, WHO 2019).

Die sich beinahe entsprechenden Zahlen der Inzidenz und Mortalität sind bereits stark hinweisend auf die schlechte Prognose, mit welcher das PDAC vergesellschaftet ist. So beträgt das 5-Jahres-Überleben beim PDAC nur 9 %, womit es derzeit das Karzinom mit der schlechtesten 5-Jahres-Prognose ist (Siegel et al. 2019). Besonders das erste Jahr nach Diagnosestellung geht mit einer hohen Mortalität einher. So betrug 2015 die 1-Jahres-Überlebensrate lediglich ca. 18 % (alle Stadien) (Hidalgo et al. 2015). Die höchsten Inzidenz- und Mortalitätsraten zeigen sich bei globalen Analysen dabei vor allem in den Industrienationen (Ilic & Ilic 2016).

### 1.1.2. Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms

Die Tatsache, dass Einwohner wirtschaftlich entwickelter Länder vermehrt betroffen sind, legt bereits einige der derzeitigen angenommenen Risikofaktoren nahe. Den offensichtlichsten Risikofaktor stellt, wie bei vielen anderen Karzinomen auch, das höhere Lebensalter dar. So ereignen sich etwa 90 % der registrierten PDAC-assoziierten Todesfälle nach dem 55. Lebens-

jahr (Ilic & Ilic 2016). Dadurch können die steigenden Inzidenzen, zumindest zum Teil, durch die aktuelle demographische Entwicklung erklärt werden.

Die weiteren Risikofaktoren lassen sich in die Lebensstil-assoziierten Faktoren und die hereditären Faktoren einteilen. Stärkste Evidenz liegt dabei für das Tabakrauchen vor, denn es stellt mit einem attributalen Risiko von 14 % den größten Risikofaktor für Bauchspeicheldrüsenkrebs dar (Korc et al. 2017). In Zahlen bedeutet die durch den Tabakkonsum bedingte Risikoerhöhung + 66 % für aktive Raucher verglichen mit Menschen, welche in ihrem Leben nie Zigaretten geraucht haben (Korc et al. 2017). Zudem konnte eine Risikoerhöhung für PDAC durch Passivrauchen um 50 % beobachtet werden (Vrieling et al. 2010).

Neben dem Konsum von Tabak, wurde auch der Alkoholkonsum zu einem Risikofaktor erklärt. Meta-Analysen konnten nachweisen, dass hoher Alkoholkonsum (entsprechend einer täglichen Menge von 30 oder mehr Gramm Alkohol) mit einem um 20 % erhöhten Risiko für PDAC einhergeht (Maisonneuve & Lowenfels 2015). Abhängig oder auch unabhängig vom Alkoholmissbrauch birgt insbesondere die Diagnose einer chronischen Pankreatitis ein hohes Risiko für das PDAC. Die Risikoerhöhung fällt dabei unterschiedlich stark aus - abhängig davon, wie lange die Pankreatitis-Diagnose bereits besteht (Kirkegård J et al., 2017). Unter den Lebensstil-assoziierten Risikofaktoren fallen zudem Stoffwechselerkrankungen auf. Im Jahre 2011 konnte gezeigt werden, dass bei 12,8 % der männlichen und 11,5 % der weiblichen betroffenen Patienten, das PDAC eng mit bestehendem Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert war. Zudem bewiesen Untersuchungen, sowohl für Diabetes mellitus Typ 1, als auch für Typ 2, ein verdoppeltes Erkrankungsrisiko (Ilic & Ilic 2016). Weiter fand man heraus, dass die diabetogene und hyperglykämie Stoffwechsellage insgesamt zu weitreichenden und komplexen Veränderungen auf Zellebene führt, sodass auch die Verschlechterung eines vorbekannten Typ 2 Diabetes mellitus mit einer Risikoerhöhung für PDAC einhergeht (Hart et al. 2016). Eine auf PDAC hin positive Familienanamnese führt außerdem zu einem um 80 % erhöhten Risiko, selbst zu erkranken (Maisonneuve & Lowenfels 2015). Dieser Risikofaktor ist eng mit den

hereditären Faktoren verbunden, da hier besonders familiäre Syndrome (wie z.B. FAMMM-Syndrom, HNPCC, FAP, etc.) auffallen.

Abschließend ist noch anzuführen, dass etwa 25 % der Pankreaskarzinome durch eine Lebensstilanpassung der Gesamtbevölkerung vermeidbar wären, darunter verstünden sich Nichtrauchen, begrenzter Alkoholkonsum, ausgewogene Ernährung, Normalgewicht und regelmäßige körperliche Aktivität (Korc et al. 2017).

### 1.1.3. Die Klinik, Diagnostik und Metastasierung des Pankreaskarzinoms

Unter anderem ursächlich für die häufig infauste Prognose des PDAC ist die Tatsache, dass es in der Mehrheit der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch wird (Ryan et al. 2014). Es gibt nur wenige unspezifische Symptome, die auf die Erkrankung hinweisend sind. Das häufigste Warnzeichen ist ein ungewollter Gewichtsverlust, welcher bei 90 % der Patienten auftritt. Mit abnehmender Häufigkeit können außerdem Schmerzen im Bauch- oder Rückenbereich (80 %), Ikterus (70 %), Appetitverlust (40-50 %) und neu aufgetretener, beziehungsweise aggravierter (Hart et al. 2016) Diabetes mellitus (15 %) auftreten (Zahlen der Deutschen Krebsgesellschaft; Gullick 1959).

Nach derzeit geltenden Leitlinienempfehlungen - beruhend auf Expertenkonsens - ist eine weiterführende Diagnostik insbesondere bei neu aufgetretenen Bauch- oder Rückenschmerzen, die nicht durch muskuloskelettale Ursachen erklärbar sind, angezeigt (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013). Weiterführende Untersuchungen bei neu diagnostiziertem Diabetes mellitus sind derzeit dagegen nicht indiziert, auch wenn ein langjährig bestehender Diabetes mellitus Typ 2 ein Risikofaktor für die Entstehung von Neoplasien der Bauchspeicheldrüse darstellt (Huxley et al. 2005). Ein neu aufgetretener, schmerzloser Ikterus sollte jedoch Anlass für eine diagnostische Abklärung sein (Watanabe et al. 2004), da dieser in 20 % der Fälle durch ein Pankreas- oder Gallengangskarzinom ausgelöst

wird (in der Altersgruppe der über 60-Jährigen) (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013).

Darüber hinaus wird in aktuellen Leitlinien empfohlen, Patienten mit einer akuten, oder einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis einer Endosonographie zuzuführen, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines exokrinen Pankreaskarzinoms aufweisen (Raimondi et al. 2010). Die Ausprägung der Korrelation wurde durch eine meta-analytische Ausarbeitung besonders deutlich. Diese konnte zweifelsfrei darlegen, dass bei entsprechend lang bestehender chronischer Pankreatitis (Diagnose bestehend seit 2-5 Jahren) ein 16-fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer Pankreasmalignität zu verzeichnen ist (Kirkegård et al. 2017).

Klar abzuraten ist von der Bestimmung des Carbohydrate-Antigens (CA19-9; Grenzwert festgelegt bei 37 U/ml) zu primärdiagnostischen Zwecken, da dessen Sensitivität mit 73 % und die Spezifität 83 % für die reine Diagnostik zu gering ist (Daamen et al. 2018).

Auf Basis von Expertenkonsens empfiehlt die Leitlinie eine präoperative Beurteilung des Lokalbefundes mittels Computertomographie (CT) und Endosonographie, um die Resektabilität abzuschätzen und damit das weitere Procedere zu planen. Als diagnostische Verfahren der ersten Wahl zur Detektion des PDAC gelten die Oberbauchsonographie, die Endosonographie (EUS), die Multidetektor-CT-Untersuchung sowie die Magnetresonanztomographie (MRT), sowie in untergeordneter Rolle die PET-CT (Pietryga & Morgan 2015). Die EUS überzeugt dabei mit einer besonders hohen Sensitivität von 93-100 % und ist daher geeignet für die Identifikation kleiner Läsionen (<2-3 mm). Sie gilt als Mittel der Wahl, um die Schnittbildgebung zu vervollständigen, beziehungsweise zu ergänzen (Pietryga & Morgan 2015). Sollte der CT-Befund als resektabel eingestuft werden, empfiehlt die Leitlinie ein primär operatives Vorgehen ohne präoperative Feinnadelpunktion (EUS-FNA) und Zytologie. Falls sich im Rahmen der weiteren Diagnostik einer malignomsuspekten Klinik ein nicht eindeutig identifizierbarer CT-Befund zeigt, ist eine ergänzende EUS-FNA empfohlen (Agarwal et al.

2004). Vor Durchführung einer spezifischen palliativen Therapie ist jedoch eine bioptische Diagnosesicherung obligat, unabhängig davon, ob es sich um ein lokal fortgeschrittenes, inoperables oder um ein metastasiertes Pankreaskarzinom handelt. Diese Empfehlung zielt in erster Linie darauf ab, nicht indizierte Operationen und Therapien zu vermeiden (David et al. 1998; Seufferlein et al. 2014).

Das Malignom befindet sich im überwiegenden Anteil der Fälle im Pankreaskopf (je nach Literatur 60-70 %) und ist nur zu 20-25 % im Pankreaskörper oder -schwanz lokalisiert. (Ryan et al. 2014)

Am häufigsten finden sich beim PDAC hepatische Metastasen (in Autopsien bei 59,6 %) und Lymphknotenmetastasen der lokoregionären Lymphknoten (53,6 %) (Gullick 1959). Bei 40,6 % der autopsierten Patienten fand man peritoneale Metastasen und in 27,5 % der Fälle pulmonale Manifestationen (Gullick 1959). Therapielimitierend ist jedoch neben der Fernmetastasierung auch ein lokal ausgebreiteter und invasiv wachsender Primärtumor, so dass die Beurteilung der Resektabilität ein entscheidender diagnostischer Schritt zur Planung des weiteren Procederes darstellt.

#### 1.1.4. Beurteilung der Resektabilität

Anhand oben aufgeführter diagnostischer Verfahren wird das Therapiekonzept anhand der radiologisch eingeschätzten Operabilität der Raumforderung erstellt. Ergibt die radiologische Einschätzung einen unklaren Befund, so sollte eine explorative Laparotomie erwogen werden. Die Einteilung erfolgt dabei anhand der Tumor-Ausdehnung in folgende Kategorien: primär resektabel (PR), borderline-resektabel (BR), lokal fortgeschritten (LA) und nicht resektabel (NR). Nachfolgende Tabelle zeigt die Kriterien für die Kategorisierung.

<b>Gefäßinvasion</b>	<b>„resektabel“</b>	<b>„borderline-resektabel</b>	<b>„irresektabel“</b>
<b>Arterielle Gefäße</b>	Kein Tumorkontakt (TK)	- TK mit A. hepatica communis ohne TK zum Tr. coeliacus oder zur Bifurkation der A. hepatica m. Möglichkeit zur Resektion und Rekonstruktion - TK zur SMA $\leq 180^\circ$ - TK zum Tr. Coeliacus $\leq 180^\circ$	Fernmetastasen und nicht-lokoregionale Lymphknotenmetastasen
<b>Venöse Gefäße</b>	TK $\leq 180^\circ$ des Gefäßumfangs ohne Gefäßveränderungen	- TK zur SMV o. V. porta $> 180^\circ$ m. Gefäßveränderung o. Thrombus m. Möglichkeit zur Resektion u. Rekonstruktion - TK zur V. cava inferior	- Nicht rekonstruktionsfähige Infiltration der SMV o. V. porta - TK zum ersten jejunalen venösen Ast

*Tabelle 1: Klassifikation der Resektabilität nach Scheufele et al. 2019, Translational Gastroenterology and Hepatology*

Die Einteilung wird also anhand der in der Bildgebung (CT, Endosonographie) nachgewiesenen Gefäßinfiltration vorgenommen. Jedoch sollten laufend die Grenzen der radiologischen Befunddarstellung beachtet werden. So konnte durch eine Meta-Analyse aufgezeigt werden, dass bei 19 % der bildmorphologisch als PR eingestuften Patienten im Rahmen der explorativen Laparotomie Fernmetastasen nachgewiesen wurden (Somers & Bipat 2017). Weiterführend konnte eine Untersuchung im Hinblick auf die prädiktive Zuverlässigkeit der Endosonographie aufdecken, dass auch diese Form der Bildgebung an ihre Grenzen stößt. Dreizehn Prozent der Patienten wurden in der Endosonographie fälschlicherweise als irresektabel eingestuft und 20 % fälschlicherweise als primär resektabel (Tamburrino et al. 2016). Neben radiologisch-technischen Defiziten kommt zur Schwierigkeit der Einschätzung der Resektabilität hinzu, dass die Übergänge fließend sind. Insbesondere das Ausmaß der Gefäßinfiltration ist hierbei entscheidend. Die fließenden Übergänge und die damit verbundene Schwierigkeit der Einschätzung der Resektabilität wird anhand nachfolgender Grafik veranschaulicht (vgl. Abb. 1).

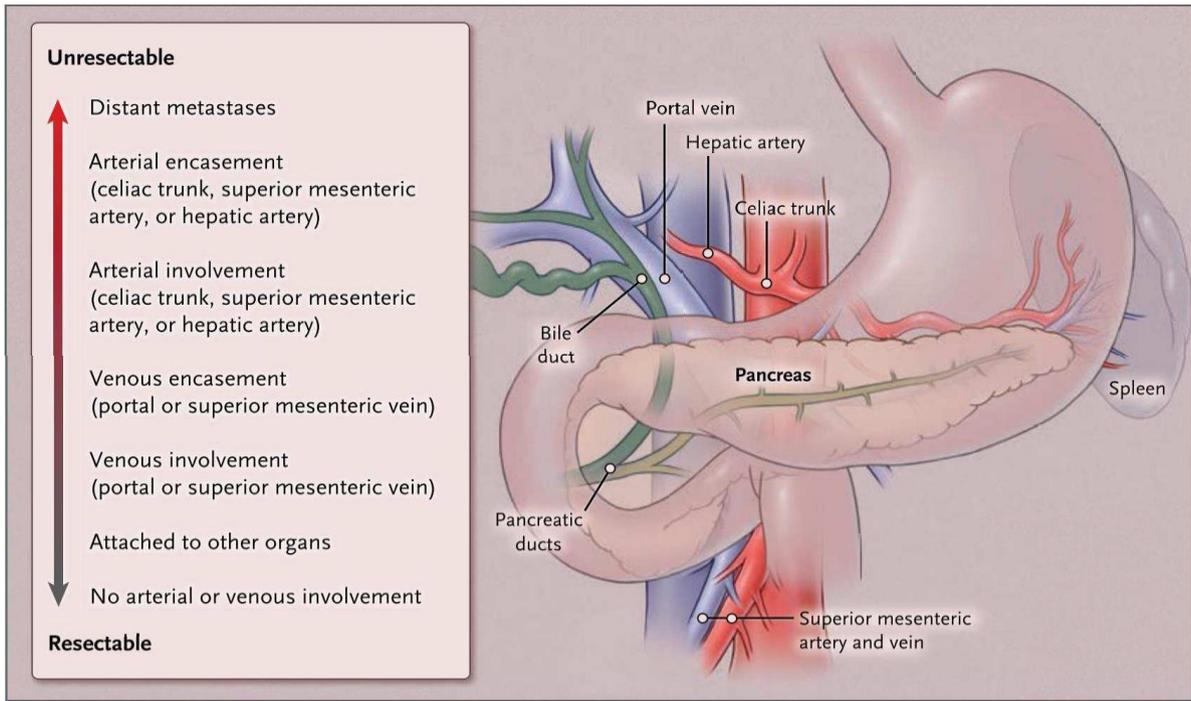


Abbildung 1: Darstellung der fließenden Übergänge im Hinblick auf die Resektabilität (Ryan et al. 2014)

Nach aktueller Studienlage werden also etwa 20 % der Patienten trotz moderner bildgebender Verfahren inkorrekt im Staging eingeschätzt (Scheufele et al. 2019). Daher sollte der radiologische Befund stets kritisch hinterfragt und im Zweifelsfall die Indikation zur explorativen Laparotomie diskutiert werden.

### 1.1.5. Präoperatives Staging und postoperative Histopathologie

Die Schweregradeinteilung des PDAC wird anhand klinisch-makroskopischer, sowie histopathologischer Befunde vorgenommen. Definitionsgemäß ergibt sich die klinische Einstufung aus der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodus, Metastase, vgl. unten angeführte Tabelle) und darauf aufbauend die UICC-Stadieneinteilung (nach der Union Internationale contre le cancer). Die in der nachfolgenden Arbeit eingeschlossenen Patienten sind noch nach der TNM-Klassifikation nach UICC der 7. Auflage beurteilt worden sodass an dieser Stelle die mittlerweile veraltete, jedoch in dieser Arbeit verwendete Klassifikation tabellarisch aufgeführt wird. Im Jahr 2017 erfuhr die Klassifikation eine Aktualisierung, sodass aktuell bereits die 8. Auflage geltend ist.

TNM	Klinik
T1	Tumor < 2 cm, begrenzt auf das Pankreas
T2	Tumor > 2 cm, begrenzt auf das Pankreas
T3	Tumor wächst pankreasüberschreitend, ohne Gefäßinfiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior (AMS)
T4	Tumor infiltriert Tr. coeliacus oder A. mesenterica superior
N0	Kein Befall regionärer Lymphknoten nachweisbar
N1	Befall regionärer Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung nachgewiesen

Tabelle 2: Definition der TNM-Klassifikation nach der UICC in der 7. Auflage (Cong et al. 2018)

UICC	TNM
IA	T1, N0, M0
IB	T2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T1-T3, N1, M0
III	T4, jedes N, M0
IV	Jedes T, jedes N, M1

Tabelle 3: Einteilung des Tumorstadiums nach der UICC in der 7. Auflage (Cong et al. 2018)

Ebenfalls prognostisch maßgeblich bestimmend ist das Grading des Tumors. Unabhängig von der TNM-Einteilung zeigten sich für undifferenziertere Tumore (G3-G4) signifikant schlechtere klinische Verläufe als für Karzinome mit einem G1-G2 Grading (Wasif et al. 2010).

Grading	Histopathologischer Befund
G1	glanduläre Differenzierung, intensive Schleimproduktion, $\leq 5$ Mitosen pro 10 Hauptgesichtsfelder (HPF), geringe Kernpolymorphie
G2	mittelgradig differenzierte gangartige Strukturen oder tubuläre Drüsen, irreguläre Schleimproduktion, 6–10 Mitosen pro 10 HPF, mittelgradige Kernpolymorphie
G3	gering differenzierte Drüsen, eventuell mukoepidermoide und pleomorphe Strukturen, abortive Schleimproduktion, mehr als 10 Mitosen pro 10 HPF, hochgradige Kernpolymorphie

Tabelle 4: Differenzierungsgrad nach WHO 2010 (Ormanns et al. 2014)

In der postoperativen Aufarbeitung des Resektats ist für die Komplettierung der histopathologischen Einschätzung unter anderem die Bestimmung der R-Situation relevant. Ein unter dem Mikroskop tumorfreier Schnittrand wird dabei als R0, ein tumorzellbehafteter Schnittrand als R1 klassifiziert, sind noch makroskopisch sichtbare Tumoranteile im Situs vorhanden, spricht man von R2 (Wittekind et al 2009). Weiterführend sollte eine Differenzierung anhand des Abstands des Schnittrandes zu tumortragendem Gewebe vorgenommen werden, um den R-Status im Hinblick auf das Rezidivrisiko weiter zu präzisieren. Denn abhängig von der R0-Definition (R0 > 0 mm bzw. R0 > 1 mm Sicherheitsabstand) zeigte sich in einer Meta-Analyse bei Pankreaskopfresektionen ein Überlebensvorteil gegenüber R1-Resektionen von 17,3 Monaten für die Definition R0 > 0 mm, beziehungsweise von 24,4 Monaten für die Definition R0 > 1 mm (p<.001) (Demir et al. 2018). Diese Einteilung erfolgt anhand des CRM-Konzepts (circumferential resection margin). R0-Resektate gelten als „CRM-positiv“, wenn der Sicherheitsabstand kleiner oder gleich 1 mm beträgt. Den Status "CRM-negativ" erhält demzufolge ein Resektat, welches einen gesunden Randsaum von mehr als 1 mm aufweist (Seufferlein et al. 2014). Die damit verbundene Problematik, dass R0-Resektat mit einem Sicherheitsabstand zwischen 0 und 1 mm dennoch

Status	Findings	R Classification
CRM+	Direct involvement of CRM	R1
CRM+	Minimal distance tumor/CRM ≤1 mm, but >0 mm	R0
CRM-	Minimal distance tumor/CRM >1 mm	R0

CRM indicates circumferential resection margin; +, positive; -, negative.

CRM-positiv sind wird mittels nebenstehender Tabelle deutlich.

Abbildung 2: Problematik hinter der Definition CRM- und R-Klassifikation (Wittekind et al. 2009)

Kürzlich konnte außerdem eine Meta-Analyse aufzeigen, dass der Resektionsstatus (R0 vs. R1) nicht in der Ausprägung Rückschlüsse auf die Prognose zulässt, wie lange angenommen wurde, da es vielmals Widersprüche in Survival-Analysen im Hinblick auf den Resektionsstatus gab

(Demir et al. 2018). Jedoch kann die "Resektionsfähigkeit" eines Tumors dafür herangezogen werden, Aufschluss über die Tumorbiologie und die Ausprägung der Malignität zu gewinnen (Demir et al. 2018).

Zur besseren Prognoseabschätzung empfehlen Demir et al. die Erhebung des Tumorgradings sowie die Untersuchung der perineuralen und vaskulären Infiltration. Die perineurale Invasion ist ein bereits lange bekanntes und zunehmend besser verstandenes Phänomen, bei welchem die Tumorzellen sich entlang von Nerven in deren perineuraler Ummantelung ausbreiten. Anhand von Zellsignal-Interaktionen (TGF $\alpha$ -EGFR-Kopplung) erhalten sie dann einen starken Wachstumsanreiz (Bockman et al. 1994). Lässt sich eine perineurale Invasion histopathologisch nachweisen, ist von einer schlechteren Prognose auszugehen, auch unabhängig vom Resektionsstatus (Hirai et al. 2002). Um die postoperative Beurteilung abzuschließen sind noch die Affektion des Tumors in Bezug auf Lymph- und Blutgefäße, sowie der Lymphknotenstatus zu eruieren.

Patienten mit tumorfreien Lymphknoten zeigten mit einem medianen Überleben von 27 Monaten einen prognostischen Vorteil gegenüber den knotenpositiven Patienten, welche ein medianes Überleben von 16 Monaten aufwiesen (House et al. 2007). Die aktuelle Leitlinie empfiehlt dabei basierend auf starkem Expertenkonsens eine Resektion von mindestens 10 Lymphknoten zur validen Beurteilung möglicher Lymphknotenmetastasen (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013).

Darauf aufbauend dient die LNR (lymph node ratio) der Einschätzung des medianen Überlebens als signifikante Variable, welche das Verhältnis tumorbefallener Lymphknoten zu insgesamt entnommenen Lymphknoten setzt (House et al. 2007). In einer prospektiven Studie konnte dabei beispielsweise ein medianes Überleben von 19 Monaten für Patienten mit einer LNR von 0.18 nachgewiesen werden ( $p < .01$ ) (House et al. 2007).

Bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten kann die postoperative Histopathologie um den Regressionsgrad erweitert werden (Evans et al. 1992). Allerdings finden sich diesbezüglich

aktuell noch keine allgemeingültigen, evidenzbasierten Empfehlungen in den Leitlinien (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013), sodass nachfolgend exemplarisch der Regressionsgrad nach Evans aufgezeigt wird.

Grad	Histologisches Korrelat
I	Zellzeichen der Malignität, keine bis geringe (<10 %) Tumorzellzerstörung
II	Zusätzlich zu Zellzeichen der Malignität zeigt sich eine Tumorzellzerstörung von 10 – 90 %
Ila	Zerstörung von 10 – 50 % der Tumorzellen
Ilb	Zerstörung von 51 – 90 % der Tumorzellen
III	Nur noch <10 % der Tumorzellen erscheinen vital
IV	Keine vitalen Tumorzellen nachweisbar

*Tabelle 5: Regressionsgrad nach Evans (Evans et al. 1992)*

Von großer Relevanz ist außerdem die Infiltration von Blutgefäßen (V0, V1), da anhand ihres Ausmaßes die OP-Indikation gestellt wird. Dabei tritt limitierend vor allem die Infiltration von arteriellen Gefäßen auf (insbesondere von Truncus coeliacus und AMS), denn eine Resektion dieser Gefäße ist mit einer erhöhten perioperativen Morbidität, sowie Mortalität vergesellschaftet und bringt keine Verbesserung des Überlebens mit sich (Klaiber et al. 2019). Jedoch profitieren einzelne Patienten von einer arteriellen Resektion mit Rekonstruktion in spezialisierten Zentren, sodass auch hier keine absolute Kontraindikation vorherrscht (Klaiber et al. 2019).

Als Entscheidungshilfe bezüglich der OP-Indikation für die klinische Praxis gilt derzeit die Empfehlung von Experten, einen Befund mit Ummauerung der AMS, bzw. des Truncus coeliacus von > 180 Grad nicht mehr zu reseziieren (entspricht dem cut-off für BRPC) (Seufferlein et al. 2014). Eine signifikant bessere Prognose wird dagegen Patienten zuteil, welche lediglich von einer venösen Infiltration betroffen sind. Das postoperative Überleben ist bei diesen Patienten um etwa 5 Monate länger als bei Patienten mit arterieller Gefäßinfiltration (medianes Gesamtüberleben (mOS) 12-13 Monate vs. 6-9 Monate) (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013).

## 1.2. Therapie

### 1.2.1. Neoadjuvante Therapie

#### 1.2.1.1. Einleitung

Die neoadjuvante Therapie (NCTx) ist häufig nicht einheitlich definiert, bedeutet jedoch in der Regel einen präoperativen, multimodalen Therapieansatz, der je nach Tumorbefund vielfältige Ziele verfolgen kann (Heinrich & Lang 2017). Angesichts der hohen Rate primär nicht-resektabler PDACs ist der Stellenwert neuer Therapieansätze bedeutsam. Es befinden sich zum Diagnosezeitpunkt 30 - 40 % aller PDAC-Patienten in einem lokal fortgeschrittenem (LAPC) oder borderline-resektablen (BRPC) Stadium (Gillen et al. 2010). Darüber hinaus erhalten selbst die primär resektablen Patienten (PR-PDAC) in den meisten Fällen einen postoperativen R1-Status erhalten (Esposito et al. 2008). Derartige Zahlen verdeutlichen die Wichtigkeit neuer therapeutischer Strategien, welche sich sowohl auf isolierte Chemotherapie (CTx), als auch auf kombinierte Radiochemotherapie (RCTx) belaufen.

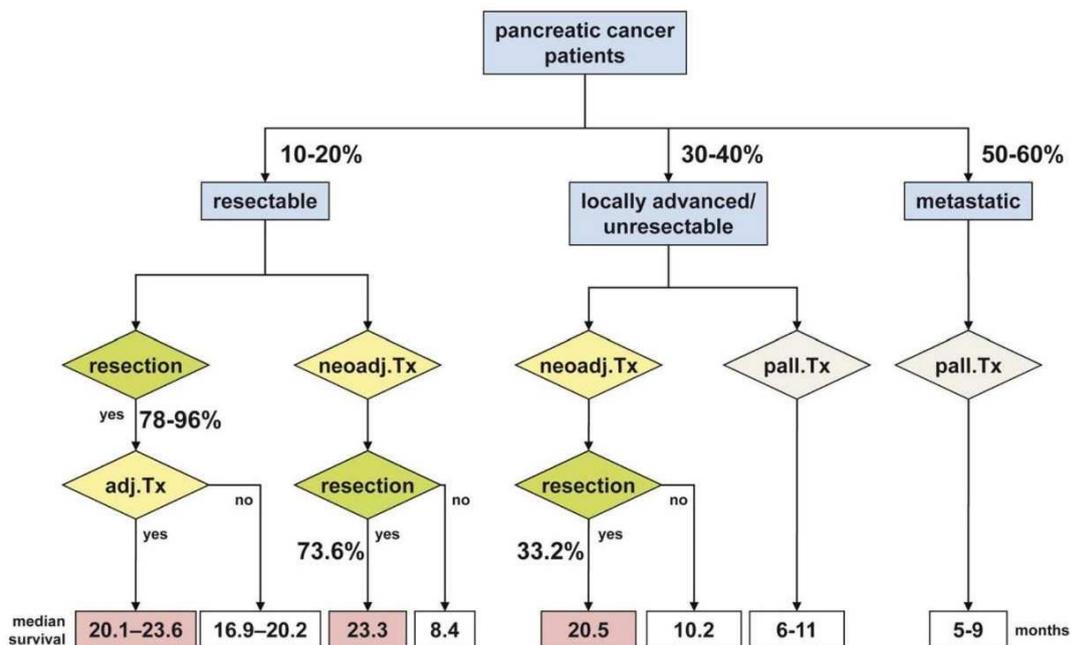


Abbildung 3: Überblick über mOS und Resektionsraten für PDAC abhängig vom Befundausmaß (Gillen et al. 2010)

Das Ziel der NCTx ist also überwiegend eine Progressverzögerung, beziehungsweise das Erreichen einer sekundären Resektabilität im Sinne eines Downstaging (Shaib et al. 2016).

Argumente für die Durchführung einer NCTx sind weiter die Erzielung einer höheren R0-Rate, die Vermeidung von frühzeitiger Mikrometastasierung bei ausgesprochen hoher Metastasierungskompetenz des PDAC sowie letztlich eine verbesserte Indikationsstellung zur Resektion (Heinrich & Lang 2017). Doch es sollte stets das Risiko eines Krankheitsprogresses, beziehungsweise einer Metastasierung aufgrund der OP-Verzögerung zugunsten der NCTx bedacht und daher die Auswahl des Behandlungsregime sorgfältig getroffen werden (Heinrich & Lang 2017).

#### 1.2.1.2. Neoadjuvante Chemotherapie

##### 1.2.1.2.1. FOLFIRINOX

Aktuell werden zur CTx führend FOLFIRINOX (FFN; 5-Fluoruracil (5-FU) Leucovorin, Irinotecan, Oxaliplatin), sowie Gemcitabine mono oder in Kombination mit Nab-Paclitaxel eingesetzt (Raufi et al. 2019; Wang et al. 2019; Gillen et al. 2010). Bis 2011 galt die Monotherapie mit Gemcitabine als Goldstandard, dann wurden die Behandlungsmöglichkeiten um das FOLFIRINOX-Protokoll (FFN-P) erweitert (Wang et al. 2019). Für dieses konnte kurz zuvor in einer prospektiven, randomisierten Studie ein signifikanter Vorteil im Hinblick auf den 6-Monats-Krankheitsprogress nachgewiesen werden; die Studie beschränkte sich allerdings auf metastasierte Pankreaskarzinome (M1-PDAC) (Conroy et al. 2011). Auch das mOS der M1-PDAC Patienten zeigte sich in der FFNP-Gruppe gegenüber der Gemcitabine-Gruppe verbessert (mOS FFNP: 11,1 Monate vs. GEM: 6,8 Monate,  $p < .001$ ) (Conroy et al. 2011). Das FFN-P eignet sich allerdings nur unter Vorbehalt für allgemeingesundheitlich stark eingeschränkte Patienten, denn aufgrund seines Nebenwirkungsprofils hinsichtlich Neutropenie, neutropenem Fieber, Thrombozytopenie, Diarrhoe und Neuropathien ist es der Behandlung mit Gemcitabine unterlegen (Conroy et al. 2011). Aufgrund der hohen Toxizität des FFN-P ist es insbesondere in den USA gängige klinische Praxis, die sogenannte "mFOLFIRINOX"-Therapie ("modified") anzuwenden. Hierbei werden Dosis und Intensität

der einzelnen Protokoll-Komponenten verändert (Raufi et al. 2019). Diese Protokollabweichungen führen zu heterogenen Therapiestrategien und einer damit deutlich reduzierten Vergleichbarkeit innerhalb von Studien. Auch die Wirksamkeit kann bei Abweichungen vom Standard-Protokoll nicht mehr garantiert werden, sodass dringend empfohlen wird, keine modifizierte CTx durchzuführen.

Suker et al. konnten 2016 in ihrer Meta-Analyse aufzeigen, dass sich LAPC-Patienten nach einer NCTx mit FFN in 25,9 % der Fälle einer Resektion unterziehen konnten, von diesen konnte bei 78,4 % eine R0-Resektion erzielt werden. Ein Zusammenhang zwischen der sekundären Resektion und dem Gesamtüberleben konnte innerhalb dieser Studie jedoch nicht objektiviert werden (Suker et al. 2016). Hackert et al. beobachteten sogar eine Resektionsrate von 60,8 %, jedoch wurden in dieser Studie auch LAPC und BRPC Patienten als irresektables Pankreaskarzinom (NRPC) zusammengefasst (Hackert et al. 2016). Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass die Resektionsraten von Patienten mit BRPC nach einer Behandlung mit FFN noch höher als die der LAPC wären. Mangels einheitlicher Definition des BRPC-Befundes, gibt es jedoch nahezu keine Studien, welche mit ausreichender Power die Wirkung einzelner CTx (ohne die Kombination mit Radiotherapie, RT) auf die Rate sekundärer Resektionen zum Vergleich zulässt (Raufi et al. 2019). Daher beschränkt sich an dieser Stelle die Ausführung zu den Resektionsquoten des NRPC.

#### 1.2.1.2.2. Gemcitabine

Aus obigem Absatz gehen bereits einige Fakten zur Gemcitabine-Therapie (GEM) hervor. Zusammengefasst ist die Monotherapie von guter Verträglichkeit, geht hingegen mit einer insuffizienteren Steigerung des mOS einher (im Vergleich zum FFN-P). Eine der wichtigsten Modifikationen des GEM-M Regime stellte die Kombinationstherapie mit Cisplatin (CP) dar, für welche eine erhöhte Resektionsrate nachgewiesen werden konnte (GEM-M: 54 % vs. GEM+CP: 70 %) (Palmer et al. 2007). Im Jahre 2013 wurde die GEM-basierte Therapie

schließlich erneut revolutioniert, nachdem Von Hoff et al. innerhalb einer Phase-III-Studie eine signifikante Progressverzögerung und Verlängerung des mOS bei M1-PDAC für die Wirkstoffkombination GEM/nab-Paclitaxel (GnP) verglichen mit der alleinigen Gemcitabine-Therapie (GEM-M) nachweisen konnten (mOS GnP: 8,5 Monate vs. GEM-M: 6,7 Monate,  $p < .001$ ) (Von Hoff et al. 2013). Aufgrund der verglichen mit dem FFN-P guten Verträglichkeit und geringen Wechselwirkungsneigung mit anderen Pharmaka etablierte sich das GnP-Schema in den vergangenen Jahren als gut geeignete und häufig angewandte NCTx (Raufi et al. 2019).

Die Gemcitabine-basierte Therapie befindet sich in stetiger Weiterentwicklung. Ein vielversprechendes Behandlungskonzept scheint die Wirkstoffkombination aus Gemcitabine, Docetaxel und Capecitabine (GTX) darzustellen (Raufi et al. 2019). Für diese 3-fach Kombination konnte im Rahmen einer prospektiven Untersuchung für NRPC ein Tumordownstaging in 89 % der Fälle erzielt werden (Sherman et al. 2015). Zu beachten gilt jedoch in dieser Studie die Durchführung im Sinne einer RCTx, also in Form einer kombinierten Radiochemotherapie. Vervollständigend ist noch zu erwähnen, dass die Erfolge der GTX Therapie abhängig von der Art und Dauer der Verabreichung sind, sodass hier signifikant unterschiedliche Ergebnisse aufgrund divergenter Studienprotokolle zustande kommen (Sherman et al. 2015). Diesbezüglich ist die aktuelle Studienlage noch dünn, sodass abzuwarten bleibt, inwieweit sich die chemotherapeutischen Protokolle in der Zukunft entwickeln. Bis dahin gelten weiterhin das FFN-P, sowie GEM-M und GnP als Goldstandard der NCTx (Raufi et al. 2019).

#### 1.2.1.3. Neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT)

Schon 1969 wurde in einer doppelt verblindeten Studie der Effekt beobachtet, dass sich die die Kombination von Radiotherapie (RT) mit einem Chemotherapeutikum (damals 5-Fluoruracil, 5-FU) lebensverlängernd auf fortgeschrittene PDACs auswirken kann (Moertel et al. 1969).

Im Rahmen einer randomisierten Folgestudie wurde daraufhin herausgearbeitet, dass dieser positive Effekt im Sinne einer Progressverzögerung (+ 4-5 Monate,  $p < .01$ ) auf die kombinierte RCT und nicht auf die alleinige Radiotherapie zurückzuführen ist (Moertel et al. 1981). In Zahlen bedeutete dies eine mOS von 10,4 Monaten für den CRT-Arm und 6,3 Monate für den RT-Arm (Moertel et al. 1969). Seit diesen Ergebnissen spielt die alleinige Bestrahlung im neoadjuvanten Therapiesetting kaum mehr eine Rolle, sodass hier nun auf die aktuell gültige kombinierte RCT eingegangen werden soll.

Das oben bereits beschriebene gute Ansprechen von NRPC- Patienten kann durch die Kombination mit RT noch gesteigert werden. Kürzlich untersuchte eine Meta-Analyse die Auswirkungen von FFN mit und ohne RT. Es zeigten sich für beide Patientengruppen außerordentlich gute Resektionsraten im Rahmen der RCTx (Resektionsrate NRPC gesamt 55 %, BRPC: 74 %, LAPC: 42 %; R0-Resektion BRPC 68 %, LAPC: 23 %) (Xu et al. 2019). Xu et al. beschrieben anhand ihrer Daten also nahezu eine Verdoppelung der Resektionsrate im Rahmen moderner Therapien für NRPC verglichen mit Meta-Daten zur Therapie von 2010 (RCTx: 55 % vs. NCTx 2010: 20,5 % (Gillen et al. 2010; Xu et al. 2019). Stellt man nun diese Quoten denen der alleinigen CTx mit FFN gegenüber (bspw. Resektionsrate LAPC unter FFN 25,9 %, (vgl. oben Suker et al. 2016)), zeigt sich eine klare Empfehlung hin zur kombinierten RCT. Auch für die Gemcitabine-basierte RCT zeigte sich eine Verbesserung des mOS. Eine Studie, welche GEM-M mit GEM-RT in der palliativen Behandlungssituation verglich, zeigte ein leicht verlängertes mOS von 1,9 Monaten (einseitiger Log-Rank  $p = .017$ ) für die GEM-RT Gruppe (Loehrer et al. 2011). Allerdings traten in der RT-Gruppe vermehrt Nebenwirkungen auf (GEM-RT: 41 % vs. GEM-M: 9 % für mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen) (Loehrer et al. 2011). Bezogen auf das mOS und Nebenwirkungsraten erwies sich die Kombination von Capecitabine mit Radiotherapie als vorteilhaft. In einer randomisierten Studie zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von GEM im Hinblick auf das mOS (15,2 Mo vs. 13,4,  $p = .012$ ) (Mukherjee et al. 2013).

Auch hinsichtlich der Art und Weise der Bestrahlung wird derzeit viel geforscht. Nachdem lange Zeit die klassische externe Bestrahlungsmethode (EBRT) durchgeführt worden ist, kam Anfang des 21. Jahrhunderts vermehrt die Stereotaktische Bestrahlung (SBRT) auf. Nach anfänglich unzureichenden therapeutischen Effekten bei hohem Nebenwirkungsaufkommen, konnte sich diese Bestrahlungsmethode in der Therapie des PDAC zunächst nicht durchsetzen (Hoyer et al. 2005). Doch nach diversen Weiterentwicklungen konnte nun in einer Meta-Analyse sehr divergenter Studien die Anwendung von SBRT für das NRPC befürwortet werden. Trotz innerhalb der Studien abweichender Strahlendosierung, uneinheitlicher CTx Regime und unterschiedlicher Definitionen für BRPC ließen sich in 60 - 83 % der Fälle eine Stabilisierung des Lokalbefundes erreichen (Zaorsky et al. 2019).

#### 1.2.1.4. Zusammenfassung

Prägnant zusammenfassen lassen sich oben aufgeführte Ausführungen anhand einer großen retrospektiven Analyse zur neoadjuvanten Therapie von Hackert et al. 2016. In dieser Studie wurden 575 primär irresektable PDAC Patienten gescreent, von welchen knapp 60 % die Einschlusskriterien für den Beginn einer NCTx erfüllten. Es wurde das Outcome der derzeit führend eingesetzten Chemotherapeutika untersucht bekanntlich die auf dem FFN-P basierte CTx, sowie die GEM-basierte RCTx (Hackert et al. 2016). In Bezug auf die Resektionsrate zeigte das FFN-P mit 60,8 % eine therapeutische Überlegenheit gegenüber der GEM-RCT mit einer Resektionsrate von 48 % ( $p=.011$ ) (Hackert et al. 2016). Unmittelbar damit im Zusammenhang stehend beobachteten Hackert et al. auch verbesserte mOS-Zeiten für die FFN-P-Patienten (FFNP 15 Mo vs. GEM 8,5 Mo,  $p<.0001$ ) (Hackert et al. 2016).

Begründet durch den Mangel an hochwertigen Studien kann im Moment noch keine eindeutige Empfehlung hin zum GEM oder zum FFN-P gegeben werden. Es sollte sich anhand oben aufgeführter Wirkungs- /Nebenwirkungsausführungen und der Tatsache, dass Patienten, welche GEM-basiert therapiert werden in Studien signifikant älter sind als FFN-Patienten

( $p < .005$ ), orientiert werden (Hackert et al. 2016). Aktuell wird eine Phase-III-Studie (NEOPAN) durchgeführt, welche konkret die FFN-basierte mit der GEM-basierten NCTx vergleichen wird (Suker et al. 2016). Hier werden im Jahr 2021 erste Ergebnisse erwartet (Suker et al. 2016).

## 1.2.2. Chirurgische Therapie

### 1.2.2.1. Einleitung

Die Resektion des Tumors stellt die einzige kurative Therapie des PDAC dar, wobei das notwendige Ausmaß der Operation meist erst durch Sichtung des intraoperativen Befundes, zum Beispiel anhand einer Staging-Laparoskopie ermittelt werden kann (Seufferlein et al. 2014). Insgesamt muss jedoch erwähnt werden, dass die rein chirurgische Therapie nur selten ausreichend ist, da sich lediglich 10 % der Patienten zum Diagnosezeitpunkt in einem als PR eingestuften Stadium befinden (Hidalgo et al. 2015). Unter den Fällen, welche ein PR-PDAC ergaben, kann nach erfolgter R0-Resektion und adjuvanter Nachbehandlung immerhin ein 5-Jahres-Überleben von 40 % beobachtet werden, sodass eine frühe chirurgische Herangehensweise als Erstlinientherapie gelten sollte (Scheufele et al. 2019).

Als anzustrebendes Ziel des Eingriffs gilt dabei aufgrund des besseren Outcomes stets die R0-Resektion, so konnte in einer prospektiven Gesamtgruppenanalyse ein signifikanter Überlebensvorteil für R0-resezierte Patienten (5-Jahres-Überleben: 24,2 %) gegenüber R1/R2-resezierten (5-J-Ü: 4,3 %) nachgewiesen werden ( $p < .001$ ) (Wagner et al. 2004). Nach den aktuellen Leitlinien aus dem Jahre 2013 liegt eine R0-Situation dann vor, wenn alle Absetzungsränder mikroskopisch tumorfrei sind, bezüglich der Einhaltung von Sicherheitsabständen gibt es derzeit noch keine einheitliche Empfehlung (vgl. Abschnitt postoperative Histopathologie, CRM-Klassifikation).

Im Falle eines Übergreifens des Tumors auf die Nachbarorgane besteht aus heutiger Sicht keine Kontraindikation mehr zur Resektion, es kann selbst bei fortgeschrittenem

Lokalbefund eine erweiterte Resektion im Gesunden erfolgen, um den R0-Status zu erzielen (a.e. im Sinne einer en-bloc-Resektion). Eine prospektive, gematchte Studie konnte erarbeiten, dass Patienten mit organübergreifendem Primärbefund nach multiviszeraler Resektion - trotz deutlich gesteigerter Morbidität - ein ähnliches medianes Überleben erreichen konnten wie Patienten mit organbegrenzter Resektion (Hartwig et al. 2009).

#### 1.2.2.2. Resektion von Pankreaskopftumoren

Ist die Entscheidung zur Resektion gefallen, ergibt sich das operative Vorgehen aus der Lage des Tumors innerhalb des Organs. Als Goldstandard gilt bei Tumoren des Pankreaskopfes die partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple, bei welcher der Pankreaskopf samt angrenzendem Duodenum entfernt wird (Whipple 1938). Diese OP-Technik wurde zur heute üblichen Kausch-Whipple-OP weiterentwickelt, bei welcher en-bloc neben dem Pankreaskopf und dem proximalen Duodenum, auch der distale Magen entfernt wird, sowie eine Rekonstruktion mittels Cholecystojejunostomie (als Vorläufer der biliodigestiven Anastomose) und Pankreaticojejunostomie durchgeführt wird (Griffin et al. 2015).

Die alternative Operation stellt die pyloruserhaltende Pankreatektomie (sog. PPPD) nach Traverso-Longmire dar, bei welcher eine End-zu-Seit Duodenojejunostomie durchgeführt wird (Traverso 1980). Dieses Verfahren wird heutzutage häufig bevorzugt, da es als die einfachere operative Prozedur gilt (Griffin et al. 2015). Sowohl in einer Meta-Analyse, als auch in einer randomisierten prospektiven Studie haben sich beide OP-Methoden in Hinblick auf Morbidität, Mortalität, Blutverlust, OP-Dauer, Krankenhausverweildauer, Magenentleerungsstörungen, krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben als gleichwertig herausgestellt (Tran et al. 2004).

### 1.2.2.3. Resektion von Pankreaskörper-/Pankreasschwanztumoren

Eine Erweiterung der Resektion zur totalen Pankreatektomie bei großer Tumorausdehnung innerhalb des Organs oder multilokulärer Tumormanifestation ist nach aktueller Empfehlung möglich. Die Indikation sollte zurückhaltend gestellt werden, da die Folgen hinsichtlich der iatrogenen exokrinen und endokrinen Insuffizienz weitreichend sind. Jedoch sind diese Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, wenn durch eine totale Pankreatektomie eine R0-Resektion erzielt werden kann (Schmidt et al. 2007). Denn dies bringt einen Überlebensvorteil mit sich, wie Schmidt et al. in einer prospektiven Studie aufzeigen konnten. Bei 33 initial R1 resezierten Patienten mit Pankreasteilresektion wurde das Ausmaß der OP auf eine totale Pankreatektomie ausgeweitet. Diese komplett resezierten Patienten überlebten im Median 18 Monate; 28 Patienten, welche zum Vergleich nur eine Pankreasteilresektion erhielten und darunter einen R1-Status erzielten, überlebten im Median nur 10 Monate ( $p < .04$ ) (Schmidt et al. 2007).

Hinsichtlich der isolierten Lage des Tumors im Pankreasschwanz gilt die Pankreaslinksresektion als Goldstandard. Hierbei erfolgt die Präparation bis links der Vena mesenterica superior, welche die Resektionslinie darstellt und es werden die Cauda sowie Teile des Corpus entfernt. Die leitliniengerechte Resektion eines Pankreaskorpuskarzinoms beläuft sich hingegen auf eine subtotale Pankreaslinksresektion fallabhängig auch auf die oben aufgeführte totale Pankreatektomie. Diese Verfahren haben sich in den letzten Jahren in diversen Studien als geeignet erwiesen. Unter anderem konnte eine prospektive Studie sowohl für die distale Pankreatektomie, im Sinne einer Linksresektion, sowie für die subtotale Pankreaslinksresektion einen signifikanten Überlebensvorteil herausarbeiten (medianes OS OP-Gruppe 15,9 Monate vs. 5,8 Monate in der Nicht-OP-Gruppe;  $p < .001$ ) (Shoup et al. 2003). Trotz erhöhter perioperativer Morbidität erfahren die linksresezierten Patienten ähnliche Langzeitüberlebensraten wie Patienten, welche nach Kausch-Whipple oder Traverso-Longmire operiert worden sind (Shoup et al. 2003).

#### 1.2.2.4. Umgang mit intraoperativem M1 Befund

Werden intraoperativ Fernmetastasen identifiziert, soll eine Resektion nach derzeitigem Standard auch bei vorhandener Resektabilität des Lokalbefundes unterlassen werden (Shrikhande et al. 2007). Höchstens in vereinzelten Fällen kann die individuelle Entscheidung zur Metastasenresektion getroffen werden (Shrikhande et al. 2007). Derzeit wird jedoch viel über Metastasen Chirurgie, insbesondere der Resektion hepatischer Filiae, diskutiert und publiziert, sodass hier abzuwarten ist, was in naher Zukunft durch prospektive Studien herausgearbeitet werden kann.

An die Operation sollte sich immer die oben ausgeführte histopathologische Aufarbeitung des Resektats anschließen, um die Indikation einer adjuvanten Nachbehandlung zu stellen. Weiteres hierzu im Kapitel *adjuvante Therapie*.

#### 1.2.3. Adjuvante Therapie

Aufgrund der schlechten Prognose des PDAC ist ein sorgfältiges postoperatives Behandlungskonzept im Sinne einer adjuvanten Therapie von großer Bedeutung. Aufbauend auf die Ergebnisse des histopathologischen Befundes kann die Indikation zur adjuvanten Therapie gestellt werden. Es wird empfohlen, diese für die Dauer von 6 Monaten bei R0- und R1-resezierten Patienten durchzuführen (Oettle et al. 2013). Diesbezüglich konnte bereits 1985 in einer randomisierten Studie die Effizienz der Nachbehandlung dargelegt werden. Nach Kalser et al. ergab sich eine nahezu verdoppelte mOS-Zeit für adjuvant nachbehandelte Patienten (20 vs. 11 Monate) (Kalser et al. 1985). Im Rahmen der später durchgeführten ESPAC1-Studie ließ sich allerdings kein Überlebensvorteil für die adjuvante RCTx (aRCTx) (verglichen mit der aCTx alleine) nachhalten. Die Studie wurde in Fachkreisen für Konstruktionsfehler kritisiert und sorgte für divergente Beurteilungen durch Prüfarzte. Bis heute gilt bezüglich der aRCTx (außerhalb von klinischen Studien) noch keine einheitliche Empfehlung (Ryan et al. 2014; Seufferlein et al. 2014).

Im Unterschied zu den Untersuchungsergebnissen zur aRCTx weisen Patienten, welche eine adjuvante CTx (aCTx) erhalten, ein signifikant verbessertes medianes Überleben auf (mOS 19,7 Mo vs. 14 Mo,  $p = .0005$ ) (Neoptolemos et al. 2001). Die ESPAC-3 Studie konnte darüber hinaus unter aCTx eine deutliche Zunahme des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival (pfs)) verglichen mit postoperativ lediglich nachbeobachteten Patienten detektieren (medianes pfs 14,3 Mo vs. 6,7 Mo (Zahl zum Vergleich aus CONKO-001 Studie)) (Neoptolemos et al. 2001; Oettle et al. 2013).

Für die postoperative Chemotherapie wurden langjährig 5-Fluoruracil (5-FU) sowie Gemcitabine verwendet (Seufferlein et al. 2014). Der aktuellen Studienlage nach sind beide Wirkstoffe in der adjuvanten Therapie gleichwertig im Hinblick auf mOS und pFS (Neoptolemos et al. 2010). Als geltender Standard hat sich zur adjuvanten Chemotherapie mittlerweile mFolfirinox durchgesetzt. Die Indikation zur Gemcitabine-Therapie hat sich auf den Einsatz bei multimorbiden und hochbetagten Patienten reduziert. Hinsichtlich höhergradiger Nebenwirkungen kann keine der Substanzen klar favorisiert werden. Es zeigen sich unter 5-FU vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen ( $p < .001$ ) und unter GEM gesteigert hämatologische Veränderungen ( $p = .003$ ) (Neoptolemos et al. 2010).

Der größte Vorteil der Gleichwertigkeit liegt darin, dass im Rahmen einer Unverträglichkeit ein Wirkstoffwechsel vollzogen werden kann (Seufferlein et al. 2014). In Bezug auf den Startzeitpunkt der adjuvanten Therapie empfiehlt die Leitlinie basierend auf den Ergebnissen der CONKO-001-Studie einen 6-wöchigen postoperativen Zeitrahmen (Oettle et al. 2013; S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013). Derzeitig gibt es hierzu jedoch keinen Effizienznachweis (Valle et al. 2014). Darüber hinaus lässt sich ein signifikanter Unterschied im OS bezüglich der Komplettierung der empfohlenen 6 Zyklen CTx beobachten, sodass hier ein Vorteil für die Vollendung des Nachbehandlungsprotokolls entsteht (Valle et al. 2014).

#### 1.2.4. Palliative und supportive Therapie

Kommt für den Patienten die chirurgische Therapie nicht mehr in Betracht oder kann keine Resektabilität im Rahmen einer NCTx erzielt werden, so empfiehlt sich die Durchführung einer palliativen Chemotherapie (pCTx) als signifikant lebensverlängernde Maßnahme (Mallinson et al. 1980; Glimelius et al. 1996). In gleicher Weise konnte für die Lebensqualität von pCTx-Patienten, verglichen mit Patienten unter best supportive care (BSC) ein positiver Effekt nachgewiesen werden (Glimelius et al. 1996).

In der Zulassungsstudie für GEM zur pCTx zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von GEM gegenüber 5-FU im Hinblick auf die klinische Verbesserung des Patienten (23,8 % vs. 4,8 %;  $p=0.002$ ) sowie eine Verlängerung des mOS (5,65 Mo vs. 4,41 Mo,  $p=0.003$ ) (Burriss et al. 1997). Jedoch wurden unter GEM gehäuft hämatologische Nebenwirkungen beobachtet (Burriss et al. 1997). Viele Jahre galt GEM Mono oder in Kombination (z. B. mit Cisplatin) als gut erprobte palliative Erstlinientherapie (Sultana et al. 2007), welche allerdings in den letzten Jahren durch neue Studien und moderne Kombinationstherapien einem stetigem Wandel unterliegt (Neoptolemos et al. 2018).

2011 wurde das GEM-Regime erstmalig durch eine palliative Anwendung des oben bereits beschriebenen FFN-P entmachtet. Conroy et al. zeigten in ihrer randomisierten Analyse signifikante Verbesserungen für das mOS, das pfs, das objektive Ansprechen und eine verlangsamte Abnahme der Lebensqualität für die FFN-Patienten (vs. GEM) (Conroy et al. 2011). Einschränkend zu ergänzen ist, dass die Studie sich auf Patienten mit gutem Performance Status (ECOG 0 + 1) beschränkte.

In den vergangenen Jahren wurden also viele neue Wirkstoffkombinationen im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien getestet. Qualitativ hochwertig zusammengefasst werden diese zahlreichen neuen Erkenntnisse in einer Meta-Analyse von Lin et al. Das Fazit, das aus der groß angelegten Analyse (32 Studien, > 10.000 Patienten) gezogen werden kann, ist, dass sich die effizientesten Wirkstoffkombinationen entweder Fluoropyrimidin-basiert gestalten

oder aus GEM + Taxane, beziehungsweise GEM + Immuntherapie zusammensetzen (Lin et al. 2019).

Neben der pharmakologischen Therapie mittels pCTx spielen auch interventionelle und operative Verfahren eine wichtige Rolle in der palliativen Komplexbehandlung der PDAC-Patienten, um eine Symptomkontrolle (u. a. Magenentleerungsstörung, Erbrechen, Gewichtsverlust, Juckreiz, Ikterus) zu erreichen (Huggett et al. 2010). Diesbezüglich lautet die Empfehlung, basierend auf einer ausgedehnten Literaturrecherche, Patienten mit gutem Performance-Status der chirurgischen Therapie (z.B. Roux-en-Y-Magenbypass, biliodigestive Anastomose) zuzuführen und stärker eingeschränkte, geschwächte Patienten interventionell (bspw. durch endoskopisches Stenting) zu behandeln (Huggett et al. 2010). Begründet liegt diese Empfehlung im Ziel eine geringe Komplikationsrate sowie eine zügige Wiederaufnahme der oralen Nahrungsaufnahme und kurze Krankenhausverweildauer zu realisieren (Huggett et al. 2010).

### 1.3. Prognose

In den voranstehenden Abschnitten wurden bereits jeweils die mOS-, sowie pfs-Zeiten aufgegriffen, sodass sich an dieser Stelle, um Redundanz zu vermeiden, lediglich eine kurze Zusammenfassung anschließen soll. Da sehr viele Faktoren in die Prognose einfließen und sich bei jedem Patienten der individuelle Krankheitsverlauf abweichend gestalten kann, greift diese Zusammenfassung nur die für diese Arbeit wichtigsten prognostischen Marker auf. Die Relevanz einzelner histopathologischer Befunde (insbesondere R-Status, N-Status, etc.) sind dem jeweiligen Abschnitt zu entnehmen.

Von besonderem Interesse ist insbesondere das TNM-Stadium (Wasif et al. 2010) und die damit kohärent angewandte Therapieform (vgl. 1.2. Therapie).

Die Komplexität der Prognose wird anhand der nachfolgend dargestellten Flowchart deutlich, denn diese führt sehr gut die fließenden Übergänge und die ausgeprägte Dynamik des Krankheitsbildes auf (vgl. Abb. 4).

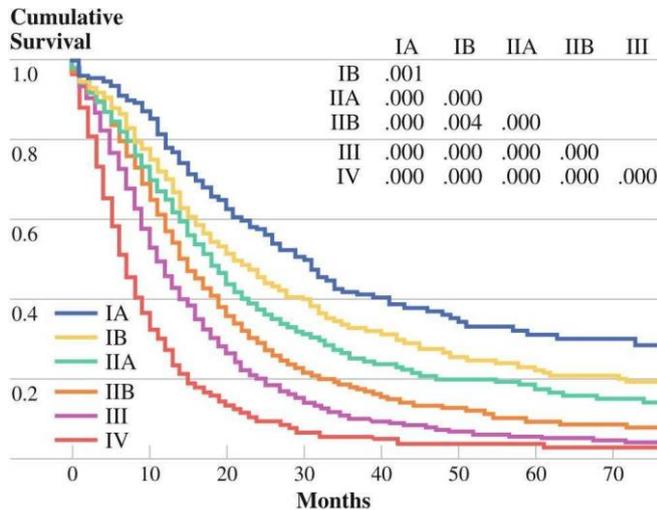


Abbildung 4: mOS in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach AJCC (Wasif et al. 2010)

Beim näheren Blick auf das Outcome der NCTx-Patienten, konnte in einer großen Langzeit-Meta-Analyse mit 1700 gescreenten Patientenfällen das beste mediane Überleben für die kombinierte Radiochemotherapie mit 47 Monaten beobachtet werden (Shaib et al. 2016). Jedoch schwanken die medianen Überlebenszeiten stark je nach Literatur. Im Mittel finden sich für das BRPC und LAPC Angaben zwischen 5,5 und 22 Monate medianes Überleben (Shaib et al. 2016). Der nachstehenden Abbildung ist außerdem zu entnehmen, dass die infauste Prognose des nicht operablen PDAC mit einem mOS von 6 - 8 Monaten vergesellschaftet ist (Neoptolemos et al. 2018).

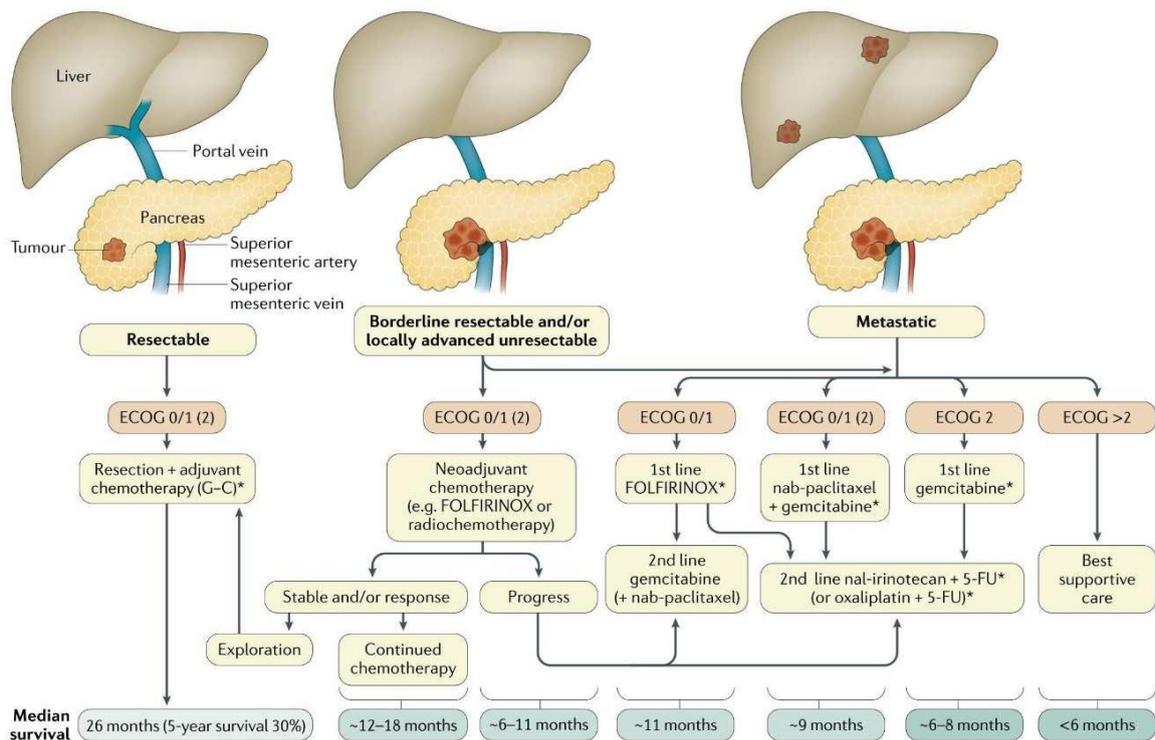


Abbildung 5: Flowchart zum mOS in Abhängigkeit von Resektabilität, Performance-Status (ECOG) und der Therapieform (Neoptolemos et al. 2018)

Hingegen ist mit einem mOS von 20,5 Monaten bei primären UFS-Patienten, welche nach NCTx sekundär reseziert worden sind eine deutliche Prognoseverbesserung zu verzeichnen (Gillen et al. 2010). Diese ist in etwa mit der Prognose primär-resezierter Patienten mit adjuvanter Nachbehandlung zu vergleichen (Gillen et al. 2010). Abschließend sind als unabhängige prognostische Merkmale noch das hohe Lebensalter, das männliche Geschlecht, Tumorgröße >2cm, sowie das Vorhandensein einer N1-Situation anzuführen (Wasif et al. 2010).

## 2. Ziel der Studie

Aus den oben ausgeführten diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen ergibt sich kurz zusammengefasst nachfolgende Kontroverse. Zunächst erfolgt das radiologische Staging und damit die Einteilung in die „Resektabilitäts-Klassen“ (vgl. 1.1.3.). Die primär resektablen Befunde werden unmittelbar einer Resektion zugeführt, borderline-resektable Tumore können operiert oder neoadjuvant behandelt werden, für lokal fortgeschrittene Befunde ist lediglich noch die NCTx indiziert und für irresektable, bzw. metastasierte PDAC kommt nur noch die palliative CTx in Betracht. Die klare Indikation zur NCTx gilt also „nur“ für die fortgeschrittenen Tumorbefunde. Dies scheint zunächst nachvollziehbar. Belichtet man nun hingegen die Wirkung der NCTx im Gewebe, so zeigt sich ein Ansprechen im Sinne eines Downstagings vorwiegend im histopathologischen Befund. Somit erscheint es als folgerichtig, dass sich der Erfolg einer neoadjuvanten Chemotherapie neben den erhöhten Resektionsraten auch an einer Verringerung der Tumorgröße - repräsentiert durch das T-Stadium -, durch niedrigere Rate an Lymphknotenmetastasen - im histopathologischen Befund durch den N-Status abgebildet - und in höheren Raten an tumorfreien Absetzungsränder ablesen ließe. Es schließt sich also die Frage an, ob folglich der makroskopisch-radiologische Befund, nach welchem bekanntermaßen die Primäreinteilung erfolgt für die Entscheidung einer NCTx weniger entscheidend sein könnte als zunächst angenommen. So erscheint es nur als logisch, dass ein makroskopisch großer Tumor bspw. in einem T4-Stadium durch eine neoadjuvante Therapie in ein geringgradigeres Stadium bis hin zum fehlenden Nachweis von vitalen Tumorzellen überführt werden kann. Da der Einfluss einer neoadjuvanten Therapie nicht auf den Primarius beschränkt ist, sondern sich auch auf die lokoregionären Lymphknoten auswirkt, ist auch hier mit einer klinisch relevanten Abnahme der Tumor-positiven Lymphknoten zu rechnen. Da jedoch gerade diese in nicht-vorbehandelten Tumoren als Risikofaktoren für eine schlechtere Langzeitprognose identifiziert werden konnten, stellt sich bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten konsequenterweise die Frage, ob sich der Erfolg einer neoadjuvanten Therapie

lediglich im histologischen Befund mit einer reinen Reduktion der Tumorformel oder auch im tatsächlichen Langzeitüberlegen widerspiegelt. Darauf aufbauend stellt sich final noch die Frage, ob bei entsprechend positiven Beobachtungen eine neoadjuvante Therapie auch für primär resektable Patienten in Betracht kommt.

### **3. Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Noch vor Beginn der Datenerhebung lag ein Ethikvotum durch die Ethikkommission der Technischen Universität München mit Genehmigung zu nachfolgend genannter Recherchearbeit vor (EthikReferenz-Nr.: 305/19 S-SR). Die erhobenen Parameter wurden unmittelbar anonymisiert, sodass keine Möglichkeit zur Rückverfolgung sensibler Patientendaten bestand. Zur Datengewinnung wurde das digitale Patientenarchiv der Chirurgischen Klinik und Poliklinik am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München anhand der Kriterien „PDAC“ (pancreatic ductal adenocarcinoma) und „NCTx“ (neoadjuvante Therapie) durchsucht und so eine Liste von potenziell einschussfähigen Fällen erstellt. Dabei wurde der Erhebungszeitraum festgelegt als Zeitpunkt des Beginns der NCTx zwischen Dezember 2006 und März 2017. Die kürzeste Nachbeobachtungsdauer betrug 18 Monate, da die Datenerhebungsphase im September 2018 abgeschlossen werden konnte. Anschließend wurden sämtliche digitalen Unterlagen innerhalb des Krankenhausinformationssystems (SAP) der gelisteten Patienten aufgearbeitet und die unten aufgeführten Parameter erhoben. Die zuvor definierten Ein-, beziehungsweise Ausschlusskriterien setzten sich wie folgt zusammen:

#### Einschlusskriterien für die Hauptgruppe:

- Lokal fortgeschrittenes oder borderline-resektables PDAC
- Neoadjuvante Vorbehandlung
- Erfolgte Resektion im Verlauf

### Ausschlusskriterien für die Hauptgruppe:

- Perioperatives Versterben
- Rezidivtumor als Befund bei Erstvorstellung
- Postoperativer M1 Status
- Palliativer OP-Ansatz
- Unmöglichkeit der Datennacherhebung („lost to follow-up“).

### Erhobene Parameter:

- Follow- Up Datum, bzw. Todesdatum
- Lokalisation des Tumors (inkl. ICD-Codierung)
- TNM-Status
- OP-Datum
- Art der NCTx (Chemotherapie (CTx) vs. komb. Radiochemotherapie (RCTx))
- Wirkstoff der CTx (Folfirinox vs. Gemcitabine vs. andere)
- Sekundäre Eskalation der Therapie (additive CTx oder RCTx)
- Anzahl der entnommenen Lymphknoten
- N-Ratio
- Gefäßresektion
- Vorzeitiger Abbruch der Therapie
- Erstmanifestation Rezidiv mit Datum
- Lokalrezidiv im Verlauf, bzw. Metastasen des Rezidivs im Verlauf (mit Datum)
- CA19.9 zum Zeitpunkt der OP
- Art der Resektion (Whipple (inkl. ppWhipple) vs. Linksresektion vs. totale Pankreatektomie)
- Sicherheitsabstand, sowie CRM +/- laut Pathologischem Befund
- Regressionsgrad nach Evans
- R-Status
- ASA-Klassifikation
- Grading
- V-Status und lymphale Infiltration
- Postoperative Komplikationen (nach Clavien-Dindo)

### 3.2. Angewandte Klassifikationen und Matching

Die detaillierte Aufarbeitung des Tumor-Status erfolgte anhand des TNM-Systems nach UICC in der 7. Auflage, da dies die geltende Einteilung zum Zeitpunkt der Datenerhebung war. Von einer „Umklassifizierung“ auf die aktuell geltende 8. Auflage wurde bewusst abgesehen, da das Matching unter anderem anhand des T-Status erfolgt ist. Der Vollständigkeit halber muss an dieser Stelle jedoch erwähnt werden, dass in der 7. Auflage kein „N2“ (entsprechend  $\geq 4$  metastasenpositive regionale Lymphknoten) erhoben worden ist. Für die Einschätzung des Lokalbefundes (lokal fortgeschritten vs. borderline-resektabel) wurde der radiologische Schnittbildbefund herangezogen, welcher auch dem interdisziplinären Tumorboard als Beschlussgrundlage diente.

Für die präoperative Risikoeinschätzung der Patienten im Hinblick auf ihren allgemeinen physischen Status setzten wir die ASA-Klassifikation ein. In dieser Darstellung werden die Kriterien für die Kategorisierung ausgeführt:

ASA Grad	Definition
I	Gesunder Patient
II	Patient mit milden Vorerkrankungen oder Risikoprofil (bspw. Nikotin)
III	Patient mit schweren Allgemeinerkrankungen
IV	Patient mit schweren, lebensbedrohlichen Allgemeinerkrankungen
V	Multimorbider Patient, welcher ohne Operation nicht überleben würde
VI	Hirntoter Patient

*Tabelle 6: Derzeit geltende Definitionen der ASA (American Society of Anesthesiologists)*

Weiterführend wurden die postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo klassifiziert, die Kriterien für die verwendete Gradeinteilung sind nachfolgend tabellarisch dargestellt (Dindo et al. 2004).

Grad	Komplikation
I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (mit Ausnahme gewisser Medikamente, wie z.B. Antiemetika, Antipyretika)
II	erfordert pharmakologische Intervention, Bluttransfusionen und/oder parenterale Ernährung
III	erfordert operative, endoskopische oder radiologische Intervention
IV	lebensbedrohlich, erfordert intensivmedizinische Komplexbehandlung

Tabelle 7: Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al. 2004)

Das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Therapie wurde neben dem Regressionsgrad nach Evans (vgl. 1.1.4. postoperative Histopathologie) anhand der RECIST-Kriterien objektiviert. Dieses Akronym steht für *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* und wird anhand der Schnittbildgebung durch den befundenden Radiologen erhoben (Therasse et al. 2000). Um die Kriterien prägnant darzustellen, dient folgende tabellarische Darstellung:

RECIST	Radiologisches Korrelat
complete response (CR)	Kein Herdnachweis mehr 4 Wochen nach Therapiebeginn, auffällige Lymphknoten (LK) haben sich in ihrer kurzen Achse auf < 10 mm verkleinert
partial response (PR)	In Summe Verkleinerung um mind. 30 % bei allen auffälligen Herden, 4 Wo nach Therapiebeginn
stable disease (SD)	weder PR noch PD, als Referenz dient die kleinste Summe der Durchmesser
progressive disease (PD)	Zunahme um mind. 20 % ( $\geq 5$ mm) verglichen mit dem kleinsten Durchmesser in der Baseline-Messung und/oder neu aufgetretene Herde, keine CR, PR oder SD vor dieser Zunahme detektiert

Tabelle 8: Tumoransprechen auf NCTx nach den RECIST-Kriterien (Therasse et al. 2000; Eisenhauer et al. 2009)

Nach Abschluss der Datenrecherche galt es, die Matching-Kriterien sinnvoll und ziel führend festzulegen. Mit dem Ziel eine möglichst valide Vergleichbarkeit der Kohorten (NCTx vs. UFS) herzustellen, wurden folgende Faktoren festgelegt: Alter, Geschlecht, T-Status, N-Status, Gefäßresektion und sofern möglich die Nachbehandlung mittels adjuvanter Chemotherapie.

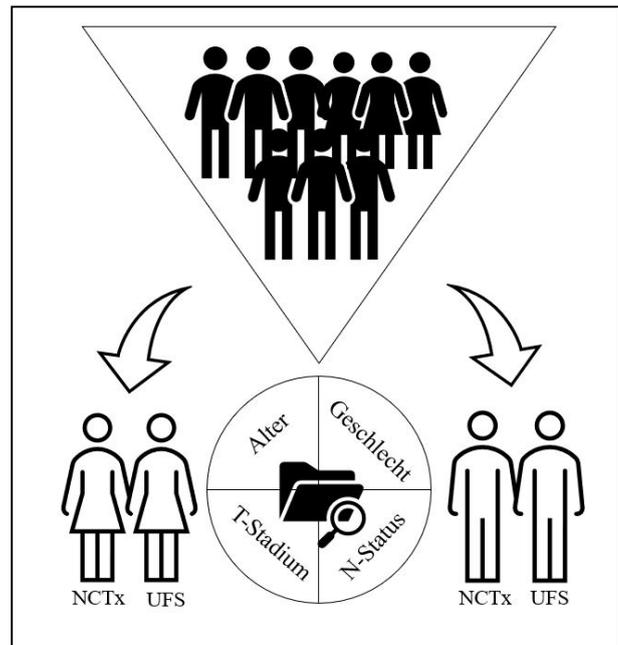


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Matching-Kriterien

Die Gefäßresektion wurde als stellvertretender Parameter ausgewählt, um ähnlich ausgedehnte Lokalbefunde, beziehungsweise ähnlich invasive Resektionen miteinander zu matchen.

### 3.3. Statistische Auswertung

Schließlich wurden die Daten mit IBM SPSS Statistics V26.0 statistisch ausgewertet. Nominale Variablen wurden prozentual oder als Anzahl erfasst und gegebenenfalls mit dem exakten Test nach Fisher, beziehungsweise dem Pearson Chi-Quadrat-Test verglichen. Stetige Variablen wurden dabei anhand des Median, Minimum und Maximum mit Standardabweichung beschrieben, sowie mit dem Mann-Whitney-U oder dem T-Test verglichen. Abgebildet wurden die erhobenen Daten tabellarisch in Zahlen mit Prozentwerten, Median wie oben genannt und in Zeitangaben in Monaten inklusive 95 % Konfidenzintervall. Die Auswertung dieser Zeitabstände wurden nach Kaplan-Meier umgesetzt und die untersuchten Parameter mit dem Log-Rank-Test in Relation gestellt. Zur weiteren Untersuchung kamen signifikante Parameter im Verlauf dann im Regressionsmodell zur Darstellung. Letztlich diente die Verwendung des Cox Hazard Modells der Herausarbeitung von Prognosen. Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % definiert, demzufolge galt bei sämtlichen Analysen ein

p-Wert von  $< .05$  als statistisch signifikant. Die Angaben des p-Wertes wurden dabei auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das Konfidenzintervall bezifferte sich auf 95 %.

Für die Überlebenszeitanalysen (Gesamtüberleben (OS) u. krankheitsfreies Überleben (DFS)) galten folgende Definitionen:

- OS: Zeitdifferenz zwischen Resektion und letztem follow-up Datum (mit dem Status „verstorben“)
- DFS: Zeitdifferenz zwischen Resektion und Rezidiv (Lokalrezidiv oder M1)

Diese Definitionen für OS und DFS sind unüblich und bedürfen einer näheren Erklärung. Es wurde bewusst von einer Zeit-Definition mit Rechnungsbeginn ab Diagnosedatum abgesehen, da viele Patienten/-innen vor Resektion extern diagnostiziert und neoadjuvant therapiert worden sind. Daraus ergaben sich häufig unklare Diagnosedaten, welche bei teilweise kurzen Überlebensdauern bereits eine merkliche Unschärfe in die Analysen eingebracht hätten.

Als Rezidiv werteten wir in der follow-up Erhebung das radiologische Korrelat in der Schnittbildgebung. Hierbei galt als Lokalrezidiv eine tumorverdächtige Gewebsvermehrung im Bereich der Pankreasloge und als Metastasenrezidiv entfernt liegende Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in anderen Organen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Demographische Daten

Nach Anwendung oben erläuteter Ein- und Ausschlusskriterien konnten 51 Patienten, darunter 26 Männer und 25 Frauen, in die Studie eingeschlossen werden. Anhand des folgenden Diagramms soll die Zusammensetzung des NCTx - Patientenkollektivs verdeutlicht werden.

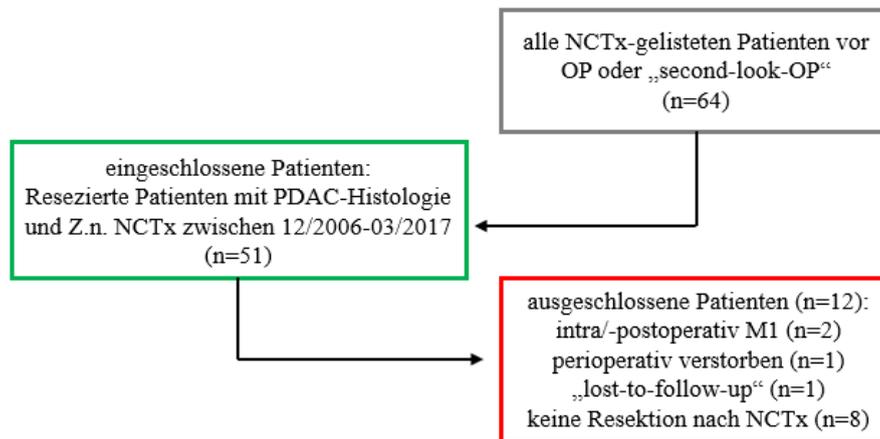


Abbildung 7: Flowchart Patientenkollektiv

Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 63 Jahre, die weiblichen Patienten zeigten keinen Unterschied im Altersmedian zwischen den Kohorten. Wohingegen die männlichen Patienten der UFS-Gruppe im Median tendenziell älter waren als die der NCTx-Gruppe (UFS: 66 J., NCTx: 63J.). Der jüngste Patient der NCTx-Gruppe war 43 Jahre alt, der jüngste der UFS-Gruppe war 34 Jahre alt. Das Altersmaximum belief sich auf 79 Jahre (NCTx), beziehungsweise 78 Jahre (UFS). Die demographischen Daten der beiden Kohorten werden sich anschließend tabellarisch gegenübergestellt.

		NCTx (n = 51)		UFS (n = 51)		p
<b>Geschlechter- verteilung</b>	♀	n = 25 (49,0 %)		n = 26 (51 %)		1.0
	♂	n = 26 (51 %)		n = 25 (49 %)		
<b>Medianes Alter (in Jahren)</b>		♀: 64 σ = 10.0	♂: 62,5 σ = 6.5	♀: 64 σ = 10.1	♂: 68 σ = 7.6	.08
<b>ASA – Grad</b>	ASA 1	n = 3 (5,9 %)		n = 2 (3,9 %)		.86
	ASA 2	n = 37 (72,5 %)		n = 39 (76,5 %)		
	ASA 3	n = 11 (21,6 %)		n = 10 (19,6 %)		
	ASA 4	n = 0		n = 0		

Tabelle 9: Demographische Daten beider Kohorten

## 4.2. Tumorspezifische Merkmale

Hinsichtlich der Auswahl des therapeutischen Procederes kamen der Lokalisation des Tumors, wie auch dem TNM-Stadium große Bedeutung zu. Zusätzlich wurden die Tumorgöße und die Höhe des Tumormarkers CA19.9 zum OP-Zeitpunkt erhoben. Der Übersicht halber sind auch diese Ergebnisse nachstehend tabellarisch aufgeführt. Es fällt auf, dass sich die Lokalisationen des Karzinoms innerhalb der Pankreasdrüse bei NCTx- und UFS-Patienten sehr ähnlich sind, jedoch wurden Patienten mit Tumoren mit Einbeziehung mehrerer Organsegmente (5 von 102, 4,9 %) im Gesamtkollektiv (GK) ausnahmslos neoadjuvant therapiert. Die Tumorgöße wurde in Millimetern erhoben und dem histopathologischen Befund entnommen. Die gering ausfallenden Differenzen zwischen beiden Kohorten erklären sich durch das Matching nach den unter 3. 2. aufgeführten Kriterien. Untenstehende Tabelle (vgl. *Tab. 10*) verdeutlicht die Homogenität der beiden Kohorten und dient als Grundlage der Vergleichbarkeit für die später folgenden Überlebensanalysen.

Auffälliger zeigten sich in der Analyse jedoch die Daten zum Tumormarker CA19-9. Dieser wurde in der NCTx-Kohorte signifikant häufiger erhoben ( $n_{(NCTx)}=35/68,6\%$  vs.  $n_{(UFS)}=14/27,5\%$ ,  $p < .001$ ). Im statistischen Test ergab sich bezüglich der CA19.9 - Werte für die beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied ( $p=.99$ ).

		NCTx (n = 51)	UFS (n = 51)	p-Wert
<b>Lokalisation nach ICD</b>	C25.0 P.-Kopf:	n = 37 (66,7 %)	n = 39 (76,5 %)	.10
	C25.1 P.-Korpus	n = 9 (17,6 %)	n = 7 (13,7 %)	
	C25.2 P.-Schwanz:	n = 3 (5,9 %)	n = 5 (9,8 %)	
	C25.8 mehrere Teilbereiche	n = 5 (9,8 %)	n = 0	
<b>Tumorgöße in Millimetern Median (min – max)</b>		35,57 (20-80)	35,29 (15-85)	1.0
<b>CA19.9 in U/ml</b>		n = 35 Median: 94,6	n = 14 Median: 1947,6	.99
<b>T-Stadium</b>	(y)pT1:	n = 8 (15,6 %)	n = 6 (11,8 %)	.79
	(y)pT2:	n = 26 (51,0 %)	n = 31 (60,8 %)	
	(y)pT3:	n = 8 (15,7 %)	n = 6 (11,8 %)	
	(y)pT4:	n = 9 (17,6 %)	n = 8 (15,7 %)	
<b>N-Stadium</b>	(y)pN0:	n = 26 (51 %)	n = 26 (51 %)	1.0
	(y)pN1:	n = 25 (49 %)	n = 25 (49 %)	

*Tabelle 10: Klinische tumorbezogene Daten*

Die näheren Auswertungen der erhobenen Daten zu Therapie und Operation finden sich in den anknüpfenden Kapiteln. Der Vollständigkeit halber schließen sich in diesem Abschnitt die postoperativ bestimmten Daten mit an (vgl. *Tab. 11*).

Ein histopathologisches Grading innerhalb der NCTx-Gruppe ist angesichts der ausgeprägten Zellveränderungen aber auch aufgrund des Selektionseffekts nach NCTx nicht oder nur stark eingeschränkt durchzuführen. In unserer Kohorte erfolgte bei etwa einem Drittel der Fälle die (für Zustand nach neoadjuvanter Therapie) übliche Graduierung (= Gx), sodass ein Vergleich dieser Datenfraktion nicht sinnhaft durchführbar ist. Es fällt jedoch der hohe Anteil schlecht differenzierter Tumore innerhalb der UFS-Kohorte auf (47,1 % G3). Dies lässt sich unter Ausschluss der oben genannten Gx-Fraktion unter den bereits genannten Vorbehalten objektivieren, denn hier zeigt sich ein relevantes Ergebnis ( $p=0.04$ ).

Nach Durchsicht der postoperativen pathologischen Befunde lag nur in 17,6 % ( $n=9$ ) der UFS-Patientenfälle eine Beurteilung der histologischen venösen Gefäßinvasion vor. Betrachtet man die NCTx Kohorte in sich geschlossen, so lassen sich erfreulicherweise überwiegend V0-klassifizierte Befunde erheben ( $n(y_{pV0})=31/60,8$  %). Die Statusbeurteilung der lymphogenen Infiltration war nur für 31,4 % ( $n=16$ ) der UFS-Patienten vorhanden. Dennoch zeigte sich unter den vorhandenen Daten ein negativer Infiltrationsbefund der Lymphgefäße signifikant häufiger innerhalb der NCTx-Kohorte ( $n_{(NCTx)}=34/68$  % vs.  $n_{(UFS)}=5/31,3$  % der beurteilbaren Daten). Die Bestimmung des lymphknotenpositiven Anteils an der Gesamtanzahl entnommener Lymphknoten (lymph-node-ratio, LNR) erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $LNR_{(NCTx)}=0.08$  vs.  $LNR_{(UFS)}=0.10$ ,  $p=0.245$ ). Jedoch ließ sich für die NCTx-Kohorte ein größerer Range nachweisen (vgl. *Tab. 11*).

		NCTx (n = 51)	UFS (n = 51)	p-Wert
<b>Grading</b>	G1:	n = 0	n = 7 (13,7 %)	.04
	G2:	n = 20 (39,2 %)	n = 20 (39,2 %)	
	G3:	n = 15 (29,4 %)	n = 24 (47,1 %)	
	Gx:	n = 16 (31,4 %)	---	
<b>Venöse Infiltration</b>	(y)pV0:	n = 31 (60,8 %)	n = 5 (9,8 %)	.66
	(y)pV1:	n = 18 (35,3 %)	n = 4 (7,8 %)	
	(y)pVx:	n = 2 (3,9 %)	n = 42 (82,4 %)	
<b>Lymphogene Infiltration</b>	(y)pL0:	n = 34 (66,7 %)	n = 5 (9,8 %)	.01
	(y)pL1:	n = 16 (31,4 %)	n = 11 (21,6 %)	
	(y)pLx:	n = 1 (2 %)	n = 35 (68,6 %)	
<b>LNR</b>	Mittelwert (min-max)	0,08 (0,00 – 0,71) für n = 51	0,10 (0,00 – 0,47) für n = 47	.25

Tabella 11: Histopathologische tumorbezogene Daten

### 4.3. Auswertung der neoadjuvanten Therapie

Die meisten NCTx-Patienten wurden primär chemotherapeutisch behandelt (n=46; 90,2 %) und nur die Minderheit wurde zusätzlich einer Radiotherapie (RT) unterzogen (n=5; 9,8 %). Es erhielten sechs Patienten aus der CTx-Gruppe im Verlauf eine additive Radiotherapie und ein Patient aus der primären RCT-Gruppe wurde sekundär mono-chemotherapeutisch weiterbehandelt. Diese Therapiedynamik innerhalb der NCTx-Kohorte wird durch die Grafik in Abb. 8 veranschaulicht.

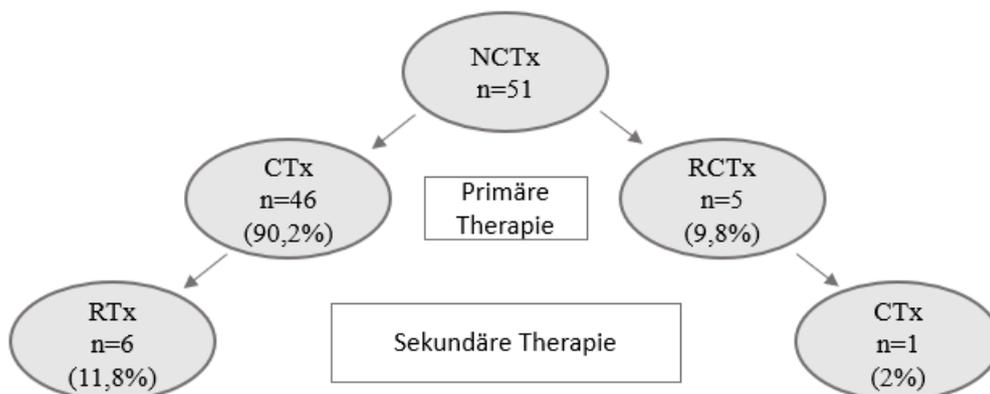


Abbildung 8: Flowchart zur Therapiedynamik innerhalb der NCTx-Kohorte

Sowohl innerhalb der CTx-, als auch in der RCTx-Patientengruppe wurden das Gemcitabine- bzw. das FOLFIRINOX-Protokoll prozentual annähernd gleich häufig angewandt (vgl. Tab. 12).

	Zusammensetzung NCTx-Arm
<b>Regime der primären CTx-Patienten (n = 40)</b>	GEM: n = 21 (52,5 %)
	FFN: n = 19 (47,5 %)
<b>Regime der RCTx-Patienten (n = 11)</b>	GEM: n = 4 (36,4 %)
	FFN: n = 4 (36,4 %)
	unklar/gemischt: n = 3 (27,2 %)

Tabella 12: NCTx Verteilung jeweiliger Behandlungsregime

Im Rahmen der CTx kam es in 5 Fällen zum Regimewechsel (aufgrund von Nebenwirkungen oder Progress unter Therapie). In 3 Fällen von GEM auf FFN (darunter 1 Patient aufgrund Randomisierung innerhalb der NEOLAP-Studie) und in 2 Fällen von FFN auf GEM. Des Weiteren gab es diverse Kombinationstherapien. Zu nennen sind als Co-Therapeutika im GEM-Protokoll Oxaliplatin (n=6), Erlotinib (n=2) und nab-Paclitaxel (n=11). Unterwirft man diese Daten einer zeitlichen Analyse, so stellt sich heraus, dass die GEM + Oxaliplatin - Kombinationen vor 2011 und die GEM + Paclitaxel - Kombinationen nach 2011 stattgefunden haben. Wie auch in Tabelle 13 ersichtlich wird, besteht eine relevante zeitliche Diskrepanz des primär verwendeten NCTx-Regimes ( $p < .001$ ). Für drei außerhalb des Klinikums rechts der Isar vorbehandelte Patienten war es im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung leider nicht mehr möglich das applizierte Chemotherapeutikum in Erfahrung zu bringen.

	vor 12/2011	nach 12/2011	Total
<b>FFN basiert</b>	n = 2	n = 21	n = 23
<b>GEM basiert</b>	n = 11	n = 14	n = 25
<b>unklar</b>	n = 3	n = 0	n = 3
<b>Total</b>	n = 16	n = 35	n = 51

Tabella 13: Zeitliche Verteilung der CTx-Regime

Die Patienten der GEM-Kohorte waren dabei im Median 3 Jahre älter als die der FFN-Gruppe. Insgesamt wurden median 6,45 Zyklen CTx verabreicht (Min: 2, Max: 21), dabei gab es einen geringfügigen, aber nicht signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffgruppen (mediane Zyklenanzahl FFN: 7,3 vs. GEM: 5,6; p=.14).

#### 4.4. Operationsbezogene Daten

Die Betrachtung der operationsbezogenen Daten erlaubt die Feststellung eines kohortenüberschreitend homogenen OP-Ausmaßes. Dies ist erfreulich und durch das Matching gewollt, um zwischen den Gruppen eine gut vergleichbare Ausgangslage für die Überlebensanalysen zu schaffen (vgl. Tab. 14). Es ergab sich, wie nach oben genannten Matching-Strategien erwartbar, in beiden Kohorten in jeweils 57 % der Fälle die Notwendigkeit zur Gefäßresektion (p=.55). Im Median konnten die Resektionen der UFS-Gruppe jedoch mit kürzerer OP-Dauer durchgeführt werden (UFS: 354 vs. NCTx: 465 Minuten,  $p < .001$ ). Im Median fand die Resektion innerhalb der NCTx-Gruppe 5 Monate (min: 2 - max: 28 Mo) nach Diagnosestellung und 4 Monate (min: 1 - max: 29 Mo) nach Beginn der NCTx statt.

		NCTx (n = 51)	UFS (n = 51)	p-Wert
<b>Art der Resektion</b>	ppWhipple-OP:	n = 26 (51 %)	n = 32 (62.7 %)	.06
	Linksresektion:	n = 13 (25.5 %)	n = 9 (17.6 %)	
	Totale Pankreatektomie:	n = 12 (23.5 %)	n = 6 (11.6 %)	
	Andere/unklar:	n = 0	n = 4 (7.8 %)	
<b>Gefäßresektion</b>	ja	n = 29 (56.9 %)	n = 29 (56.9 %)	.55
	nein	n = 22 (43.1 %)	n = 22 (43.1 %)	
<b>OP-Dauer in Minuten</b>		465 (208-750)	354 (120-558)	n.d.
<b>R-Status</b>	R0	n = 22 (43.1 %)	n = 20 (39.2 %)	.82
	R1	n = 27 (52.9 %)	n = 27 (52.9 %)	
	Rx	n = 2 (3.9 %)	n = 4 (7.8 %)	
<b>CRM</b>	Positiv (< 1 mm)	n = 22 (43.1 %)	n = 20 (39.2 %)	.81
	Negativ (> 1 mm)	n = 27 (52.9 %)	n = 27 (52.9 %)	
	fehlend	n = 2 (3.9 %)	n = 4 (7.8 %)	

<b>Regressionsgrad nach Evans</b>	Non-response	n = 3 (5.9 %)	-	Nicht durchführbar (n.d.)
	I	n = 4 (7.8 %)	-	
	Ila	n = 10 (19.6 %)	-	
	Ilb	n = 1 (2.0 %)	-	
	III	n = 5 (9.8 %)	-	
	IV	n = 4 (7.8 %)	-	
	fehlend	n = 24 (47.1 %)	-	
<b>Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo</b>	0	n = 19 (37.3 %)	n = 17 (33.3 %)	.23
	I	n = 7 (13.7 %)	n = 12 (23.5 %)	
	II	n = 11 (21.6 %)	n = 16 (31.4 %)	
	III	n = 9 (17.6 %)	n = 4 (7.8 %)	
	IV	n = 5 (9.8 %)	n = 2 (3.9 %)	

*Tabelle 14: Operationsbezogene Daten*

Betrachtet man alle erfassten Komplikationen, so zeigt sich in der Gesamtanalyse kein signifikanter Unterschied. In der Subgruppenanalyse unter den aufgetretenen Komplikationen lässt sich jedoch eine Vermehrung der mäßigen und schweren Komplikationen (Clavien-Dindo Grad III + IV vs. Clavien-Dindo Grad I + II) auf Seiten der NCTx-Gruppe feststellen ( $p=.02$ ). Bezüglich des Regressverhaltens (nach Evans) innerhalb der NCTx-Kohorte konnte keine klinisch relevante Überlegenheit für FFN oder GEM nachgewiesen werden ( $p=.12$ ).

#### 4.5. Daten zur adjuvanten Nachbehandlung

Insgesamt erhielten 60 % aller Patienten gesichert eine adjuvante Nachbehandlung, darunter erhielten knapp 90 % eine adjuvante Chemotherapie (80 % GEM basiert, 20 % andere Wirkstoffe). Bei insgesamt 10 Patienten wurde aufgrund der Zusammenschau des intraoperativen Befundes und des abschließenden histopathologischen Berichts zwar eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, zur Durchführung dieser liegen jedoch keine sicheren Daten vor.

Die Rate vorzeitig abgebrochener adjuvanter Therapien lag unter den 26 vorliegenden NCTx-Nachsorgen bei 13.7 %. Die beiden Kohorten unterschieden sich in Bezug auf Durchführung ( $p=.41$ ) und Zusammensetzung ( $p=.24$ ) der adjuvanten Therapie nicht signifikant.

	NCTx (n = 51)	UFS (n = 51)	p-Wert
<b>(gesichert) keine adjuvante Therapie</b>	n = 4 (7.8 %)	n = 1 (2.0 %)	.09
<b>Adjuvante CTx</b>	Total	n = 32 (62.7 %)	.08
	GEM-basiert	n = 23 (71.9 % von 32)	
	andere	n = 9 (28.1 % von 32)	
<b>Adjuvante RCT</b>	n = 4 (7.8 %)	n = 3 (5.9 %)	1.0
<b>CTx bei Entlassung empfohlen,</b> Durchführung unsicher	n = 3 (5.9 %)	n = 7 (13.7 %)	.18
<b>Fehlende Information</b>	n = 8 (15.7 %)	n = 11 (21.6 %)	1.0

Tabelle 15: Daten zur Durchführung der adjuvanten Therapie

#### 4.6. Gesamtüberleben

Nachfolgend wird der Einfluss sämtlicher erhobener Parameter auf das mediane Überleben des Gesamtkollektivs zusammengefasst. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird das Überleben nachfolgend insbesondere innerhalb der Tabellen als OS (für „overall survival“) abgekürzt. Als signifikante Variablen stellten sich bei diesen Untersuchungen das Grading, das T-Stadium, sowie N- und der R-Status heraus. Analog zum N-Status erwies sich auch die LNR als klinisch relevant. Die genaue Verteilung einzelner Parameter ist der Tabelle 16 zu entnehmen. Ergänzend muss darauf hingewiesen werden, dass bei etwa einem Drittel der NCTx-Patienten ein Grading im histopathologischen Befund entfallen ist (entsprechend Gx bei n = 16). Unbeeinflusst blieb das OS durch Alter, Geschlecht, Lokalität des Tumors, den CA19.9-Wert, Art und Umfang der Resektion, den CRM-Status, die Lymphgefäßinfiltration, sowie den Regressions- und Clavien-Dindo-Grad.

Variable	n (Total)	n (†)	OS in Mo (95 % KI)	p-Wert	HR (95 % KI)
<b>Alter</b>	≤ 60 J.	36 (35,3 %)	23 (63,9 %)	.87	1.0 (0.6-1.7)
	> 60 J.	66 (64,7 %)	44 (66,7 %)		
<b>Geschlecht</b>	männlich	51 (50 %)	33 (64,7 %)	.58	0.9 (0.5-1.4)
	weiblich	51 (50 %)	34 (66,7 %)		
<b>Tumorlokalität</b>	Caput	73 (71,6 %)	48 (65,8 %)	.72	1.0 (0.9-1.2)
	Corpus	16 (15,7 %)	12 (75 %)		
	Cauda	8 (7,8 %)	4 (50 %)		
	übergreifend	5 (4,9 %)	3 (60 %)		

<b>Grading</b>	G1	7 (6,8 %)	3 (42,9 %)	-	<b>&lt; .01</b>	1.2 (1.0-1.3)
	G2	40 (39,2 %)	21 (52,5 %)	64.0 (19.9 - 108.1)		
	G3	39 (38,2 %)	34 (87,2 %)	13.0 (7.8 - 18.2)		
	GX	16 (15,7 %)	9 (56,3 %)	19.0 (7.7 - 30.3)		
<b>T-Stadium</b>	(y)pT1+T2	71 (69,1 %)	40 (56,3 %)	32.0 (16.3 - 47.7)	<b>&lt; .01</b>	2.3 (1.4-3.8)
	(y)pT3+T4	31 (30,4 %)	27 (87 %)	12.2 (6.6 - 17.4)		
<b>N-Status</b>	(y)pN0	52 (51 %)	29 (55,8 %)	40.0 (7.4 - 72.6)	<b>&lt; .01</b>	2.4 (1.5-4.0)
	(y)pN1	50 (49 %)	38 (76 %)	16.0 (10.7 - 21.3)		
<b>CA19.9-Wert</b>	≤ 40 U/ml	25 (50 %)	11 (44 %)	40.0 (25.2 - 54.8)	.13	1.8 (0.8-3.7)
	> 40 U/ml	25 (50 %)	19 (76 %)	28.0 (14.1 - 41.9)		
<b>Art der Resektion</b>	ppWhipple	58 (56,7 %)	35 (60,3 %)	32.0 (3.3 - 60.7)	.08	1.3 (1.0-1.7)
	Linksresektion	22 (21,6 %)	14 (63,6 %)	24,0 (14.7 - 33.3)		
	Pankreatektomie	18 (17,6 %)	15 (83,3 %)	17.0 (6.2 - 27.8)		
	andere	4 (3,9 %)	3 (75 %)	10.0 (0.0 - 24.7)		
<b>Gefäß- resektion</b>	Ja	47 (46,1 %)	31 (66 %)	24.0 (12.0 - 36.0)	.42	1.2 (.8-2.0)
	Nein	55 (53,9 %)	36 (65,4 %)	21.0 (13.2 - 28.9)		
<b>R-Status</b>	R0	42 (43,8 %)	22 (52,4 %)	33.0 (0.0 - 79.0)	<b>.01</b>	2.0 (1.2-3.4)
	R1	54 (56,2 %)	40 (74,1 %)	17.0 (7.9 - 26.1)		
<b>CRM</b>	negativ	22 (56,4 %)	9 (40,9 %)	-	.26	1.7 (0.7-4.5)
	positiv	17 (43,6 %)	8 (47 %)	23.0 (5.1 - 40.0)		
<b>N-Ratio</b>	< 10 % positiv	23 (46 %)	15 (65,2 %)	18.0 (9.3 - 26.7)	<b>&lt; .01</b>	1.9 (1.2-2.8)
	11 – 25 % positiv	15 (30 %)	11 (73,3 %)	19.0 (15.8 - 22.2)		
	> 25 % positiv	12 (23 %)	12 (100 %)	8.0 (1.3 - 14.7)		
<b>Lymphgefäß- infiltration</b>	L0	39 (59 %)	25 (64,1 %)	28.0 (17.6 - 38.4)	.07	1.7 (0.9-3.1)
	L1	27 (40,1 %)	20 (74 %)	12.0 (8.4 - 15.6)		
<b>Regression nach Evans (*nur NCTx)</b>	Grad I – IIa	17 (63 %)	11 (64,7 %)	24.0 (7.8 - 40.2)	.24	0.5 (0.2-.06)
	Grad IIb - IV	10 (37 %)	5 (50 %)	40.0 (18.6 - 61.4)		
<b>Clavien-Dindo- Grad</b>	Keine Komplik.	36 (35,3 %)	25 (69,4 %)	19.0 (12.1 - 25.9)	.99	0.9 (0.7-1.4)
	Grad I + II	46 (45,1 %)	31 (67,4 %)	23.0 (12.1 - 33.9)		
	Grad III + IV	20 (19,6 %)	11 (55 %)	24.0 (11.8 - 36.2)		

Tabelle 16: Einfluss div. Variablen auf das Überleben (OS) des Gesamtkollektivs (p aus Log-Rank-Test bezogen auf das OS, Hazard-Ratio aus Cox-Regressionsmodell)

Nach Analyse der Parameter in der Gesamtkohorte erfolgte die korrespondierende Analyse innerhalb der einzelnen Subgruppen (NCTx vs. UFS). In der Durchführung der Analyse mit den gleichen Parametern innerhalb der einzelnen Kohorten zeigt sich die oben beschriebene klinische Relevanz im Grading, T- und N-Status nur noch für UFS-Gruppe. Während sich die Lymphgefäßinvasion lediglich für die NCTx-Gruppe als prognostisch relevant präsentiert (vgl. Tab. 17 und Tab. 18). Die LNR zeigt sich grenzwertig relevant. Analog zu den Beobachtungen im Gesamtkollektiv stellen sich in der Subgruppenanalyse Alter, Geschlecht, Tumorlokalität, CA19.9-Wert, Art und Ausmaß der Resektion, der CRM- Status, sowie der Regressions- und Clavien-Dindo-Grad als klinisch nicht relevante Einflussgrößen dar.

<b>NCTx</b>	<b>Variable</b>	<b>n (Total)</b>	<b>n (†)</b>	<b>OS in Mo (95 % KI)</b>	<b>p- Wert</b>	<b>HR (95 % KI)</b>
<b>Alter</b>	≤ 60 J.	20 (39,2 %)	13 (65 %)	28.0 (11.2 - 44.8)	.38	1.3 (0.8-2.0)
	> 60J.	31 (60,8 %)	22 (71 %)	16.0 (7.3 - 24.7)		
<b>Geschlecht</b>	männlich	25 (49 %)	17 (68 %)	13.0 (5.8 - 20.2)	.34	.72
	weiblich	26 (51 %)	18 (69,2 %)	23.0 (9.2 - 36.8)		
<b>Tumorlokalität</b>	Caput	34 (66,7 %)	23 (67,6 %)	19.0 (7.4 - 30.6)	.96	1.0
	Corpus	9 (17,6 %)	7 (77,8 %)	28.0 (6.3 - 49.7)		
	Cauda	3 (5,9 %)	2 (66,7 %)	24.0 (6.4 - 41.6)		
	übergreifend	5 (9,8 %)	3 (60 %)	9.0 (6.9 - 11.1)		
<b>Grading</b>	G1	-	-	-	.06	1.0
	G2	20 (39,2 %)	11 (55 %)	28.0 (10.6 - 45.4)		
	G3	15 (29,4 %)	15 (100 %)	9.0 (2.7 - 15.3)		
	GX	16 (31,4 %)	9 (56,3 %)	19.0 (7.7 - 30.3)		
<b>T-Stadium</b>	ypT1+T2	34 (66,7 %)	21 (61,8 %)	24.0 (12.6 - 35.4)	.57	1.2
	ypT3+T4	17 (33,3 %)	14 (82,4 %)	13.0 (5.2 - 20.8)		
<b>N-Stadium</b>	ypN0	26 (51 %)	19 (73,1 %)	24.0 (16.3 - 31.7)	.94	1.0
	ypN1	25 (49 %)	16 (64 %)	16.0 (7.7 - 24.3)		
<b>CA19.9-Wert</b>	≤ 40 U/ml	17 (47,2 %)	7 (41,2 %)	40.0 (15.0 - 65.0)	.32	1.6
	> 40 U/ml	19 (52,8 %)	15 (78,9 %)	24.0 (4.3 - 43.7)		
<b>Art der Resektion</b>	ppWhipple	26 (51 %)	17 (65,4 %)	18.0 (3.4 - 32.6)	.45	1.3
	Linksresektion	13 (25,5 %)	9 (69,2 %)	28.0 (4.2 - 51.8)		
	Pankreatektomie	12 (23,5 %)	9 (75 %)	19.0 (7.1 - 30.9)		
<b>Gefäß- resektion</b>	Ja	25 (49 %)	20 (80 %)	18.0 (8.8 - 27.2)	.92	1.0
	Nein	26 (51 %)	15 (57,7 %)	22.0 (11.3 - 32.7)		
<b>R-Status</b>	R0	22 (44,9 %)	14 (63,6 %)	24.0 (17.5 - 30.5)	.45	1.3
	R1	27 (55,1 %)	20 (74 %)	13.0 (0 - 31.4)		
<b>CRM</b>	negativ	2 (15,4 %)	1 (50 %)	6.0 (---)	.62	1.7
	positiv	11 (84,6 %)	6 (54,5 %)	23.0 (4.1 - 41.9)		
<b>Lymphgefäß- invasion</b>	L0	34 (68 %)	24 (70,6 %)	24.0 (15.0 - 33.0)	.02	2.3
	L1	16 (32 %)	11 (68,8 %)	11.0 (7.4 - 14.6)		
<b>Regression nach Evans</b>	Grad I – IIa	17 (63 %)	11 (64,7 %)	24.0 (7.8 - 40.2)	.24	.05
	Grad IIb - IV	10 (37 %)	5 (50 %)	40.0 (18.6 - 61.4)		
<b>Clavien-Dindo- Grad</b>	Keine Komplik.	19 (37,3 %)	16 (84,2 %)	13.0 (8.7 - 17.3)	.48	0.8
	Grad I + II	18 (35,3 %)	13 (72,2 %)	22.0 (5.8 - 38.2)		
	Grad III + IV	14 (27,4 %)	6 (42,9 %)	29.0 (15.1 - 42.9)		
<b>Perineurale Invasion</b>	Pn0	16 (31,4 %)	12 (75 %)	22 (15.9 - 28.1)	.48	0.8 (0.4-1.6)
	Pn1	35 (68,6 %)	23 (65,7 %)	18 (9.8 - 26.2)		

Tabelle 17: Einfluss div. Variablen auf das Überleben (OS) der NCTx-Gruppe (p aus Log-Rank-Test, Hazard-Ratio aus Cox-Regressionsmodell)

<b>UFS</b>	<b>Variable</b>	<b>n (Total)</b>	<b>n (†)</b>	<b>OS in Mo (95 % KI)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>HR</b>
<b>Alter</b>	≤ 60 J.	16 (31,4 %)	10 (62,5 %)	21.0 (15.1 - 26.9)	.84	1.0 (0.6-1.3)
	> 60J.	35 (68,6 %)	22 (62,9 %)	32.0 (16.7 - 47.3)		
<b>Geschlecht</b>	männlich	26 (51 %)	17 (65,4 %)	22 (6.7 - 37.3)	.65	0.9 (0.4-1.7)
	weiblich	25 (49 %)	15 (60 %)	32.0 (14.3 - 49.7)		
<b>Tumorlokalität</b>	Caput	39 (76,5 %)	25 (64,1 %)	28.0 (12.5 - 43.5)	.70	0.9 (0.5-1.5)
	Corpus	7 (13,7 %)	5 (71,4 %)	23.0 (18.3 - 27.7)		
	Cauda	5 (9,8 %)	2 (40 %)	-		
	übergreifend	-	-	-		
<b>Grading</b>	G1	7 (13,7 %)	3 (42,9 %)	-	.01	2.1 (1.2-3.8)
	G2	20 (39,2 %)	10 (50 %)	71.0 (51.1 - 90.9)		
	G3	24 (47,1 %)	19 (79,1 %)	15.0 (8.9 - 21.0)		
	GX	-	-	-		
<b>T-Stadium</b>	pT1+T2	37 (71,1 %)	19 (51,3 %)	71.0 (15.1 - 126.9)	< .01	3.4 (1.6-7.2)
	pT3+T4	14 (26,9 %)	13 (92,9 %)	12.0 (6.6 - 17.4)		
<b>N-Status</b>	pN0	26 (51 %)	10 (38,4 %)	-	< .001	5.2 (2.4-11.3)
	pN1	25 (49 %)	22 (88 %)	15.0 (8.9 - 21.1)		
<b>CA19.9-Wert</b>	≤ 40 U/ml	8 (57,1 %)	4 (50 %)	71.0 (0 - 146.1)	.46	1.7 (0.4-6.8)
	> 40 U/ml	6 (42,9 %)	4 (66,7 %)	28.0 (0 - 71.2)		
<b>Art der Resektion</b>	ppWhipple	32 (62,7 %)	18 (56,3 %)	64.0 (9.0 - 119.0)	.08	1.4 (1.0-1.9)
	Linksresektion	9 (17,6 %)	5 (55,6 %)	23.0 (17.9 - 28.1)		
	Pankreatektomie	6 (11,8 %)	6 (100 %)	9.0 (0 - 19.8)		
	andere	4 (7,8 %)	3 (75 %)	10.0 (0 - 24.7)		
<b>Gefäßresektion</b>	Ja	22 (43,1%)	11 (50 %)	71.0 (0.3 - 141.7)	.09	1.8 (0.9-3.8)
	Nein	29 (56,9 %)	21 (72,4 %)	21.0 (10.5 - 31.5)		
<b>R-Status</b>	R0	20 (42,6 %)	8 (40 %)	-	.01	2.8 (1.2-6.3)
	R1	27 (57,4 %)	20 (74 %)	18.0 (9.1 - 26.9)		
<b>CRM</b>	negativ	20 (76,9 %)	8 (40 %)	-	.88	0.9 (0.2-4.2)
	positiv	6 (23,1 %)	2 (33,3 %)	-		
<b>Lymph-Gefäß-invasion</b>	L0	5 (31,3 %)	1 (20 %)	-	.10	4.7 (0.6-37.3)
	L1	11 (68,7 %)	9 (81,8 %)	17.0 (4.1 - 29.9)		
<b>N-Ratio</b>	< 10 % positiv	8 (32 %)	5 (62,5 %)	15.0 (3.9 - 26.1)	.09	1.8 (1.0-3.1)
	11 – 25 % positiv	9 (36 %)	9 (100 %)	18.0 (15.1 - 20.9)		
	> 25 % positiv	8 (32 %)	8 (100 %)	8.0 (2.6 - 13.4)		
<b>Clavien-Dindo-Grad</b>	Keine Komplik.	17 (33,3 %)	9 (52,9 %)	64.0 (2.8 - 125.2)	.52	1.4 (0.8-2.3)
	Grad I + II	28 (54,9 %)	18 (64,3 %)	23.0 (4.6 - 41.4)		
	Grad III + IV	6 (11,8 %)	5 (83,3 %)	19.0 (9.4 - 28.6)		

Tabelle 18: Einfluss div. Variablen auf das Überleben (OS) der UFS-Gruppe (p aus Log-Rank-Test, Hazard-Ratio aus Cox-Regressionsmodell)

Zur Vervollständigung des Ergebnisberichts werden die klinisch relevanten Variablen nachfolgend noch grafisch dargestellt. Zunächst lässt sich veranschaulichen, inwieweit sich die prognostische Vorhersagekraft des T-Status innerhalb der NCTx-Kohorte verglichen mit der UFS-Kohorte relativiert ( $p(T_{(UFS)})=.001$  vs.  $p(T_{(NCTx)})=.57$ ).

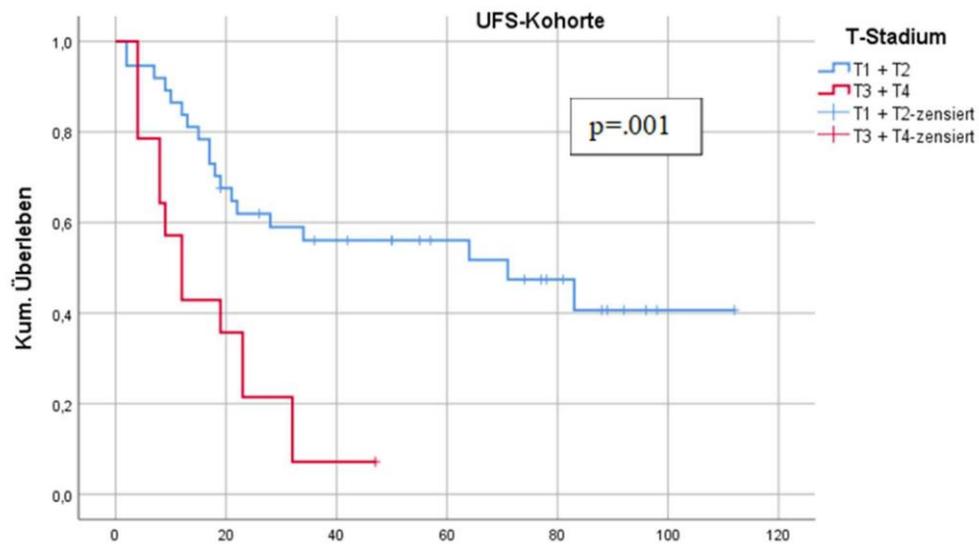


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zum Überleben der UFS-Kohorte in Abhängigkeit vom T-Stadium (Log-Rank

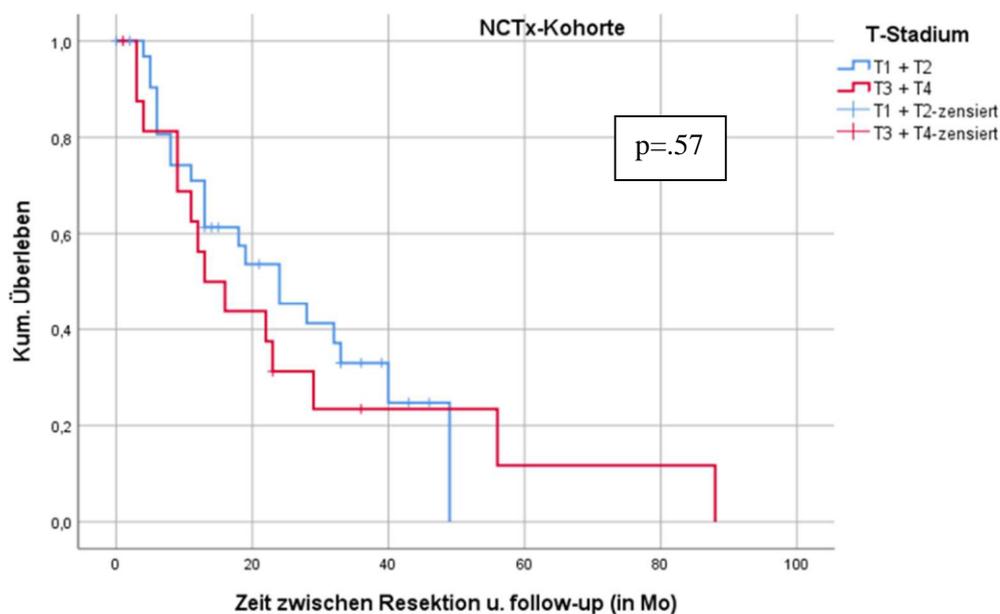


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve zum Überleben der NCTx-Gruppe unter dem Einfluss des T-Stadiums (Log-Rank  $p=.57$ )

Gleichermaßen verhalten sich die jeweiligen Kurven zum prognostischen Einfluss des N-Stadiums. Der N-Status manifestiert sich als Prognoseparameter für das Überleben innerhalb der UFS- Kohorte stark, bzw. innerhalb der NCTx-Kohorte gar nicht signifikant ( $p(N_{(UFS)})=.04$  vs.  $p(N_{(NCTx)})=.94$ ).

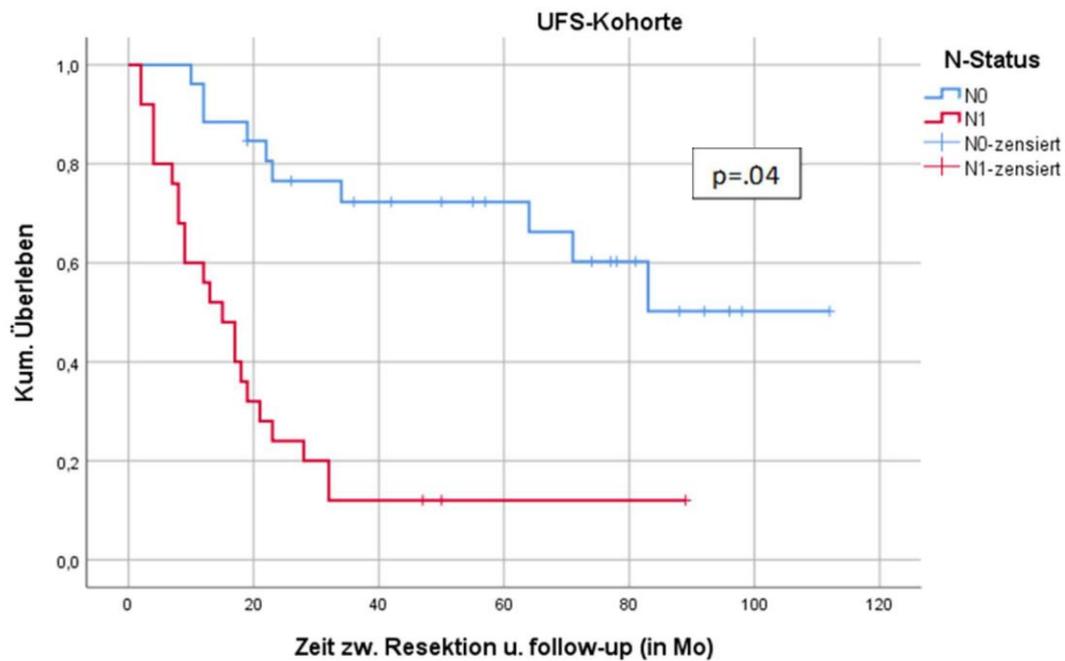


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve zum Überleben der UFS-Gruppe unter dem Einfluss des N-Stadiums (Log-Rank  $p=.04$ )

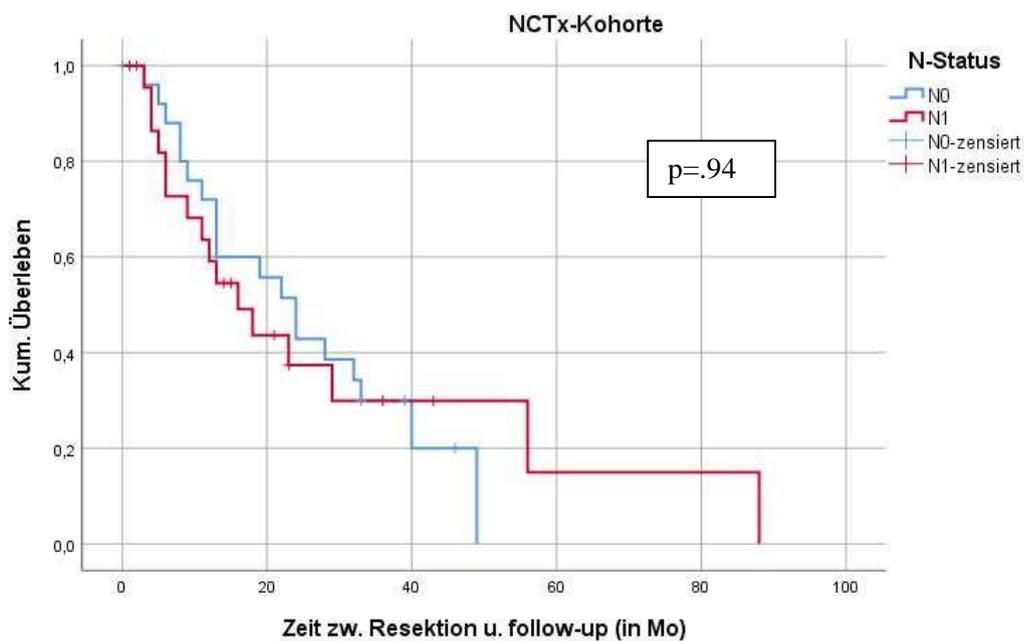


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve zum Überleben der NCTx-Gruppe unter dem Einfluss des N-Stadiums (Log-Rank  $p=.94$ )

Die Resultate zur Lymphgefäßinvasion zeichnen sich aufgrund der geringen Menge verfügbarer Daten innerhalb der UFS-Gruppe nicht eindrücklich ab. Dennoch wird die oben beschriebene Relevanz insbesondere innerhalb der NCTx-Gruppe bildlich noch einmal veranschaulicht (vgl. Abb. 14).

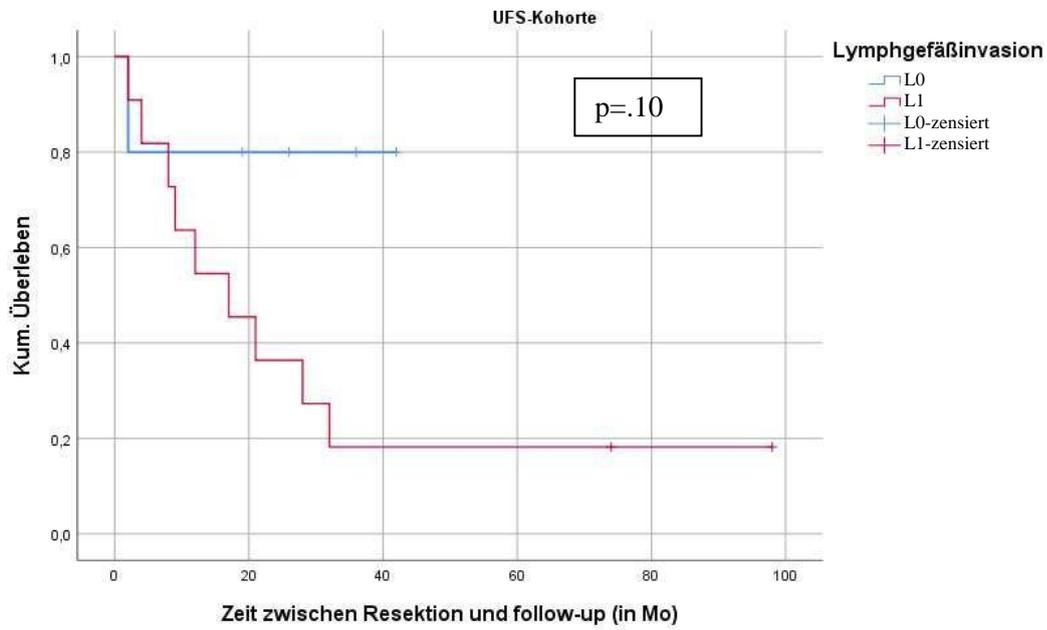


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben der UFS-Gruppe unter Einfluss der Lymphgefäßinvasion (Log-Rank  $p = .10$ )

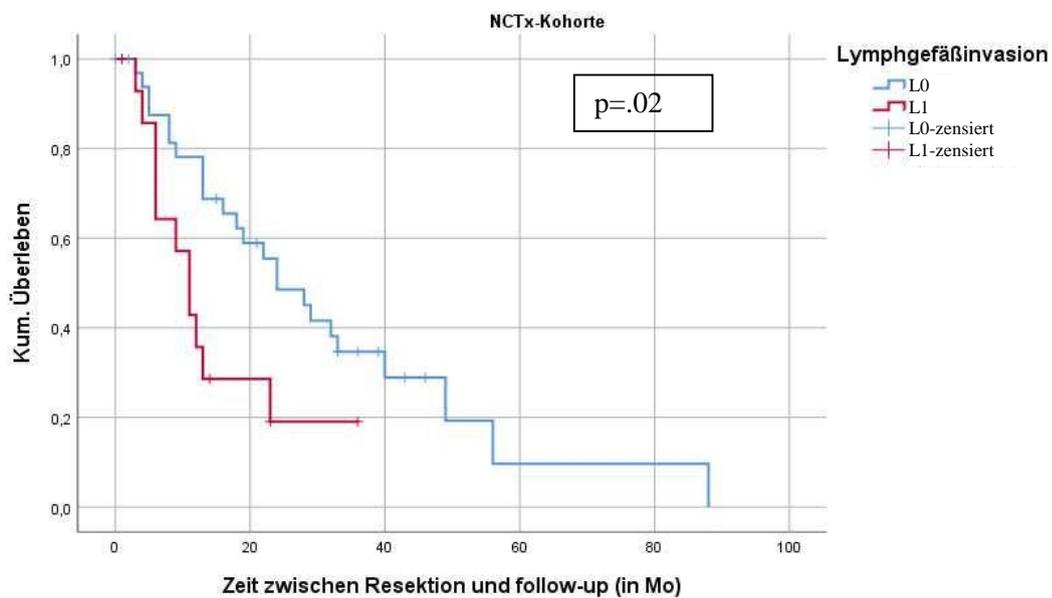


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben der NCTx-Gruppe unter Einfluss der lymphatischen Infiltration (Log-Rank  $p = .02$ )

Schließlich soll noch die Auswirkung der neuen Behandlungsempfehlung (FFNx > Gem, geltend seit 2011 wie unter 1.2.1.2.1. ausformuliert) auf das mOS unserer NCTx-Gruppe zur Darstellung kommen. Tabellarisch finden sich noch die Überlebenszeiten in Monaten für die jeweiligen Behandlungsregime.

	n (Total)	n (†)	OS in Mo (95 % KI)
FOLFIRINOX	23	11	40.0 (28.3 - 51.7)
GEMCITABINE	25	21	13.0 (8.5 - 17.5)

Tabelle 19: Subgruppenanalyse zum Überleben (OS) innerhalb der NCTx abh. vom CTx-Regime

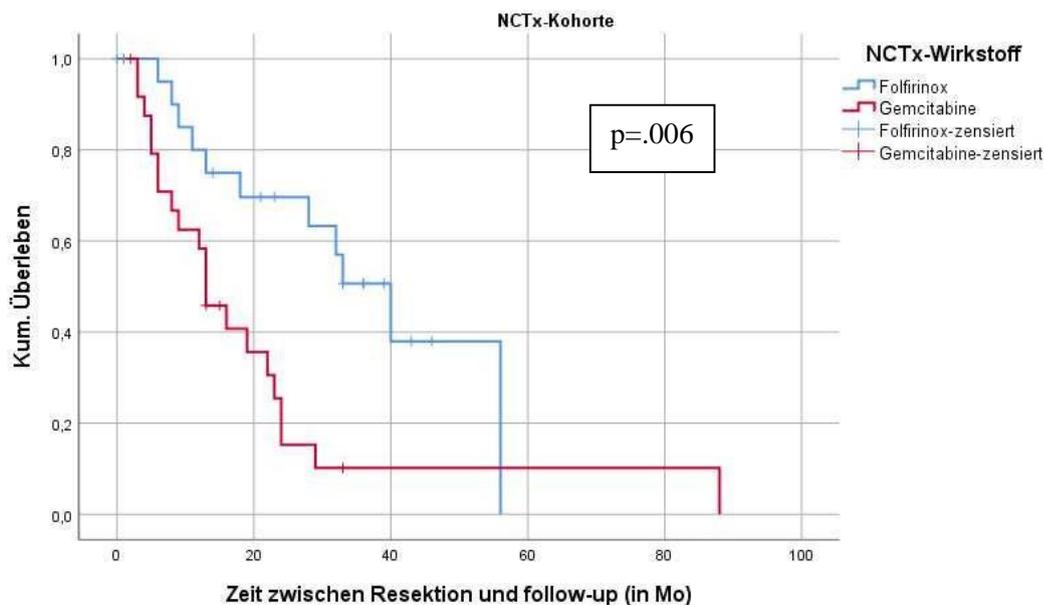


Abbildung 15: Auswirkung des eingesetzten Chemotherapeutikums auf das Überleben innerhalb der NCTx-Kohorte ( $p=0,006$ )

Anknüpfend an die nun ausführlich dargestellten Analysen innerhalb der einzelnen Kohorten folgen nun die Ergebnisse des Vergleichs zwischen den beiden Kohorten. Besonderes Augenmerk liegt hier insbesondere auf den klinisch relevanten Parametern T-, sowie N-Status.

In unserer Studie ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 22 Monaten für die NCTx- und von 28 Monaten für die UFS-Kohorte. Komplettierend sind diese Erkenntnisse zusätzlich tabellarisch, wie graphisch dargestellt.

	Medianes OS	95 % KI	p-Wert
NCTx	22	14.3 - 29.7	.04
UFS	28	15.8 - 50.2	

Tabelle 20: medianes Überleben (OS) der beiden Kohorten in Monaten

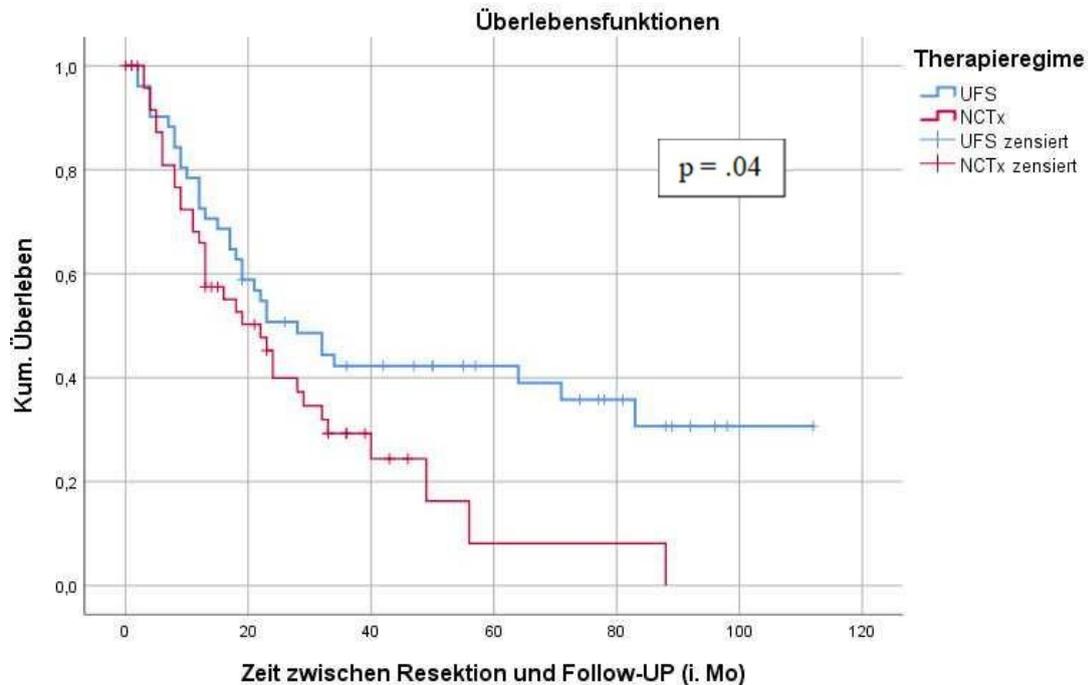


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben beider Kohorten (p=.04)

In den nachfolgenden Darstellungen sind die Divergenzen hinsichtlich der Auswirkungen der angewandten Therapieform zwischen den histologischen Tumorstadien (T1/T2 versus T3/T4, sowie N0 versus N1) graphisch sowie tabellarisch hervorgehoben.

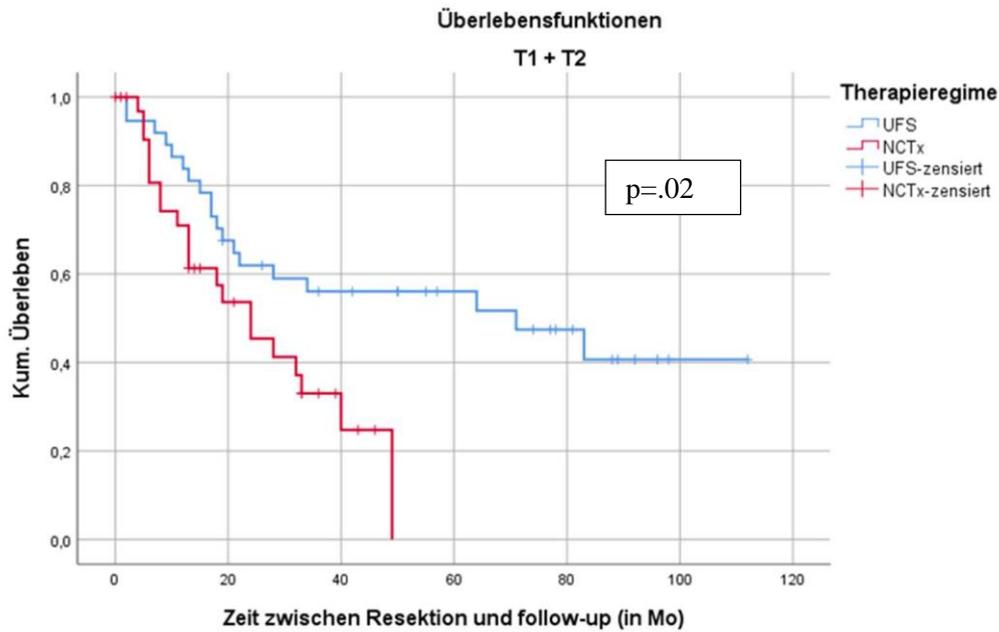


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben der T1/T2-Patienten beider Kohorten (Log-Rank  $p=.02$ )

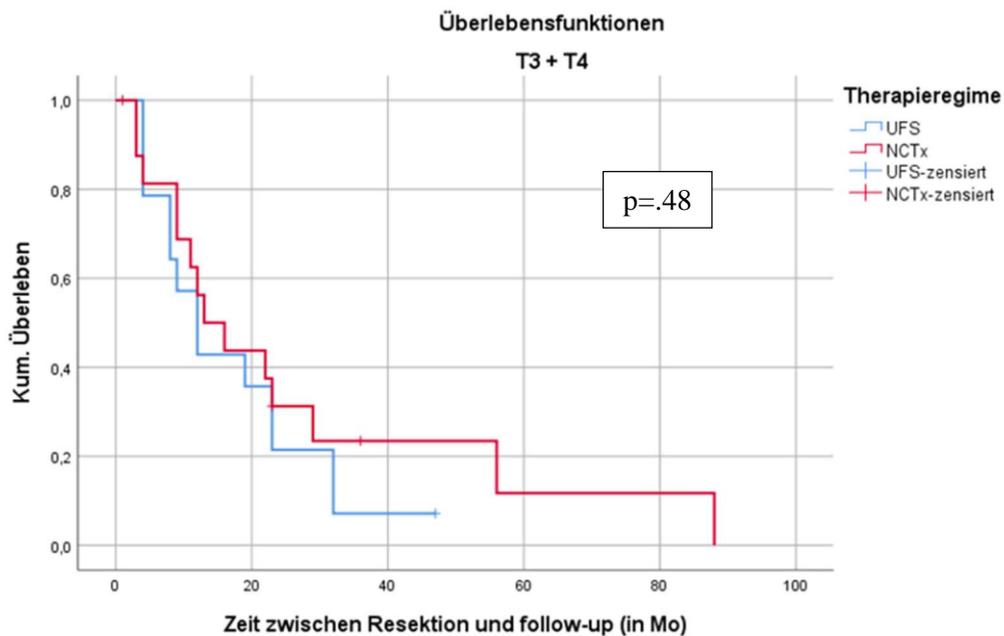


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben der T3/T4 Patienten beider Kohorten ( $p=.48$ )

T-Stadium	Therapieform	n (Total)	n (†)	OS in Mo (95 % KI)	p-Wert
(y)pT1+T2	UFS	37 (72,5 %)	19 (51,3 %)	71.0 (15.1 - 126.9)	.02
	NCTx	34 (66,7 %)	21 (61,7 %)	24.0 (12.6 - 35.4)	
(y)pT3+T4	UFS	14 (27,5 %)	13 (92,9 %)	12.0 (6.6 - 17.4)	.48
	NCTx	17 (34,3 %)	14 (82,4 %)	13.0 (5.2 - 20.8)	

Tabelle 21: NCTx vs. UFS hinsichtlich Überleben (OS) in Monaten in Abhängigkeit des T-Stadiums

So ergeben sich klinisch relevante Unterschiede im Überleben zwischen den T1/T2-UFS- und den T1/T2-NCTx-Patienten ( $p=.02$ ), jedoch nicht für die T3/T4 Patienten ( $p=.48$ ). Dies geht auch im medianen Überleben eindeutig hervor (mOS: UFS(T1/2): 71 Monate vs. NCTx (T1/2): 24 Monate und UFS (T3/4): 12 Monate vs. NCTx (T3/4): 13 Monate).

Analog zum T-Stadium zeigen sich auch unter dem Einfluss des N-Status deutliche Unterschiede der Überlebensverhältnisse zwischen den beiden Therapiegruppen. Es folgen erneut zuerst die graphischen Darstellungen und anschließend die tabellarischen Überlebenszeiten.

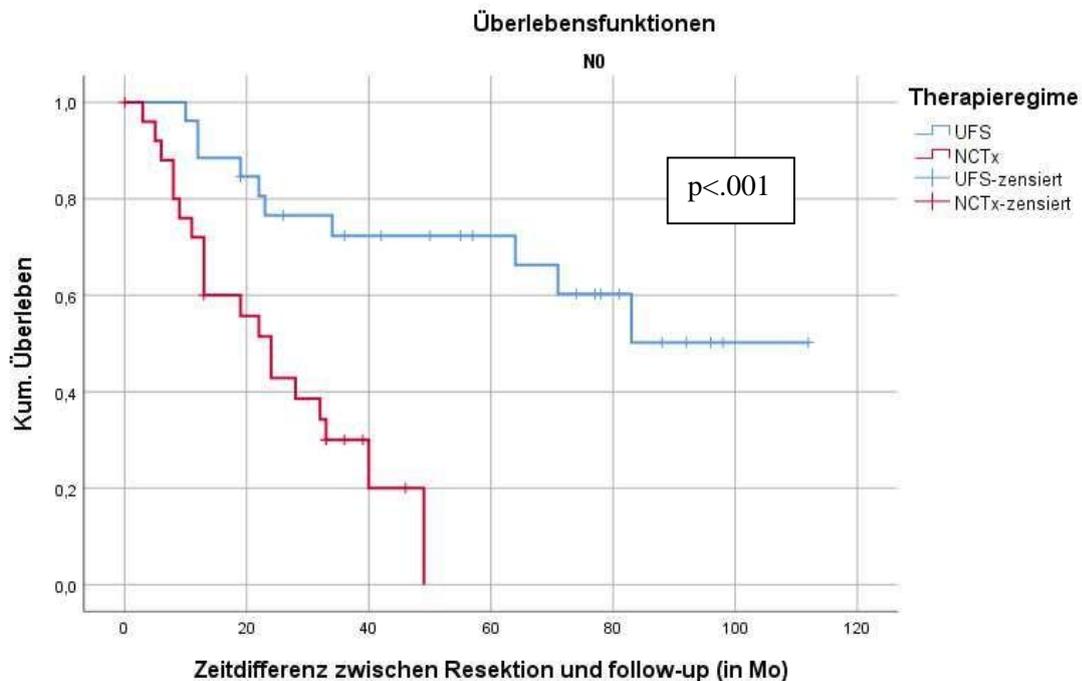


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben der N0-Patienten in beiden Kohorten ( $p < .001$ )

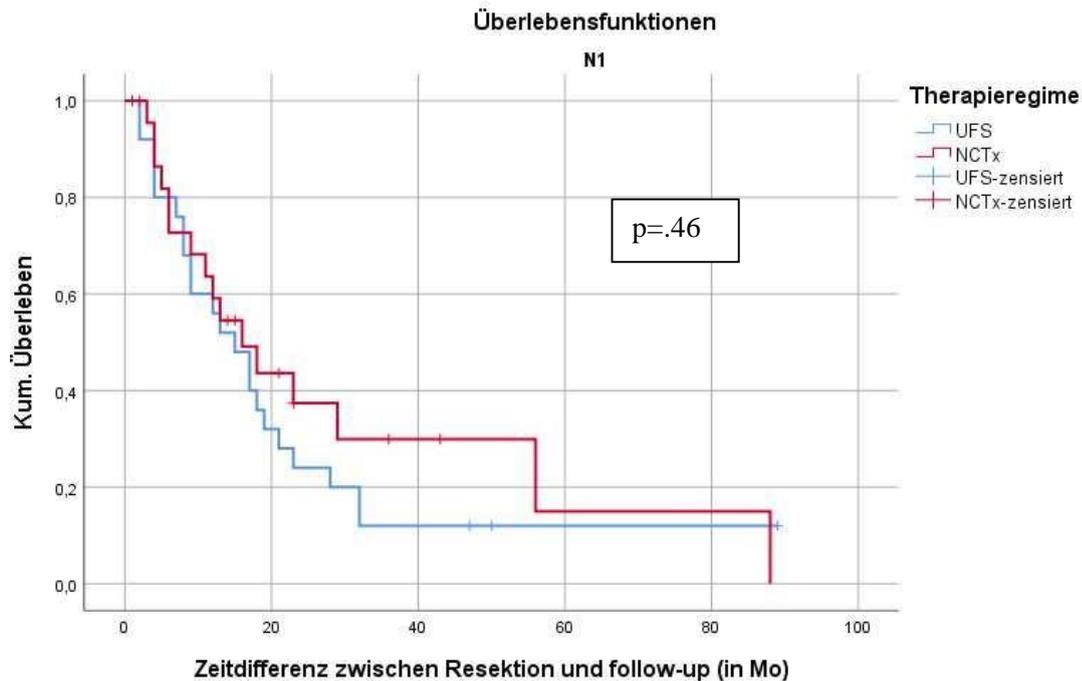


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben der N1-Patienten in beiden Kohorten ( $p=.46$ )

<b>N-Status</b>	<b>Therapieform</b>	<b>n (Total)</b>	<b>n (†)</b>	<b>OS in Mo (95 % KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>(y)pN0</b>	UFS	26 (51 %)	10 (38,5 %)	78.0 (61.6 - 94.4) <small>Anm.</small>	<.001
	NCTx	26 (51 %)	19 (73,1 %)	24.0 (16.3 - 31.7)	
<b>(y)pN1</b>	UFS	25 (49 %)	22 (88 %)	15.0 (8.9 - 21.1)	.46
	NCTx	25 (49 %)	15 (60 %)	16.0 (7.7 - 24.3)	

Tabelle 22: NCTx vs. UFS hinsichtlich des Überlebens (OS) in Monaten in Abhängigkeit des N-Status; Anm.: kein Median ausgegeben (vgl. Datenverteilung in Abb. 18), daher hier Mittelwerte aufgeführt)

Auch hier kann die klinische Relevanz der Unterschiede im Überleben zwischen den N0-UFS- und den N0-NCTx-Patienten herausgearbeitet werden ( $p<.001$ ), jedoch nicht für die N1-Patienten ( $p=.46$ ). Auch hier spiegelt sich dieses Ergebnis im medianen Überleben wider (mOS: UFS(N0): 71 Monate vs. NCTx (N0): 24 Monate und UFS (N1): 12 Monate vs. NCTx (N1): 13 Monate).

Gleiche Analyse wurde schließlich für die R0- und die R1-Patienten durchgeführt. Auch hier zeigt sich eine signifikante Abweichung im Outcome zwischen UFS-R0 und NCTx-R0-Patienten ( $p=.04$ ). Diese Abweichung verschwand analog zu den Ergebnissen bei T- und N-Status in der höhergradigen Patientengruppe ( $p=.51$ ).

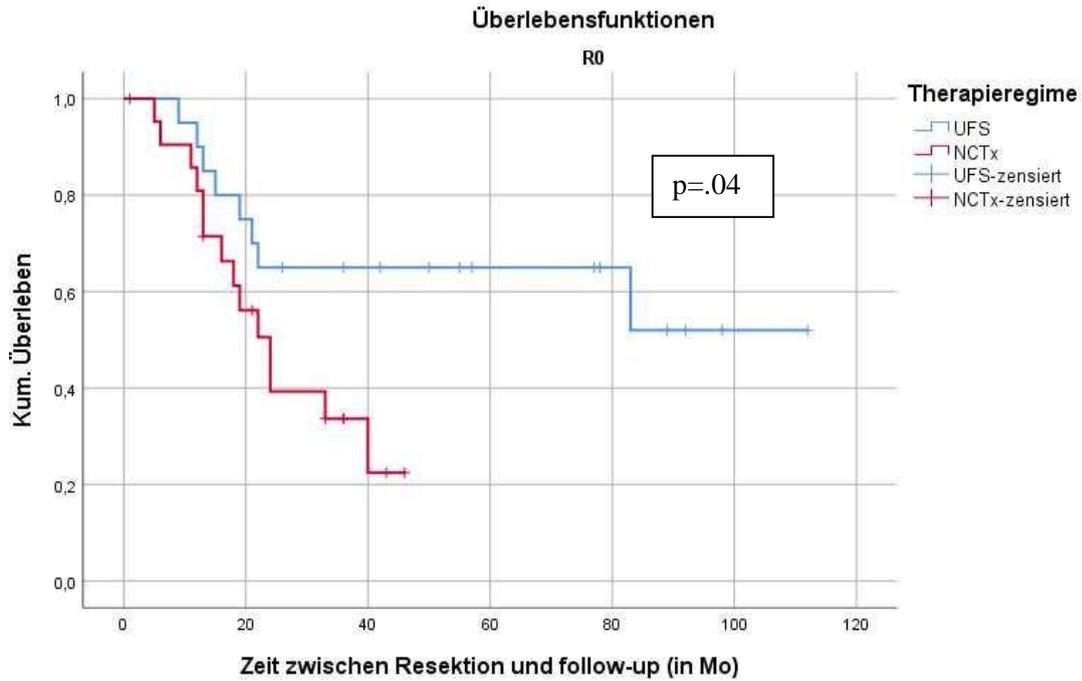


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben der R0-Patienten in beiden Kohorten ( $p=.04$ )

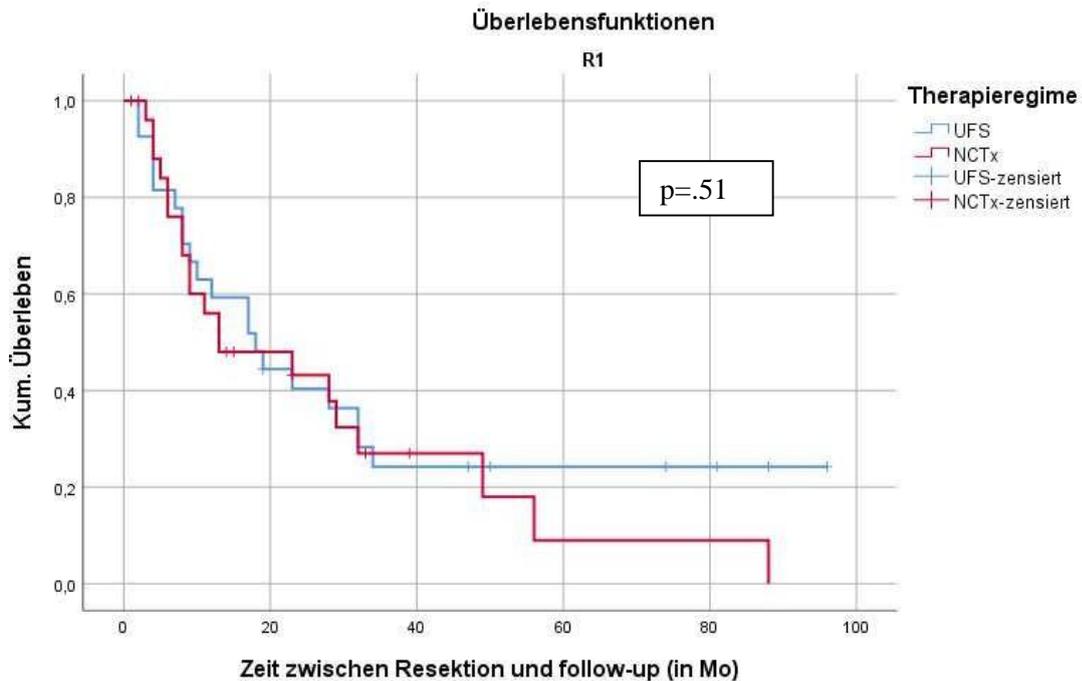


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben der R1-Patienten in beiden Kohorten ( $p=.51$ )

<b>R-Status</b>	<b>Therapieform</b>	<b>n (Total)</b>	<b>n (†)</b>	<b>OS in Mo (95 % KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>R0</b>	UFS	20	8 (60 %)	74.6 (54.5 - 94.6) <sup>Anm.</sup>	<b>.04</b>
	NCTx	22	14 (36,4 %)	24.0 (17.5 - 30.5)	
<b>R1</b>	UFS	27	20 (25,9 %)	18.0 (9.1 - 26.9)	<b>.51</b>
	NCTx	27	20 (25,9 %)	13.9 (0.0 - 31.4)	

Tabelle 23: NCTx vs. UFS hinsichtlich des Überlebens (OS) in Monaten in Abhängigkeit des R-Status; Anm.: kein Median ausgegeben (vgl. Datenverteilung in Abb. 21), daher hier Mittelwerte aufgeführt)

#### 4.7. Krankheitsfreies Überleben und Rezidivraten

Eine der zentralen Fragestellungen richtet sich an das Rezidivverhalten zwischen NCTx- und UFS- Patienten mit fortgeschrittenem PDAC. Es waren für 41 Patienten (80,4 %) der NCTx-Gruppe und für 48 Patienten (94,1 %) der UFS-Gruppe Langzeitdaten verfügbar. Meist lag den fehlenden follow-up-Daten ein weit entfernt liegender Heimatort des Patienten zugrunde. Die Nachbehandlung erfolgte in der Regel heimatnah, sodass in diesen Fällen keine Langzeitdaten vorliegen.

Zunächst werden in tabellarischer Darstellung die Einflüsse sämtlicher Parameter auf das Rezidivverhalten (Rezidiv ja/nein) und das krankheitsfreie Überleben, nachfolgend abgekürzt mit DFS (disease-free survival) der Gesamtkohorte dargestellt (vgl. Tab. 24). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen innerhalb der jeweiligen Therapiegruppen wiesen keine klinisch relevanten oder vom Gesamtkollektiv abweichenden Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunktes eines Tumorrezidivs auf (vgl. Tab. 25 und 26).

<b>Gesamtkohorte</b>		<b>n (Total)</b>	<b>n (Rezidiv)</b>	<b>DFS in Mo (95 % KI)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>
<b>Alter</b>	≤ 60 J.	36 (35,4 %)	23 (63,9 %)	9.1 (6.4 - 11.9)	.30	0.8
	> 60J.	66 (64,7 %)	36 (54,5 %)	10.0 (5.9 - 14.2)		
<b>Geschlecht</b>	männlich	51 (50 %)	27 (52,9 %)	10.1 (8.9 - 11.3)	.12	0.7
	weiblich	51 (50 %)	32 (62,7 %)	6.6 (5.0 - 8.2)		
<b>Tumorlokalität</b>	Caput	73 (71,6 %)	43 (58,9 %)	9.7 (7.6 - 11.7)	.03	1.0
	Corpus	16 (15,7 %)	10 (62,5 %)	9.7 (8.3 - 11.0)		
	Cauda	8 (7,8 %)	3 (37,5 %)	4.4 (2.8 - 5.9)		
	übergreifend	5 (4,9 %)	3 (60 %)	6.6 (6.4 - 6.8)		
<b>Grading</b>	G1	7 (6,9 %)	3 (42,9 %)	21.1 (8.1 - 34.1)	.12	1.1
	G2	40 (39,2 %)	20 (50 %)	10.1 (8.1 - 12.1)		
	G3	39 (38,2 %)	27 (69,2 %)	7.5 (3.8 - 11.2)		
	GX	16 (15,7 %)	9 (56,2 %)	9.3 (1.5 - 17.0)		
<b>T-Stadium</b>	(y)pT1+T2	71 (69,6 %)	38 (53,5 %)	8.7 (5.8 - 11.6)	.66	0.9
	(y)pT3+T4	31 (30,4 %)	21 (67,7 %)	10.0 (8.7 - 11.3)		
<b>N-Stadium</b>	(y)pN0	52 (51 %)	22 (42,3 %)	8.7 (5.4 - 12.0)	.90	1.0
	(y)pN1	50 (49 %)	37 (74 %)	9.3 (5.7 - 12.8)		
<b>N-Ratio</b>	< 10 % positiv	23 (22,5 %)	15 (65,2 %)	9.7 (5.5 - 13.9)	.03	1.7
	11 – 25 % positiv	15 (14,7 %)	12 (80 %)	9.3 (6.0 - 12.5)		
	> 25 % positiv	12 (11,7 %)	10 (76,9 %)	3.4 (2.6 - 4.1)		
	fehlend	50 (49 %)	-	-		
<b>CA19.9-Wert</b>	≤ 40 U/ml	25 (24,5 %)	12 (48 %)	13.9 (8.2 - 30.0)	.11	1.8
	> 40 U/ml	25 (24,5 %)	19 (76 %)	7.3 (3.6 - 11.0)		
	fehlend	52 (51 %)	-	-		
<b>Art der Resektion</b>	ppWhipple	58 (56,9 %)	34 (58,6 %)	9.7 (5.3 - 14.0)	.13	1.2
	Linksresektion	22 (21,6 %)	14 (63,6 %)	6.5 (5.4 - 7.7)		
	Pankreatektomie	18 (17,6 %)	9 (50 %)	10.0 (7.8 - 12.2)		
	Fehlend	4 (3,9 %)	-	-		
<b>Gefäß- resektion</b>	Ja	55 (53,9 %)	29 (52,7 %)	10.0 (8.1 - 11.9)	.53	1.2
	Nein	47 (46,1 %)	30 (63,8 %)	8.7 (6.0 - 11.4)		
<b>R-Status</b>	R0	42 (41,2 %)	20 (47,6 %)	9.7 (5.6 - 13.7)	.98	1.0
	R1	54 (52,9 %)	35 (64,8 %)	8.7 (5.6 - 11.8)		
	Rx	6 (5,9 %)	-	-		
<b>Clavien-Dindo- Grad</b>	Keine Komplik.	36 (35,3 %)	21 (58,3 %)	10.0 (5.6 - 14.4)	.33	1.2
	Grad I + II	46 (45 %)	27 (58,7 %)	9.0 (6.5 - 11.5)		
	Grad III + IV	20 (19,6 %)	11 (55 %)	6.0 (7.0 - 10.3)		

Tabelle 24: Einfluss diverser Parameter auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der Gesamtkohorte

<b>NCTx-Kohorte</b>		<b>n (Total)</b>	<b>n (Rezidiv)</b>	<b>DFS in Mo (95 % KI)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>
<b>Alter</b>	≤ 60 J.	20 (39,2 %)	14 (70 %)	6.5 (1.8 - 11.2)	.66	0.9
	> 60J.	31 (60,8 %)	19 (61,3 %)	10.0 (5.1 - 14.9)		
<b>Geschlecht</b>	männlich	26 (51 %)	19 (73,1 %)	10.6 (7.1 - 14.0)	<b>&lt;.01</b>	0.3
	weiblich	25 (49 %)	14 (56 %)	6.1 (5.2 - 7.0)		
<b>Grading</b>	G1	0	-	-	.58	1.0
	G2	20 (39,2 %)	12 (60 %)	9.7 (4.0 - 15.3)		
	G3	15 (29,4 %)	12 (80 %)	6.4 (3.7 - 9.1)		
	GX	16 (31,4 %)	9 (56,3 %)	9.3 (1.5 - 17.0)		
<b>T-Stadium</b>	ypT1+T2	34 (66,7 %)	21 (61,8 %)	6.6 (4.7 - 8.5)	.09	0.5
	ypT3+T4	17 (33,3 %)	12 (70,6 %)	10.0 (8.7 - 11.4)		
<b>N-Stadium</b>	ypN0	26 (51 %)	15 (57,7 %)	7.3 (4.4 - 10.2)	.34	0.7
	ypN1	25 (49 %)	18 (72 %)	9.3 (2.9 - 15.6)		
<b>N-Ratio</b>	< 10% positiv	15 (29,4 %)	11 (73,3 %)	9.7 (5.3 - 14.1)	.03	1.5
	11 - 25% positiv	6 (11,8 %)	4 (66,7 %)	9.3 (1.7 - 16.9)		
	> 25% positiv	4 (7,8 %)	3 (75 %)	3.5 (2.8 - 4.3)		
	Fehlend	25 (49 %)	-	-		
<b>CA19.9-Wert</b>	≤ 40 U/ml	17 (33,3 %)	9 (52,9 %)	13.9 (2.7 - 25.0)	.15	1.9
	> 40 U/ml	19 (37,3 %)	15 (78,9 %)	6.6 (4.9 - 8.3)		
	Fehlend	15 (29,4 %)	-	-		
<b>Art der Resektion</b>	ppWhipple	26 (51 %)	18 (69,2 %)	8.7 (3.7 - 13.7)	.19	1.0
	Linksresektion	13 (25,5 %)	9 (69,2 %)	6.0 (5.7 - 6.3)		
	Pankreatektomie	12 (23,4 %)	6 (50 %)	10.0 (9.1 - 11.0)		
<b>Gefäßresektion</b>	Ja	29 (56,9 %)	18 (62,1 %)	6.5 (5.2 - 7.8)	.49	0.8
	Nein	22 (43,1 %)	15 (68,2 %)	10.1 (7.2 - 13.0)		
<b>R-Status</b>	R0	22 (43,1 %)	13 (59 %)	9.7 (4.9 - 14.4)	.69	0.9
	R1	27 (52,9 %)	20 (74,1 %)	6.6 (1.9 - 11.4)		
	Rx	2 (3,9 %)	-	-		
<b>Regression nach Evans</b>	Grad I – IIa	14 (27,5 %)	11 (78,6 %)	10.1 (5.8 - 14.3)	.71	.80
	Grad IIb - IV	10 (19,6 %)	5 (50 %)	16.6 (10.7 - 22.6)		
	Fehlend	27 (52,9 %)	-	-		
<b>Clavien-Dindo-Grad</b>	Keine Komplik.	19 (37,3 %)	13 (68,4 %)	6.5 (2.5 - 10.5)	.68	1.2
	Grad I + II	18 (35,3 %)	13 (72,2 %)	10.0 (6.7 - 13.3)		
	Grad III + IV	14 (27,5 %)	7 (50 %)	6.6 (4.9 - 8.3)		

Tabelle 25: Einfluss diverser Parameter auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der NCTx-Gruppe (Hazard-Ratio aus Cox-Regressionsmodell)

<b>UFS</b>		<b>n (Total)</b>	<b>n (Rezidiv)</b>	<b>DFS in Mo (95 % KI)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>
<b>Alter</b>	≤ 60 J.	16 (31,4 %)	9 (56,3 %)	9.7 (8.2 - 11.1)	.22	.59
	> 60J.	35 (68,6 %)	17 (48,6 %)	10.1 (1.7 - 18.5)		
<b>Geschlecht</b>	männlich	25 (49 %)	13 (52 %)	9.7 (8.3 - 11.0)	.74	1.1
	weiblich	26 (51 %)	13 (50 %)	11.1 (4.6 - 17.5)		
<b>Tumorlokalität</b>	Caput	39 (76,5 %)	21 (53,8 %)	10.6 (5.3 - 15.9)	.26	1.7
	Corpus	7 (13,7 %)	4 (57,1 %)	9.7 (8.8 - 10.6)		
	Cauda	5 (9,8 %)	1 (20 %)	-		
	übergreifend	0	-	-		
<b>Grading</b>	G1	7 (13,7 %)	3 (42,9 %)	21.1 (8.1 - 34.1)	.08	1.9
	G2	20 (39,2 %)	8 (40 %)	10.1 (0 - 25.2)		
	G3	24 (47 %)	15 (62,5 %)	9.0 (5.9 - 12.1)		
	GX	0	-	-		
<b>T-Stadium</b>	pT1+T2	37 (72,5 %)	17 (45,9 %)	10.1 (7.9 - 12.3)	.37	1.4
	pT3+T4	14 (27,5 %)	9 (64,3 %)	9.2 (0 - 23.4)		
<b>N-Stadium</b>	pN0	26 (51 %)	7 (26,9 %)	12.9 (5.6 - 20.3)	.30	1.6
	pN1	25 (49 %)	19 (76 %)	9.2 (5.0 - 13.4)		
<b>N-Ratio</b>	< 10 % positiv	8 (15,7 %)	4 (50 %)	9.7 (4.3 - 15.0)	.10	2.0
	11 – 25 % positiv	9 (17,6 %)	8 (88,9 %)	9.2 (6.3 - 12.1)		
	> 25 % positiv	8 (15,7 %)	7 (87,5 %)	3.4 (2.5 - 4.2)		
	Fehlend	26 (51 %)	-	-		
<b>CA19.9-Wert</b>	≤ 40 U/ml	8 (15,7 %)	3 (37,5 %)	21.1 (1.7 - 40.5)	.58	1.6
	> 40 U/ml	6 (11,8 %)	4 (66,7 %)	11.1 (0 - 31.2)		
	Fehlend	17 (33,3 %)	-	-		
<b>Art der Resektion</b>	ppWhipple	32 (62,7 %)	16 (50 %)	10.6 (1.4 - 19.7)	.48	1.3
	Linksresektion	9 (17,6 %)	5 (55,6 %)	9.7 (8.6 - 10.7)		
	Pankreatektomie	6 (11,8 %)	3 (50 %)	9.0 (0 - 18.4)		
	Unklar/fehlend	4 (7,8 %)	2 (50 %)	-		
<b>Gefäßresektion</b>	Ja	29 (56,9 %)	12 (41,4 %)	10.1 (8.5 - 11.6)	.12	1.7
	Nein	22 (43,1 %)	14 (63,6 %)	6.6 (0 - 15.2)		
<b>R-Status</b>	R0	20 (39,2 %)	7 (35 %)	10.1 (9.0 - 11.2)	.37	1.5
	R1	27 (52,9 %)	15 (55,6 %)	9.0 (2.8 - 15.1)		
	Rx	4 (7,8 %)	-	-		
<b>Clavien-Dindo-Grad</b>	Keine Komplik.	17 (33,3 %)	8 (47 %)	11.1 (6.2 - 15.9)	.46	1.3
	Grad I + II	28 (54,9 %)	14 (50 %)	9.0 (4.3 - 13.6)		
	Grad III + IV	6 (11,8 %)	4 (66,7 %)	6.7 (0 - 15.2)		

Tabelle 26: Einfluss diverser Parameter auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der UFS-Gruppe (Hazard-Ratio aus Cox-Regressionsmodell)

Den Subanalysen zu einzelnen Einflussgrößen vorangehend, wird zunächst auf das DFS zwischen den beiden Therapiegruppen eingegangen. Der nachstehenden Kaplan-Meier-Kurve (vgl. Abb. 20) ist eindeutig zu entnehmen, dass es keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen UFS- und NCTx-Patienten hinsichtlich des Zeitpunkts eines Rezidiv-Auftretens gibt ( $p=.45$ ).

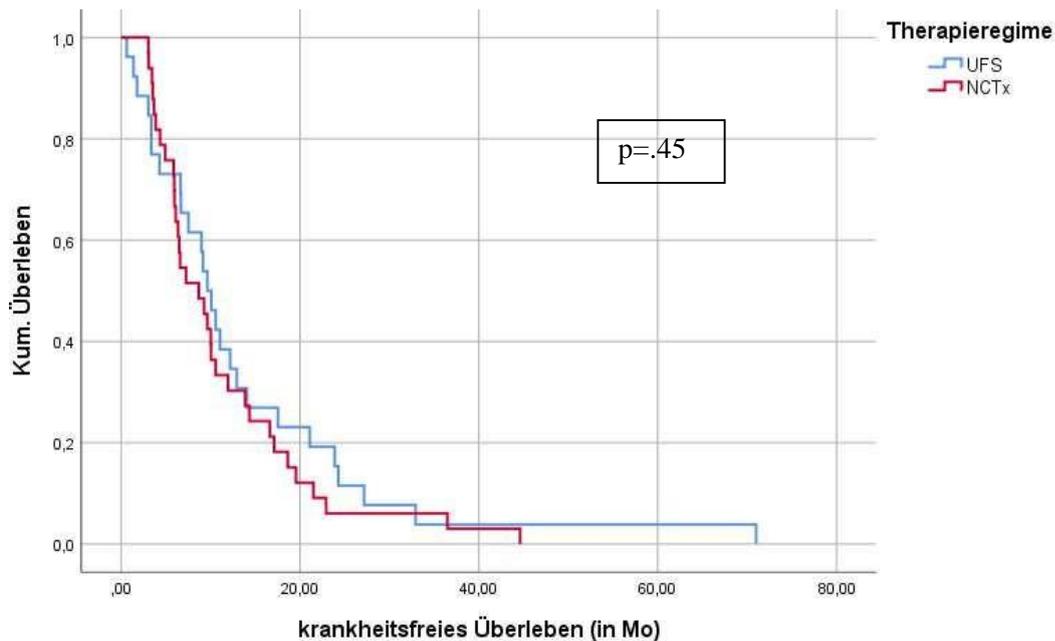


Abbildung 23: Auswirkung der Therapieform auf das krankheitsfreie Überleben ( $p=.45$ )

Therapieform	DFS in Mo (95 % KI)	p-Wert
UFS	9.7 (7.6 - 11.7)	.45
NCTx	8.7 (5.1 - 12.2)	

Tabelle 27: krankheitsfreies Überleben (DFS) der beiden Therapiegruppen im Vergleich ( $p=.45$ )

Führt man nun analog zu den Untersuchungen des Gesamtüberlebens Subgruppenanalysen abhängig von prognostisch relevanten Parametern durch, so ergibt sich für den Rezidivzeitpunkt ein nicht signifikanter, aber graphisch bemerkbarer Vorteil für die T1/2-UFS-Patienten gegenüber den T1/2-NCTx-Patienten (Abb. 24,  $p=.08$ ). Bei höhergradigen Tumorbefunden ließ sich diese Tendenz nicht mehr nachhalten (vgl. Abb. 25;  $p=.34$ ).

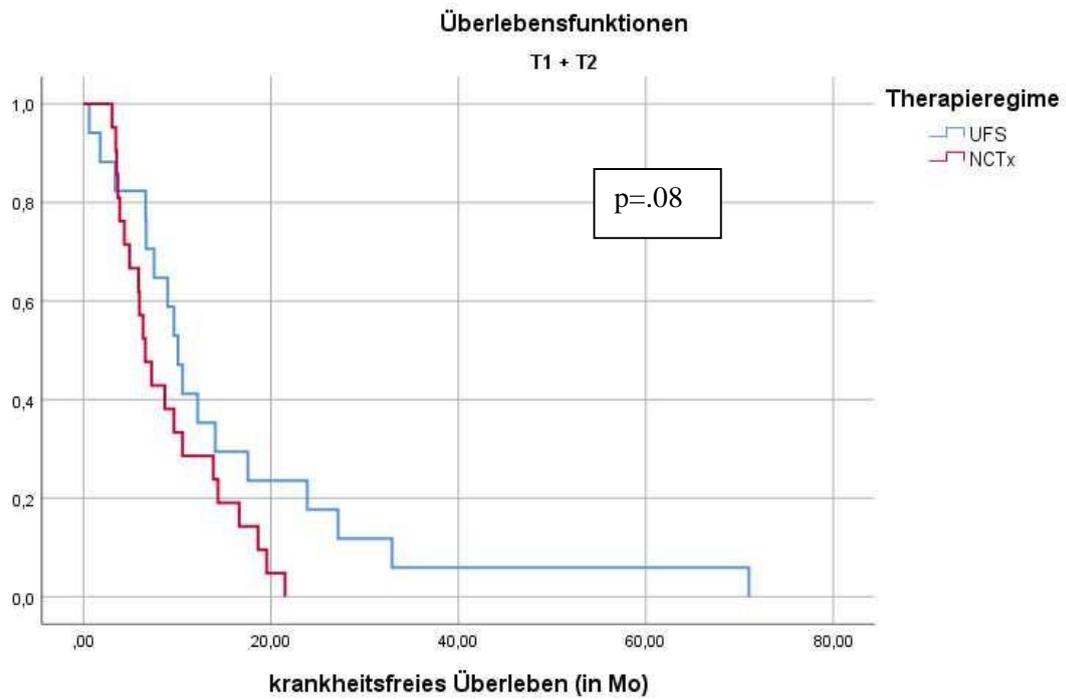


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben der T1/T2-Patienten in beiden Kohorten ( $p=.08$ )

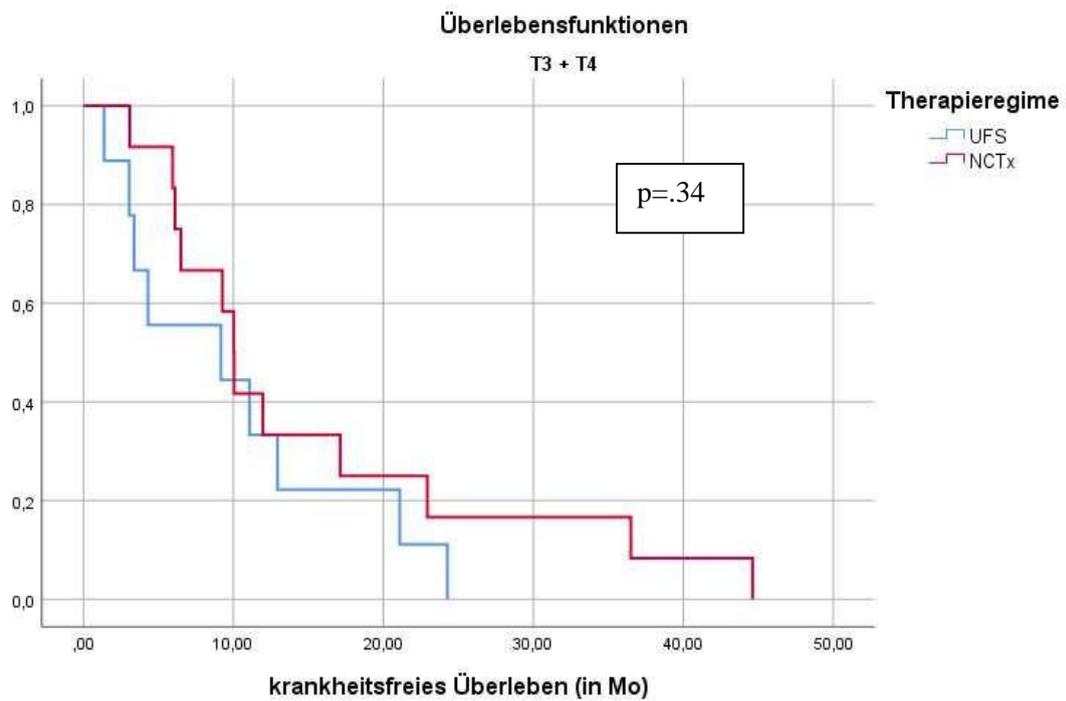


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben der T3/T4-Patienten in beiden Kohorten ( $p=.34$ )

T-Stadium	Therapieform	DFS in Mo (95 % KI)	p-Wert
(y)pT1+T2	UFS	10.1 (7.9 - 12.3)	.08
	NCTx	6.6 (4.7 - 8.5)	
(y)pT3+T4	UFS	9.2 (0.0 - 23.4)	.34
	NCTx	10.0 (8,7 - 11,4)	

Tabelle 28: Medianes krankheitsfreies Überleben (DFS) in Abhängigkeit des T-Stadiums und Therapie

Im Vergleich zeigt sich auch hinsichtlich des N-Status die N0-Subgruppe in der UFS-Gruppe eine in der Tendenz verlängerte DFS gegenüber der NCTx-Gruppe ( $p=0.1$ ), während dieser Unterschied im N1-Status nicht mehr nachweisbar ist ( $p=.58$ ).

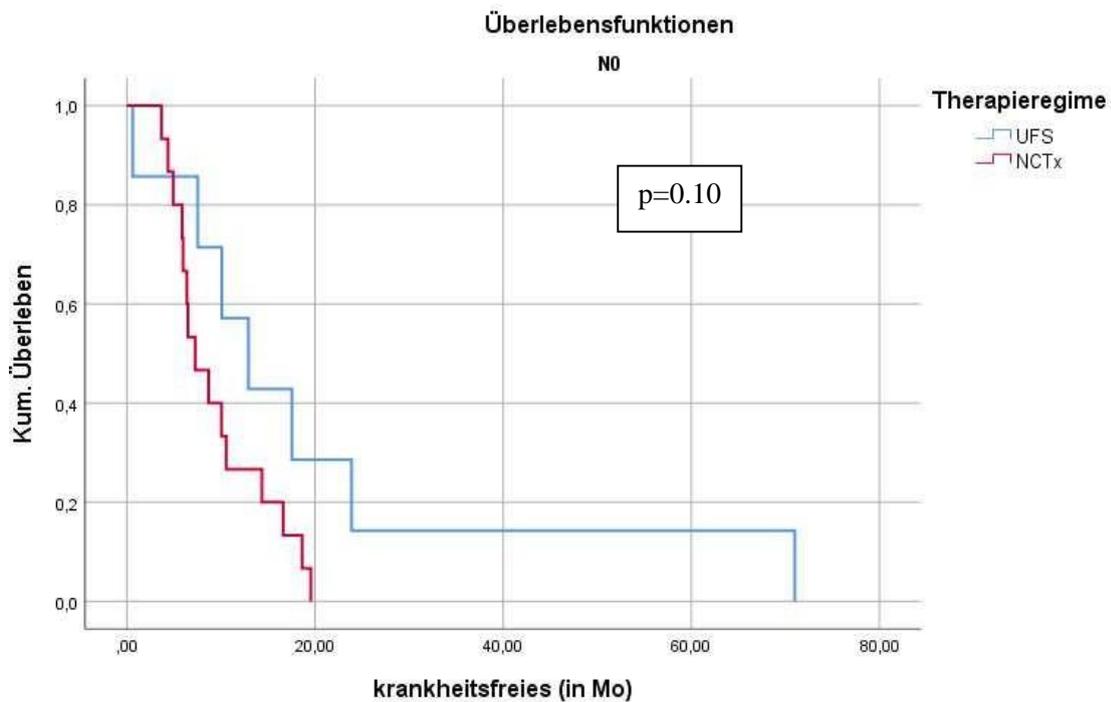


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben der N0-Patientin der beiden Kohorten im Vergleich ( $p=.10$ )

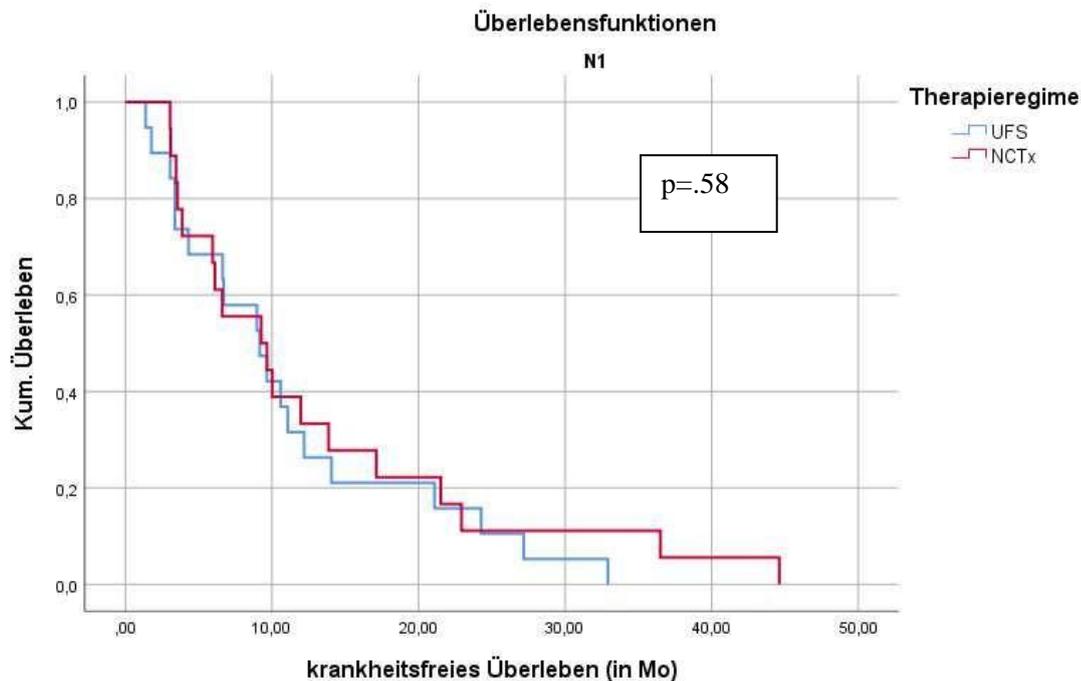


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben der N1-Patienten beider Kohorten im Vergleich ( $p=.58$ )

<b>N-Status</b>	<b>Therapieform</b>	<b>DFS in Mo (95 % KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>(y)pN0</b>	UFS	12,9 (5,6 - 20,3)	.10
	NCTx	7,3 (4,4 - 10,2)	
<b>(y)pN1</b>	UFS	9,2 (4,0 - 3,4)	.58
	NCTx	9,3 (2,9 - 15,6)	

Tabelle 29: Medianes krankheitsfreies Überleben (DFS) in Abhängigkeit von N-Status und Therapie

Beachtenswert ist das um median 5,9 Monate längere krankheitsfreie Überleben der  $N0_{(UFS)}$ - verglichen mit den  $N0_{(NCTx)}$ -Patienten, wohingegen die DFS innerhalb der N1-Gruppe unabhängig der Therapieform etwa 9,25 Monate betrug. In der Untersuchung der DFS Zeiten beider Kohorten nach R-Status ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse für R0 ( $p=.49$ ; vgl. Abb. 28) oder R1 ( $p=.56$ ; vgl. Abb.29).

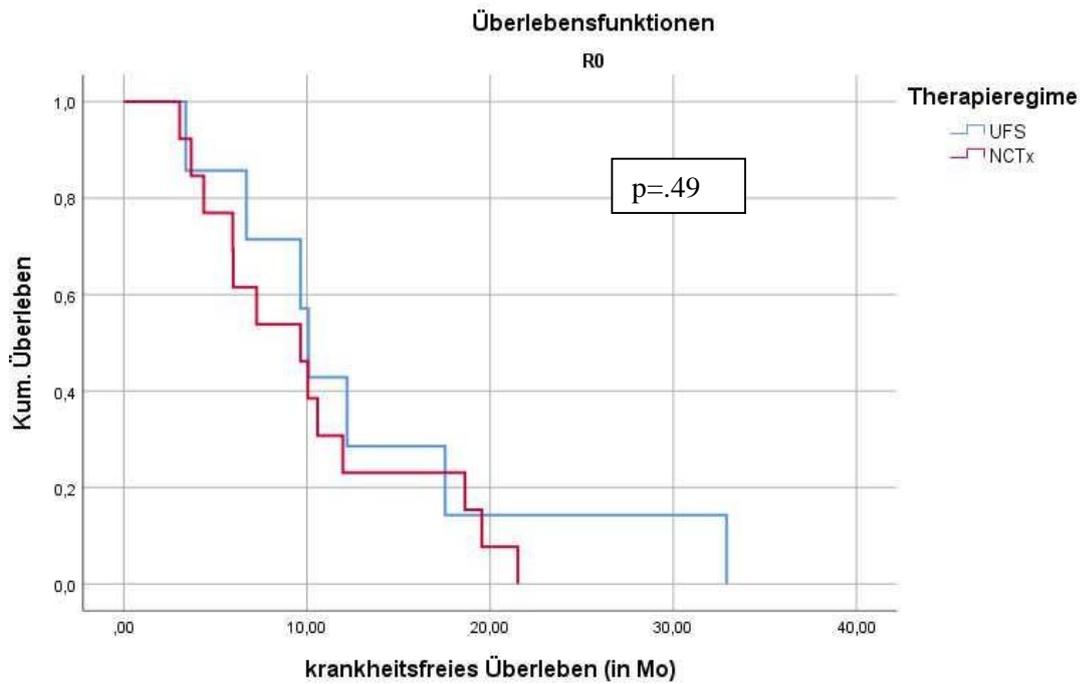


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben der R0-Patienten beider Kohorten im Vergleich (p=.49)

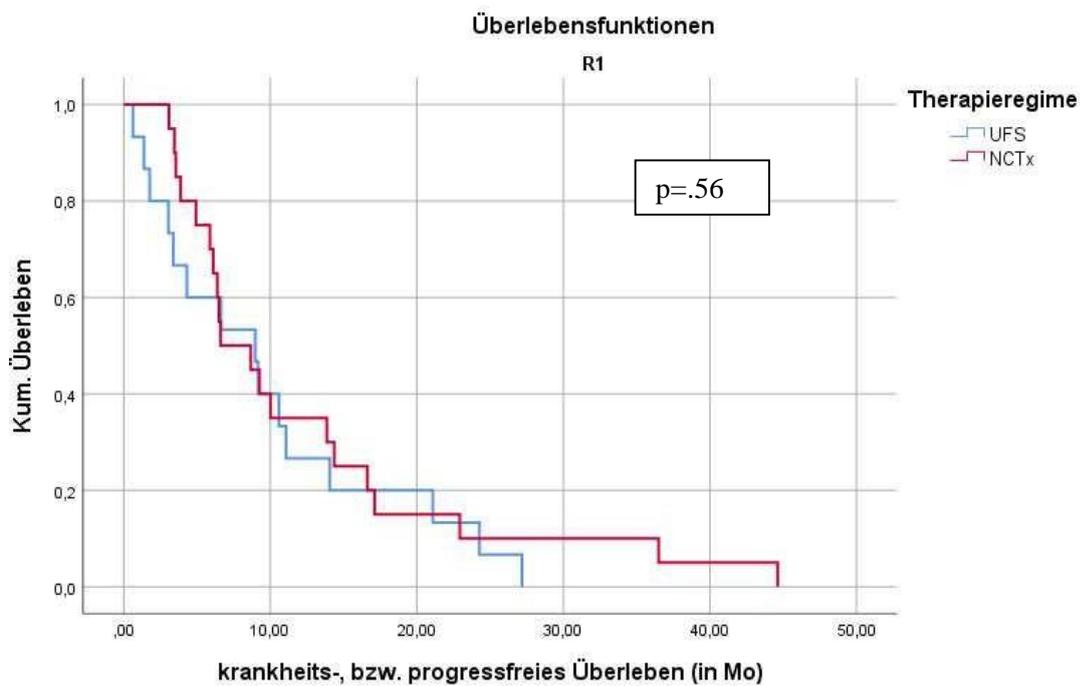


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheits- bzw progressfreien Überleben der R1-Patienten beider Kohorten im Vergleich (p=.56)

<b>R-Status</b>	<b>Therapieform</b>	<b>DFS in Mo (95 % KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>R0</b>	UFS	10.1 (9.0 - 11.2)	<b>.49</b>
	NCTx	9.7 (4.9 - 14.4)	
<b>R1</b>	UFS	9.0 (2.8 - 15.1)	<b>.56</b>
	NCTx	6.6 (1.9 - 11.4)	

Tabelle 30: Medianes krankheitsfreies Überleben (DFS) in Abhängigkeit von R-Status und Therapie

Nach diesem Vergleich zwischen beiden Kohorten schließt sich nun noch eine Subgruppenanalyse innerhalb der NCTx-Kohorte an. In dieser NCTx-internen Analyse zur DFS im Hinblick auf das T-Stadium, ließ sich ein verlängertes DFS der höheren T-Stadien (T3+T4) verglichen mit den niedrigen T-Stadien (T1+T2) registrieren. Dies erwies sich im Log-Rank-Test als nicht signifikant ( $p=.09$ ). Das Ergebnis ist nachstehend grafisch dargestellt (Abb. 30). Dieses Phänomen war im Hinblick auf das OS nicht aufzuzeigen (vgl. Abb. 10, S. 46).

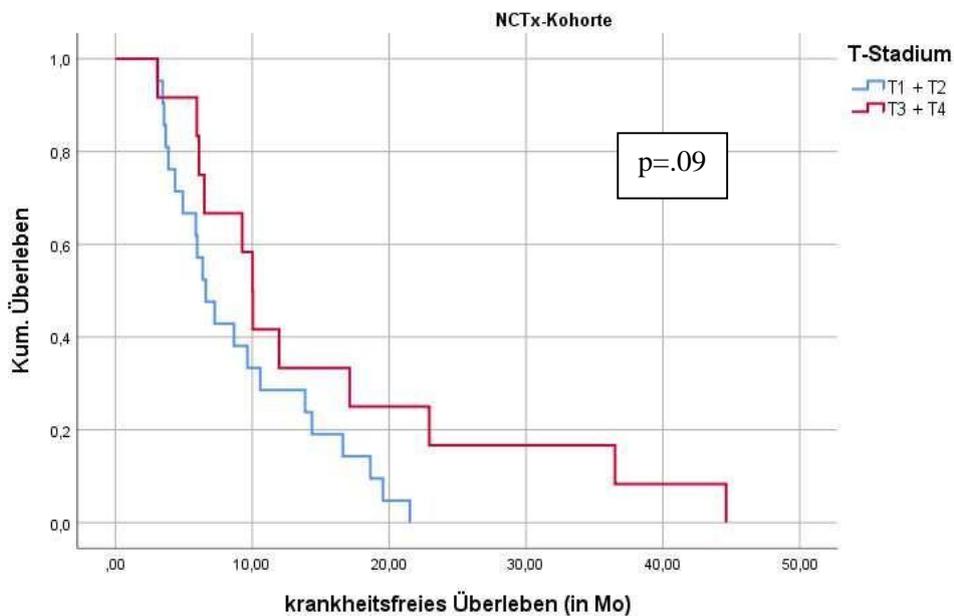


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium innerhalb der NCTx-Gruppe (Log-Rank:  $p = .09$ )

Die (gesicherte) Nachbehandlung mittels adjuvanter Chemotherapie konnte die Dauer bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs dagegen signifikant positiv beeinflussen ( $p=.04$ ). Das Resultat wird anhand nachfolgender Grafik veranschaulicht, wobei beachtet werden muss, dass lediglich bei fünf Patienten sicher davon ausgegangen werden kann, dass diese keine adjuvante CTx erhielten. (vgl. Abb. 31).

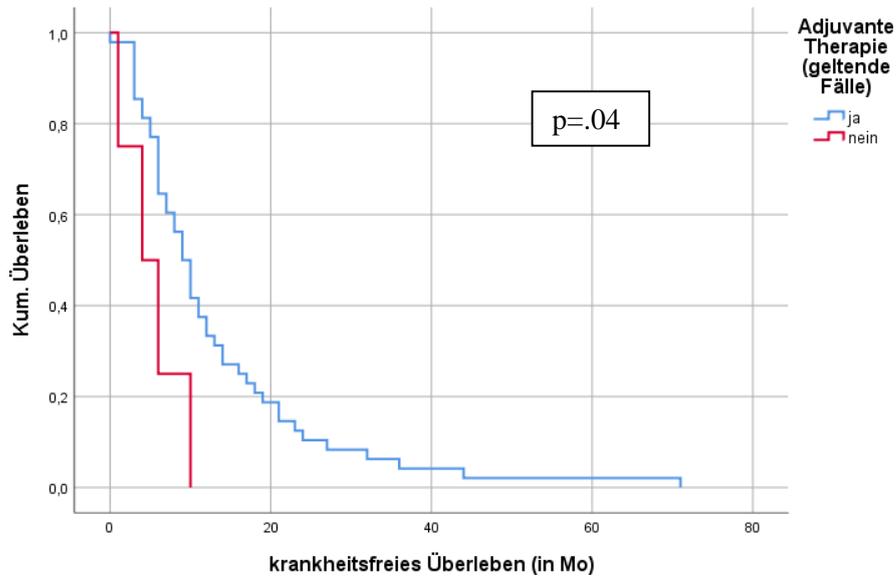


Abbildung 31: Einfluss der adjuvanten Therapie auf das krankheitsfreie Überleben (Log-Rank:  $p = .04$ )

Eine gleichermaßen positive Entwicklung der mit FFN-P therapierten NCTx-Patienten wie bei der Betrachtung des OS konnte hinsichtlich des DFS nicht beobachtet werden ( $p=.34$ ; vgl. Abb. 32).

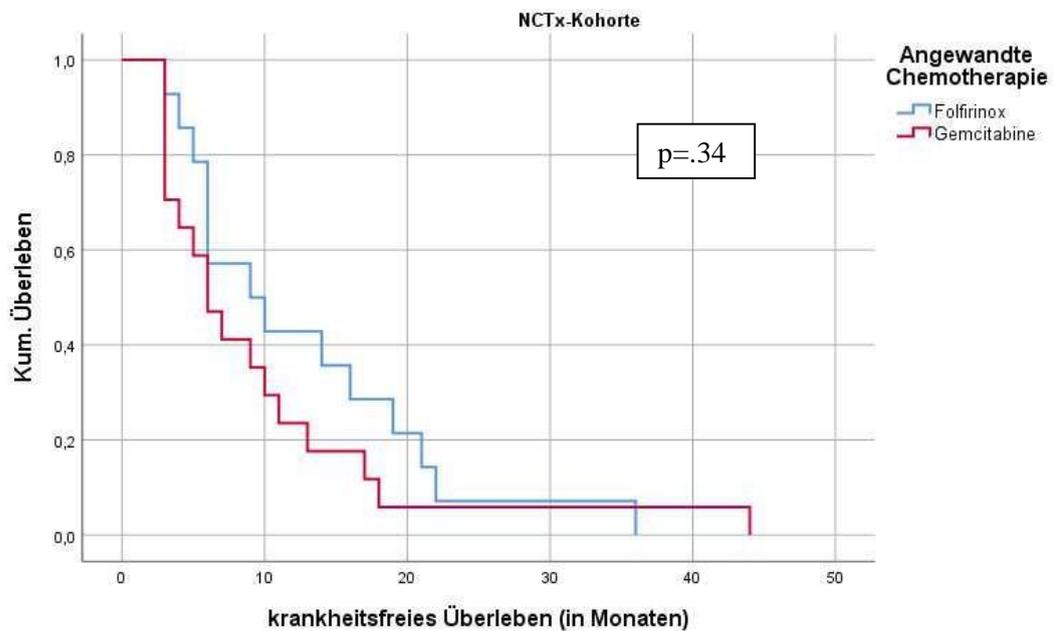


Abbildung 32: Auswirkung der angewandten CTx innerhalb der NCTx-Gruppe auf das krankheitsfreie Überleben ( $p=.34$ )

In der gegenderten Subgruppenanalyse fiel unter den weiblichen Patientinnen der NCTx-Kohorte ein reduziertes medianes krankheitsfreies Überleben auf (DFS-UFS-♂: 11 Mo vs. DFS-NCTx-♀: 6,0 Mo,  $p=.006$ , vgl. Abb. 33).

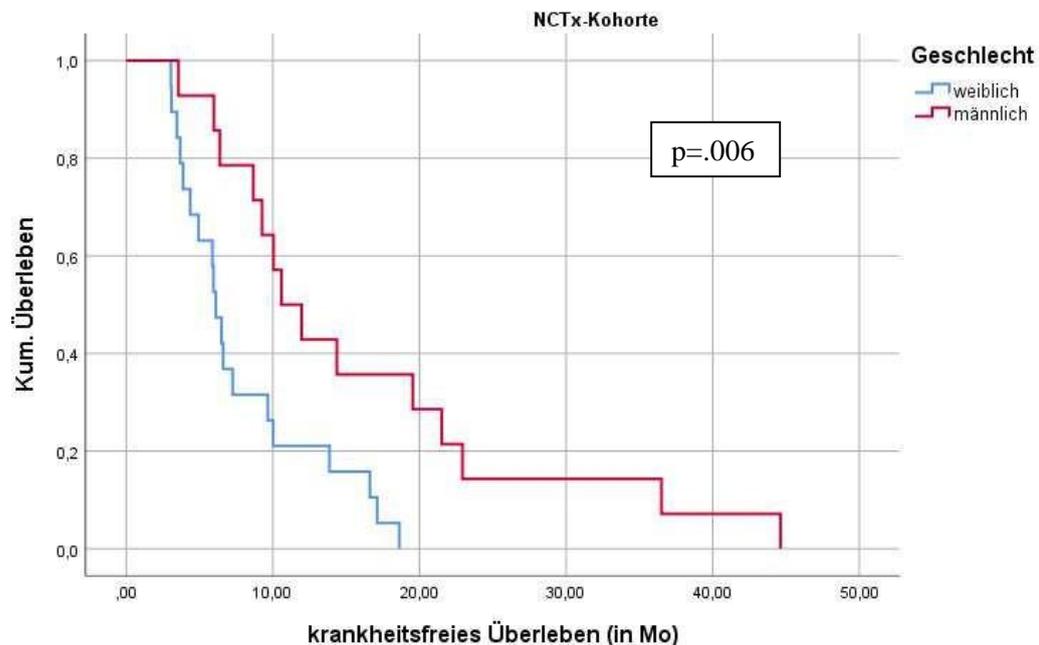


Abbildung 33: Auswirkung des Geschlechts auf das krankheitsfreie Überleben der NCTx-Gruppe (Log-Rank:  $p = .006$ )

Nach der ausführlichen Analyse des krankheitsfreien Überlebens und der Frage nach dem Zeitpunkt eines Rezidivs, folgen noch die Rezidivraten und -manifestationen. Wie der nachstehenden Tabelle zu entnehmen ist zeigten sich in der NCTx-Kohorte höhere Rezidiv-  
raten, insbesondere unter Einbezug der follow-up Raten ( $n(\text{Rez.})_{\text{NCTx}}=35/85,4\%$ ) vs.  $n(\text{Rez.})_{\text{UFS}}=27/56,3$ ,  $p<.01$ ). Hervorzuheben ist darüber hinaus die hohe Lokalrezidivrate (LR) der NCTx-Patienten ( $n(\text{LR})_{\text{NCTx}}=29/70,7\%$ ) vs.  $n(\text{LR})_{\text{UFS}}=18/37,5\%$ ,  $p<.01$ ).

		<b>NCTx (n = 51)</b>	<b>UFS (n = 51)</b>	<b>OR (95 % KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Tumorrezidiv</b>	Ja	n = 35 (68.6 %)	n = 27 (52.9 %)	4.5 (1.6 - 12.8)	< .01
	Nein	n = 6 (11.8 %)	n = 21 (41.2 %)		
	Unklar/fehlend	n = 10 (19.6 %)	n = 3 (5.9 %)		
<b>Valide Daten</b>		<b>NCTx (n = 41)</b>	<b>UFS (n = 48)</b>		
<b>Tumorrezidiv</b>	Ja	n = 35 (85,4 %)	n = 27 (56,3 %)	4.5 (1.6 - 12.8)	< .01
	Nein	n = 6 (14,6 %)	n = 21 (43,7 %)		
<b>Erst- manifestation</b>	Lokal	n = 22 (53.7 %)	n = 9 (18.8 %)	n.d.	.07
	Metastatisch	n = 6 (14.6 %)	n = 9 (18.8 %)		
	multilokulär	n = 7 (17.1 %)	n = 9 (18.8 %)		
<b>Lokalrezidiv gesamt</b>	Ja	n = 29 (70.7 %)	n = 18 (37.5 %)	4.0 (1.7 - 9.8)	<.01
<b>Metastasen im Verlauf</b>	Ja	n = 27 (65.9 %)	n = 25 (52.1 %)	1.7 (0.8 - 4.2)	.19
	Nein	n = 14 (34.1 %)	n = 23 (47.9 %)		
<b>Lokalisation der Metastasen</b>	Hepatisch	n = 19 (46.3 %)	n = 17 (35.4 %)	1.6 (0.7 - 3.7)	.23
	Pulmonal	n = 8 (22.9 %)	n = 7 (14.6 %)	1.7 (0.6 - 5.3)	.33
	Peritoneal	n = 17 (45.9 %)	n = 14 (29.2 %)	2.1 (0.8 - 5.1)	.11

Tabelle 31: Rezidivraten nach Therapieform

Zwischen beiden Gruppen nicht relevant verschieden waren dagegen der Ort ( $p=.07$ ) und der Zeitpunkt ( $p=.45$ ) der Erstmanifestation des Rezidivs. Die Subgruppenanalyse der NCTx-Kohorte ergab dabei keinen Vorteil für Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie gegenüber den rein chemotherapeutisch behandelten Patienten ( $p=.20$ ).

Es folgt die tabellarische Ausführung der histopathologisch bekannten prognostischen Marker mit ihren Auswirkungen auf die Rezidivraten beider Kohorten im Vergleich. Der N-Status stellte sich innerhalb der UFS-Gruppe, wie bereits auch bei der Betrachtung des OS, als klinisch relevantes Prognostikum für das Auftreten oder Nichtauftreten eines Rezidivs heraus ( $p<.001$ ), während dies für die NCTx-Gruppe nicht gleichermaßen nachhaltbar war ( $p=.07$ , vgl. Tab. 32). Innerhalb der NCTx-Gruppe fällt bezüglich des Rezidivrisikos vor allem der R-Status als starker Einflussfaktor auf. Bezüglich sämtlicher hier nicht erneut aufgeführter Variablen und den ausführlichen Rezidivraten kann an dieser Stelle auf die Tabellen 25 und 26 verwiesen werden.

UFS		n (Total)	n (Rezidiv)	p-Wert	NCTx		n (Total)	n (Rezidiv)	p-Wert
T- Stadium	pT1+T2	37	17 (45,9 %)	.01	T- Stadium	ypT1+T2	27	22 (81,5 %)	.33
	pT3+T4	11	10 (91 %)			ypT3+T4	14	13 (92,9 %)	
N- Stadium	pN0	35	7 (20 %)	< .001	N- Stadium	ypN0	20	12 (60 %)	.07
	pN1	23	20 (87 %)			ypN1	21	20 (95,2 %)	
R-Status	R0	19	7 (36,8 %)	.07	R- Status	R0	18	13 (72,2 %)	.04
	R1	25	16 (64 %)			R1	23	22 (95,7 %)	

Tabelle 32: Einfluss prognostisch relevanter histologischer Parameter auf das Rezidivrisiko beider Kohorten

Innerhalb der NCTx-Gruppe stellten sich außerdem im Hinblick auf das Rezidivverhalten FFN-P-, sowie GEM-basierte Behandlungen als gleichwertig hinsichtlich der Rezidivrate heraus ( $p=.89$ ).

Bezüglich der Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und diversen Einflussfaktoren wurde eine univariate Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse finden sich nachstehend in tabellarischer Darstellung (vgl. Tab 33). Obgleich die Analysen mit der Tumorgöße genauer wären, wurde die Auswertung mit dem T-Stadium durchgeführt, da hierfür in beiden Kohorten quantitativ wie qualitativ bessere Daten vorlagen.

Variable	Odds-Ratio	95 % KI	p-Wert
<b>Therapie Regime</b>	4.5	1.6 - 12.8	<b>.004</b>
<b>Alter</b>	1.0	0.9 - 1.0	.20
<b>Geschlecht</b>	0.7	0.3 - 1.7	.40
<b>T-Stadium</b> (T1+T2 vs. T3+T4)	7.4	1.6 - 34.0	.10
<b>N-Status</b>	10.5	3.2 - 34.1	<b>&lt; .001</b>
<b>CA19.9-Wert</b>	1.0	1.0 - 1.0	.45
<b>Gefäßresektion</b>	0.8	0.3 - 2.0	.63
<b>R-Status</b>	3.2	1.2 - 8.4	<b>.02</b>
<b>Lymphgefäßinvasion</b>	2.6	0.6 - 11.0	.20

Tabelle 33: Univariate Analyse zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs

Diejenigen Variablen, welche sich in dieser Analyse als klinisch relevant herausgestellt haben, also Therapieform, N-, T- und R-Status wurden mittels multivariater Analyse in den Zusammenhang gestellt. Diese Aufarbeitung wurde jeweils für Tumorrezidive im Allgemeinen, Lokalrezidive und für Rezidive in Form von Metastasen umgesetzt. Es zeigt sich, dass unter Hinzunahme der Parameter Tumorgröße, N- und R-Status das Behandlungsregime für Tumor- und Lokalrezidiv, nach wie vor eine signifikante Einflussgröße darstellt, sich jedoch für das Lokalrezidiv stärker abzeichnet als für Rezidive im Allgemeinen. Für das M1-Rezidiv ließ sich diese Beobachtung nicht mehr objektivieren. Neben der Therapieform tritt in allen drei Untersuchungen der N1-Status als stärkster gemeinsamer Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs in den Vordergrund.

TUMORREZIDIV	Odds-Ratio	95 % KI	p-Wert
<b>Behandlungsregime (NCTx vs. UFS)</b>	11.8	2.9 - 47.7	.001
<b>T-Stadium</b>	1.2	0.2 - 7.7	.87
<b>N-Status</b>	19.6	3.8 - 100.4	<b>&lt; .001</b>
<b>R-Status</b>	1.6	0.4 - 6.0	.48

Tabelle 34: Log. Regressionsmodell zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs (Lokalrezidiv o. M1)

LOKALREZIDIV	Odds-Ratio	95 % KI	p-Wert
<b>Behandlungsregime (NCTx vs. UFS)</b>	7.0	2.4 - 20.7	<b>&lt; .001</b>
<b>T-Stadium</b>	1.2	0.3 - 4.3	.08
<b>N-Status</b>	3.9	1.2 - 13.1	.03
<b>R-Status</b>	1.9	0.6 - 5.6	.28

Tabelle 35: Log. Regressionsmodell zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs

M1 - REZIDIV	Odds-Ratio	95 % KI	p-Wert
<b>Behandlungsregime (NCTx vs. UFS)</b>	2.6	1.0 - 6.7	.06
<b>T-Stadium</b>	0.6	0.2 - 2.1	.42
<b>N-Status</b>	5.5	1.7 - 17.8	<b>.004</b>
<b>R-Status</b>	1.1	0.4 - 3.2	.81

Tabelle 36: Log. Regressionsmodell zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines metastatischen Rezidivs

Es schließt sich die Frage an, wie die Einflussfaktoren T-Stadium, N- und R-Status sich innerhalb der jeweiligen Therapiegruppen gegenseitig beeinflussen. Diesbezüglich wurde erneut eine logistische Regression durchgeführt. Es hebt sich der N-Status als relevanter Parameter für die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit der UFS-Kohorte deutlich hervor (OR 0.02 (95 % KI: 0.002-0.2),  $p < .001$ ). Innerhalb der NCTx-Kohorte konnte kein relevanter Parameter herausgearbeitet werden (vgl. Tab. 38).

TUMORREZIDIV UFS	Odds-Ratio	95 % KI	p-Wert
<b>T-Stadium</b>	0.46	0.03 - 6.4	.87
<b>N-Status</b>	0.02	0.002 - 0.2	<b>.001</b>
<b>R-Status</b>	2.46	.2 - 25.1	.48

*Tabelle 37: Log. Regressionsmodell zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs innerhalb der UFS-Kohorte*

TUMORREZIDIV NCTx	Odds-Ratio	95 % KI	p-Wert
<b>T-Stadium</b>	1.045	0.07 - 16.32	.97
<b>N-Status</b>	0.225	0.02 - 3.12	.26
<b>R-Status</b>	0.166	0.02 - 1.70	.13

*Tabelle 38: Log. Regressionsmodell zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs innerhalb der NCTx-Kohorte*

#### 4.8. Zusammenfassung der wichtigsten klinisch relevanten Daten

Zur besseren Übersicht schließt sich nun eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Resultate an. Die Diskussion dieser Ergebnisse erfolgt dann in den entsprechenden nachgestellten Abschnitten (vgl. 5.3.-5.5.).

Im Gesamtkollektiv sehen wir einen Zusammenhang zwischen zunehmender Tumorgröße (T3/4) und reduziertem Gesamtüberleben ( $p < .01$ ). In der Subgruppenanalyse zeigt sich diese Beobachtung besonders deutlich in der UFS-Kohorte ( $p < .001$ ). Dieses Ergebnis ist erwartet, denn kleine Tumoren gehen der Logik folgend mit einer besseren Prognose einher. Eindrücklich ist nun der Blick auf die Subgruppenanalyse der NCTx-Gruppe, denn hier lässt sich keine eindeutige Korrelation zwischen T-Stadium und Prognose mehr nachweisen ( $p = .57$ ).

Ein kleiner Teil der Patienten mit höhergradigem T-Stadium scheint sogar eine verbesserte Langzeitprognose zu entwickeln als die Patienten mit niedrigen T-Stadien (vgl. Abb. 10).

Analog hierzu verhalten sich in den jeweiligen Kohorten die prognostisch relevanten Parameter Grading, N-Status und R-Status. Diese stellen sich, wie aus anderen Publikationen bereits bekannt (Ormanns et al. 2014, House et al. 2007), synergistisch zum T-Stadium prognosebestimmend für die UFS-Kohorte dar, sie ergaben jedoch in unserer Stichprobe keine klinische Relevanz in der Analyse der NCTx-Patienten (vgl. Tab. 17 + 18). Als einziger prognostisch relevanter Faktor der NCTx-Gruppe ließ sich die Lymphgefäßinvasion herausarbeiten ( $p=.02$ , vgl. Abb. 14).

Auch in den Subgruppenanalysen nach histologischen Kriterien zeigen sich Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. In der Subgruppenanalyse nach T-Stadium zeigen die T1/2-Patienten der UFS-Gruppe einen Überlebensvorteil gegenüber der T1/2-Patienten der NCTx-Gruppe. Gleichermaßen verhält es sich sowohl mit N0- versus N1-, als auch mit den R0- versus R1-Patienten in den jeweiligen Therapiegruppen. Die UFS-N0 und auch R0-Patienten weisen ein signifikant längeres Überleben als die NCTx-N0 und die NCTx-R0-Patienten auf (vgl. Abb. 19 - 22). In den Auswertungen zum krankheitsfreien Überleben ließen sich diese Unterschiede zwischen den Gruppen nicht mehr nachweisen (vgl. Abb. 24 - 29).

Nach den unter 3.2. genannten Matchingkriterien ergab sich allerdings bei einer mittleren postoperativen Nachbeobachtungsdauer von 20 Monaten eine relevant erhöhte Rezidivrate der NCTx-Patienten verglichen mit den UFS-Patienten (valide Daten zu 41 NCTx-Pat. u. 48 UFS-Pat.). Es erlitten 85,4 % der NCTx ( $n=35$ )- und 56,3 % ( $n=27$ ) der UFS-Patienten ein Tumorrezidiv im Verlauf ( $p = .005$ ,  $OR=4.5$ ; 95 %-KI: 1,6-12,8, vgl. Tab. 31).

T-Stadium ( $p=.008$ ) und N-Status ( $p<.001$ ) imponieren dabei als relevante Einflussfaktoren für das Rezidivrisiko für die UFS-Gruppe während sich der R-Status in unserer Stichprobe nicht als klinisch relevant herausstellt ( $p=.07$ ). Gegensätzlich dazu

korrelieren in der NCTx-Gruppe zwar der R-Status ( $p=.04$ ), nicht jedoch der T- ( $p=.33$ ) und N-Status ( $p=.07$ ; vgl. Tab. 32) mit dem Rezidivrisiko.

Die primär operative Therapie zeigt sich mit Blick auf die Lokalrezidivrate insgesamt überlegen (UFS: 37,5 % vs. NCTx: 70,7 %,  $p=.002$ , vgl. Tab. 31). In unserer univariaten Analyse imponierte der N1-Status für das allgemeine Rezidivrisiko als der relevanteste prognostische Faktor für das Auftreten eines Rezidivs ( $OR=10,5$ ,  $p<.001$ , vgl. Tab. 33). Auch in der multivariaten Analyse zum Rezidivrisiko setzt sich der postoperative N1-Status unter Hinzunahme der Variablen T-Stadium, N- und R-Status und Behandlungsregime als starker Einflussfaktor durch ( $OR=3.9$  (95 % KI: 1.2 - 13.1),  $p=.03$ , vgl. Tab. 34). Dieser Einfluss des N-Status auf das Rezidivrisiko, sowie auf das Überleben ist auch in der Literatur vielfach vorbeschrieben (Wagner et al. 2004; Wasif et al. 2010).

Außerdem ist für die Beurteilung der Langzeitergebnisse der Patienten die Durchführung einer adjuvanten Therapie relevant, da sich dies nachgewiesenermaßen positiv auf den postoperativen Verlauf auswirkt (Kalser 1985, Oettle et al. 2013).

In unserer Studie waren die postoperativen Daten zur adjuvanten Therapie nur eingeschränkt zu erheben. Dank der quantitativ ähnlichen Nachsorge-Quoten in beiden Therapiegruppen (vgl. 4.6.) ist die Vergleichbarkeit bezüglich der aCTx aufgrund der homogenen statistischen Unschärfe dennoch gegeben. Die Ergebnisse zur adjuvanten Nachbehandlung sind signifikant positiv bei gesicherter Durchführung einer aCTx und damit vergleichbar mit den Ergebnissen der CONKO-001 Studie im Punkt der Progressionsverzögerung (Oettle et al. 2013). Es gilt allerdings die geringe Fallzahl unserer Patienten zu beachten, welche gesichert keine adjuvante Therapie erhalten haben ( $n=5$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1. Einleitung

Die histopathologische Beurteilung stellt die geltende Grundlage für Prognose und Therapie bei Pankreaskarzinomen dar. Jedoch verursacht die Durchführung einer NCTx ein sogenanntes Downstaging des Tumors und damit eine Veränderung der Tumor- und Zellbiologie. Womöglich ist sogar die Annahme begründet, dass die histopathologischen Befunde der NCTx-Patienten derartig verändert sind, dass keine Rückschlüsse auf Prognose und Überleben mehr gezogen werden können. Bedeutend für unsere Fragestellung waren die Ergebnisse einer Meta-Analyse, welche die durch NCTx verursachte Konversion von „eigentlichen“ T3/4-Tumoren zu T1/T2-Tumoren herausarbeitete (Schorn et al. 2017b). Es gilt also zu hinterfragen, ob der histologische Befund dem „wahren“ Befund entspricht. Darüber hinaus muss eruiert werden, ob sich analog zur regressiv veränderten Tumorbiologie auch das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivraten verbessern. Letztlich schließt sich die Frage an, ob womöglich sogar die primär resektablen Patienten von der Durchführung einer NCTx langfristig profitieren könnten.

Zur Beantwortung dieser Fragen entschlossen wir uns zu dieser single-center-Studie mit einem 1:1 Matching nach eben diesen oben genannten histopathologischen Prognosekriterien und schufen damit die notwendige Vergleichbarkeit zwischen den beiden Kohorten für die Überlebensauswertung. Damit wurde ein in dieser Fragestellung bislang einzigartiges Studiendesign entwickelt, welches in Kombination mit der angemessenen Patientenzahl (n=102) bestmögliche Voraussetzungen für die Analyse bietet.

## 5.2. Diskussion der Überlebensanalysen - Gesamtüberleben

Wie eingangs bereits erwähnt, arbeiteten Gillen et al. in ihrer Metaanalyse eine mediane Gesamtüberlebensdauer von 20,5 Monaten für initial als nicht-resektabel eingestufte, nach NCTx dann resezierte Patienten heraus (Gillen et al. 2010). Bei einem erheblichen Anteil der eingeschlossenen Studien wurde das Gesamtüberleben ab Beginn der NCTx gerechnet (von 111

Studien: 47 ab NCTx, 4 ab Resektion, 60 ohne Angabe). In unserer Studie begann die OS-Berechnung ab Resektion, diese wurde im median 4 Monate nach Beginn NCTx durchgeführt.

In unseren Auswertungen erreichten die primär irresektablen, nach NCTx sekundär resezierten Patienten ein medianes OS von 22 Monaten (95 % KI 14,3 - 29,7 Mo). Die oben genannten 4 Monate „NCTx-Verzögerung“ der Resektion addiert, kann mit einem medianen OS von 26 Monaten vergleichend gearbeitet werden. Damit erzielen die Patienten in unserer

Studie ein längeres Gesamtüberleben als Gillen et al. beschrieben. Die mehrheitliche Verwendung des FOLFIRINOX-Schemas in unserer NCTx-Gruppe (n=19/47,5 %) kann dabei

als eine plausible Begründung angeführt werden. Denn in den von Gillen et al. eingeschlossenen Studien kam gemäß damaligen Standards die Gemcitabine-basierte Therapie zur Anwendung. Seit Einführung des fortschrittlicheren FOLFIRINOX-Protokolls konnte insgesamt eine deutliche Verbesserung des mOS beschrieben werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass diese Beobachtungen an Patienten im palliativen Setting (M1) gemacht worden sind (Conroy et al. 2011; Wang et al. 2019). In unserer Untersuchung ließ sich auch für die

neoadjuvante Anwendung der FFN-Therapie ein positiver Effekt auf das Überleben verzeichnen (vgl. Abb. 15). Dieser beziffert sich auf einen medianen Überlebensvorteil 27 Monaten für die FFN-Fraktion ( $mOS_{FFN}$ : 40 Mo vs.  $mOS_{Gem}$ : 13 Mo,  $p=.006$ , vgl. Tab. 19).

Darüber hinaus entsprechen unsere Überlebensdaten den Erkenntnissen des Reviews von Neoptolemos 2018, wobei in diesem keine zeitliche Definition für die Überlebensberechnungen gegeben war. Angenommen hier wurde wie üblich ab Diagnosestellung gerechnet, so muss auch für diese Gegenüberstellung die 4-monatige NCTx-Verzö-

gerung addiert werden. Wie auch der Abbildung 5 zu entnehmen ist, können sekundär resezierte Patienten das gleiche Überleben erreichen wie primär resektable Patienten, in dieser Publikation also median 26 Monate (Neoptolemos et al. 2018). In unserer Kohorte erreichte die UFS-Gruppe eine mediane Überlebensdauer von 28 Monaten (95 % KI: 15,8 - 50,2 Mo) und befindet sich somit im Einklang mit dem Review von Neoptolemos et al. (Neoptolemos et al. 2018).

Mit der Erkenntnis, dass unsere Überlebensdaten denjenigen der verglichenen Literatur entsprechen, werden nun darauf aufbauend die Analysen der Therapie- und Subgruppen kritisch beleuchtet.

Betrachtet man zunächst schlicht die Überlebenszeiten der beiden Kohorten, so wird ein Überlebensvorteil der primär operierten Patienten gegenüber den NCTx-Patienten deutlich ( $mOS_{NCTx}=22$  Mo vs.  $mOS_{UFS}=28$  Mo,  $p=.04$ ). Bei ausgedehnteren Befunden insbesondere mit Affektion venöser Strukturen geschieht in der Regel durch Überweisung an ein Fachzentrum sowie Planung und Durchführung einer NCTx ein Zeitverlust. Der OP-Zeitpunkt wird im median um 4 Monate verzögert (s. o.). Das relevant erhöhte Vorkommen mäßiger und schwerer postoperativer Komplikationen unterstreicht hierbei die Vermutung, dass die NCTx-Patienten trotz oben genannter Matching-Strategie komplexere Lokalbefunde aufweisen (Clavien-Dindo Grad III + IV: NCTx: 27,4 % vs. UFS: 11,7 %,  $p=.02$ ).

Ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen ausgedehnterer Befunde der NCTx-Tumoren ist das umfangreichere OP-Ausmaß bei den NCTx-Patienten. Dies kann speziell an der längeren OP-Dauer (NCTx: 468 min vs. UFS: 354 min,  $p<.001$ ) sowie an der höheren Anzahl totaler Pankreatektomien (NCTx: 23,5 % vs. UFS: 11,6 %,  $p=.06$ ) festgemacht werden (vgl. Tab. 14). Das Matching der beiden Kohorten nach T- und N-Status, Alter sowie Geschlecht konnte also den Umstand der komplizierteren Befunde der NCTx-Patienten nicht ganzheitlich neutralisieren. Wie Wasif et al bereits herausarbeiteten spielt insbesondere das Grading bei der Prognose eine vergleichbar große Rolle wie die Tumorgröße und der Lymphknotenstatus

(Wasif et al. 2010). Dabei konnte für Patienten mit fortgeschrittenem Tumorbefund (AJCC Stadium IV) in einer Subgruppenanalyse das Grading sogar als einziger unabhängiger prognostischer Einflussfaktor benannt werden (Wasif et al. 2010).

Wie oben bereits erwähnt, entfällt ein Tumorgrading jedoch nach NCTx (vgl. 4.7.1.), da es durch die erfolgreiche Anwendung der Chemotherapie zu einer veränderten Tumorbiologie im Sinne eines Regresses kommt (Evans et al. 1992). Demzufolge erübrigt sich eine Matching-Option nach diesem wichtigen Parameter, wodurch das Risiko einer nachfolgend erläuterten Datenverzerrung innerhalb der eingeschlossenen NCTx-Patienten entsteht.

Vorausgesetzt PDAC mit hoher Zellteilungsrate und aggressiverem Tumorwachstum sprechen besser auf CTx an als langsam wachsende low-grade Tumoren, so wurden aufgrund ihres besseren Ansprechens auf CTx in unserer Kohorte überwiegend G3-Patienten eingeschlossen. Schließlich erfüllten nur diejenigen Patienten, welche trotz BR- oder LAPC Befund bei Diagnose nach NCTx eine stagnierende oder gar rückläufige Erkrankung aufwiesen, unsere Einschlusskriterien. Wie unter 1.1.5. (Staging) erläutert, kommen nur diese Patienten für eine sekundäre Resektion in Betracht. Analog zu dieser Annahme konnten Jarzab et al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie für Mamma-Karzinome das Grading - neben dem Rezeptorstatus - als relevantesten Faktor für die CTx-Sensibilität herausarbeiten (Jarzab et al. 2019). Durch das bessere Ansprechen aggressiver wachsender Tumore auf die neoadjuvante Therapie kommt also ein Selektionsbias als Erklärung für das schlechtere Überleben der NCTx-Kohorte in Betracht.

Für weitere Studien zu unserer Fragestellung wäre demzufolge die Etablierung eines allgemeinen Regressionsgradings elementar wichtig. Leider ist derzeit noch kein solches ausgearbeitet und empfohlen (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013). Erwähnenswert ist an dieser Stelle, dass bereits erste Studien aufzeigen konnten, dass die Zellbeschaffenheit des Residualtumors im Sinne einer Regressionsbeurteilung Rückschlüsse auf die Prognose zulässt (Chatterjee et al. 2012). So zeigen die Patientengruppen mit

vollständigem oder fast vollständigem Ansprechen auf CTx niedrigere Tumorstadien, geringere N1-Raten, seltenere positive Resektionsränder und geringere Rezidivraten (Chatterjee et al. 2012).

Innerhalb der Gesamtkohorte stellten sich neben dem Grading auch die Parameter T-Stadium ( $p < .01$ ), N- ( $p < .01$ ) und R-Status ( $p < .01$ ) als prognostisch relevant heraus (vgl. Tab. 16). Eben diese Relevanz des T- und N-Stadiums sowie des R-Status ist bereits aus anderen Studien bekannt und bestätigt sich damit auch in unserem Datensatz (Hartwig et al. 2011; Ormanns et al. 2014).

Doch genau diese Auswirkungen lassen sich in unserer Stichprobe ausschließlich für die UFS-Kohorte nachweisen (vgl. Tab. 17 vs. 18). In den ausführlich dargestellten Subgruppenanalysen demaskiert sich eine bedeutende Differenz zwischen den beiden Therapiegruppen bezüglich der T-, N-, und R-Status-assozierten Überlebensprognosen. Dies bedeutet kurz zusammengefasst einen Überlebensvorteil für T1/2<sub>UFS</sub>-, nicht jedoch für die T1/2<sub>NCTx</sub>-Patienten ( $p = .02$ ), dieser Vorteil ist in den T3/4-Subgruppen nicht mehr nachweisbar ( $p = .48$ ). Gleiche Abweichungen gelten für N0 ( $p < .001$ ), bzw. N1 ( $p = .46$ ) und R0 ( $p = .04$ ), bzw. R1 ( $p = .51$ ).

Als wahrscheinlichste Ursache für diese Beobachtung liegt eine Verkleinerung im Sinne eines Downstaging initialer T3/4-Tumoren zugrunde, wodurch sich diese teilweise in die T1/2-Kohorte mischen. Die Tumorschrumpfung allein scheint jedoch keine äquivalente Verbesserung des Überlebens mit sich zu bringen. Schlussfolgernd bildet sich eine Subgruppe von T1/2-Tumoren mit einer schlechteren Prognose als für „kleine Tumore“ üblich, sodass der anzunehmende klinisch relevante Unterschied aufgehoben wird. In Zusammenschau der Ergebnisse unserer Studie korreliert also die Tumorphistologie nach neoadjuvanter Therapie nicht mit der tatsächlichen klinischen Situation.

Marchegiani et al. identifizierten unter anderem größere Tumore (T-Stadium), sowie eine schlechte Tumordifferenzierung (Grading) als unabhängige Risikofaktoren für ein

reduziertes Überleben (Marchegiani et al. 2017). Bei mutmaßlich „falsch-niedrigem“ T-Staging und fehlender Grading-Option entsteht also nun eine große prognostische Unschärfe nach neoadjuvanter Therapie.

Wie oben bereits diskutiert, gibt es Anlass zur Annahme, dass die Tumorbefunde der NCTx-Patienten komplexer, wie auch aggressiver im Wachstum sind verglichen mit dem der UFS-Patienten. Daher ist auch ein früher Lymphknotenbefall anzunehmen, denn ein Zusammenhang zwischen Tumorstadium und der Anzahl positiver Lymphknoten ist bereits bekannt (Valsangkar et al. 2013). Nun führt die neoadjuvante Therapie zu einer Reduktion der tumorbefallenen Lymphknoten, wodurch innerhalb der resezierten Lymphknoten ein vermeintlicher N0-Status zum Vorschein kommt. Unklar bleibt, wie viele Lymphknoten primär maligne befallen waren und inwieweit hier ruhende Tumorzellen für ein frühes Rezidiv sorgen können.

Untermauert wird diese Hypothese im Übrigen von der prognostischen Relevanz der Lymphgefäßinfiltration innerhalb der neoadjuvanten Gruppe ( $p=.02$ , Tab. 17). Dies stellt in unserer Stichprobe sogar den einzigen relevanten Faktor für das Überleben in der NCTx-Kohorte dar. Nachdem sich die Lymphgefäßinfiltration auf kleinster anatomischer Ebene abspielt, ist dies als Indiz für frühe mikroskopische Absiedelungen der NCTx-Befunde zu betrachten.

Insgesamt kommt als weitere Ursache für die Antikorrelation zwischen Tumorhistologie und Überleben die Theorie der ruhenden Zellen mit geringer Zellteilungsrate in Betracht, da diese wie eingangs erläutert, durch die neoadjuvante Therapie nicht ausreichend affiziert werden. Ein Grund hierfür könnte beispielsweise die Lokalisation in einer hypovaskularisierten Umgebung sein. Kommt es nun im Verlauf zu einem Wachstumsreiz für eben diese Zellen, zum Beispiel durch ein operatives Debulking und damit Verbesserung der Blut- und Nährstoffzufuhr, so wird eine explosive Zellvermehrung ermöglicht, welche weder durch die neoadjuvante Therapie noch durch die Resektion verhindert werden konnte.

Wie bedeutend sich eine heterogene Umgebung auf das Wachstum von Tumorzellen auswirken kann, zeigten Xiao et al. für maligne Melanome und Kopf-Hals-Tumoren (Xiao et al. 2019). Sie stellten heraus, dass der Zellmetabolismus nicht nur von der wechselnden lokalen Nährstoffversorgung, sondern auch durch Interaktionen mit anderen benachbarten Zellen stark beeinflusst wird. Dadurch aggraviert sich eine große Heterogenität des Milieus zwischen den einzelnen Tumorzellen (Xiao et al. 2019). Die Zusammenschau all dieser Ausführungen präzisiert, weshalb eine neoadjuvante Therapie nicht alle Tumorzellen gleichermaßen affektieren kann.

Insgesamt veranschaulicht unsere Überlebensanalyse samt Subgruppenuntersuchungen, wie schwierig die Prognoseabschätzung bei PDAC-Patienten ist. Es erklärt sich damit außerdem, weshalb auch in der aktuellen Literatur weiterhin uneinheitliche Angaben zu den Überlebenszeiten zu finden sind (vgl. 1.3. Prognose; Shaib et al. 2016).

### 5.3. Diskussion der Überlebensanalysen - krankheitsfreies Überleben

Auf die Frage, inwieweit die neoadjuvante Therapie zu einer Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens beiträgt, soll nachfolgend eingegangen werden. Die Rezidivraten als solches werden anschließend in einem eigenen Unterpunkt diskutiert.

Es konnte keine signifikante Differenz zwischen den beiden Therapiegruppen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens festgestellt werden ( $p=0.47$ ). Doch bereits dieses Ergebnis ist sehr aufschlussreich, denn offensichtlich erlitten die neoadjuvant therapierten Patienten demzufolge etwa „gleich spät“ ein Rezidiv wie die unmittelbar resezierten Patienten ( $DFS_{NCTx} = 8,7$  Mo vs.  $DFS_{UFS} = 9,7$  Mo, vgl. Tab. 27). Es ist also zunächst nicht von einer signifikanten Rezidivverzögerung auszugehen, denn der ähnliche Zeitpunkt des Rezidivs liegt am ehesten in einer vergleichbar guten Krankheitskontrolle beider Kohorten durch einen postoperativ kontrollierten Lokalbefund. Auch ein gleich verteilter initialer R0-Status sowie die Wirkung der adjuvanten Chemotherapie können diese zeitliche Übereinstimmung begründen .

Die Ursache für den Widerspruch des dennoch reduzierten Gesamtüberlebens der NCTx-Kohorte liegt aller Voraussicht nach in der höheren Rezidivrate (RR) und in der womöglich aggressiveren Tumorbiologie der neoadjuvanten Patienten begründet ( $RR_{NCTx} = 85,4\%$  vs.  $RR_{UFS} = 56,3\%$ ,  $p < .001$ , vgl. Tab. 31).

Darüber hinaus lässt sich in unserer Stichprobe sogar eine klinisch zwar nicht relevante, jedoch in der Kaplan-Meier-Kurve visualisierte längere DFS einiger T3/T4-Patienten gegenüber der T1/T2-Patienten beobachten (vgl. Abb. 25,  $p = .09$ ). Dies erscheint zunächst paradox und entspricht nicht den in aktuellen Publikationen gängigen Ergebnissen (Marchegiani et al. 2017). Hier greift die gleiche Erklärung wie bereits in der Diskussion zum Gesamtüberleben.

Die durch Downstaging veränderten Tumore formieren eine Subgruppe von initial aggressiv und schnell wachsenden T3/T4-Tumoren, welche durch ihr gutes Ansprechen auf die Chemotherapie in die T1/T2-Kohorte gemischt wird. Ein Rezidiv dieser initial aggressiveren Tumorformen wäre allerdings erneut schneller wachsend und verschlechtert so die krankheitsfreie Überlebenszeit der T1/T2-Gruppe. Aufgrund der fehlenden Grading-Option nach neoadjuvanter Therapie werden schließlich genau diese aggressiven Tumore nicht als solche identifiziert. Auch Marchegiani et al. zogen anhand ihres Nachweises einer starken Korrelation zwischen Tumorgröße und Lymphknotenmetastasen, R1-Resektion, sowie schlechter Tumordifferenzierung den Rückschluss auf eine aggressivere Tumorbiologie mit früher auftretenden Rezidiven (Marchegiani et al. 2017). Kommt es also zu einem Rezidiv der NCTx-Gruppe – eben in etwa zeitgleich zur UFS-Gruppe – so ist dieses wesentlich aggressiver zu erwarten.

Für den latenten T3/T4-Vorteil einiger Patienten hinsichtlich der DFS könnten außerdem sowohl die konsequentere Durchführung einer aCTx bei hochgradigen Befunden als auch das radikalere intraoperative Vorgehen bei den ausgedehnteren Tumoren ursächlich sein.

Bemerkenswert ist außerdem ein unerwartetes Ergebnis innerhalb der NCTx-Kohorte. Hier konnte ein reduziertes DFS für die weiblichen Patienten festgestellt werden (Differenz 5 Monate,  $p < .01$ ). Zur weiteren Abklärung dieses Ergebnisses wurden weiterführende Auswertungen innerhalb der NCTx-Kohorte unternommen. Es konnte für keine der Variablen Alter ( $p=.91$ ), ASA-Grad ( $p=.24$ ), T-Stadium ( $p=.84$ ), N-Status ( $p=.68$ ), R-Status ( $p=.90$ ) und adjuvante Therapie (.84) ein Zusammenhang mit dem längeren DFS der männlichen Patienten nachgewiesen werden. Auch die follow-up Quote der weiblichen Patientinnen glich derjenigen der männlichen Patienten, sodass hier am ehesten von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen werden kann.

Ferner sahen wir keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beim Gesamtüberleben ( $p=.34$ ) und auch nicht bei der Rezidivrate ( $p=.9$ ). Auch in der Literatur finden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern im OS (Nipp et al. 2018). Jedoch ist durchaus für fortgeschrittene Erkrankungsstadien bei männlichen Patienten eine kürzere Überlebensdauer beschrieben (Nipp et al. 2018, Marchegiani et al. 2017). Als mögliche Erklärung für die kürzere krankheitsfreie Überlebensdauer der Patientinnen kommt schlussfolgernd eine höhere Compliance der weiblichen Patienten und damit frühere Detektion eines Rezidivs in Betracht, wodurch jedoch das Gesamtüberleben nicht nachteilig beeinflusst wurde. Diese These wird von der Beobachtung des etwa gleich langen Gesamtüberlebens auch in unseren Auswertungen gestützt.

#### 5.4. Diskussion der Ergebnisse zur Rezidivrate

Verglichen mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Schorn et al. (2018) stellt sich die NCTx-Rezidivrate innerhalb unserer Studie höher dar. Letztlich können zur Diskussion dieser erhöhten Rezidivrate der NCTx-Kohorte sämtliche unter 5.3. und 5.4. genannte Argumente herangezogen werden. Um Redundanz zu vermeiden, wird nachfolgend bewusst auf

weiterführende Überlegungen eingegangen sowie mit der Meta-Analyse von Schorn et al. verglichen und diskutiert.

Die Abweichung der RR kann unter anderem in der median längeren Nachsorgezeit (20 Mo), beziehungsweise in der Nachsorgesorgfalt und -struktur begründet liegen. Nach Schorn et al. beträgt nämlich die in vergleichbaren Studien analysierte follow-up-Dauer im Median 18.5 Monate (von 11 bis 30 Mo) (Schorn et al. 2018).

Die Subgruppenanalyse der Studien, welche neben den UFS-Patienten auch BRPC und LAPC untersuchten, stellte eine reduzierte Rezidivrate der neoadjuvant behandelten Patienten heraus (mediane Beobachtungsdauer: 18,5 Mo; RR=.76,  $p < .003$ ) (Schorn et al. 2018). Jedoch schlossen nur vier der zwölf betrachteten Studien lokal fortgeschrittene PDAC (LAPC) innerhalb der NCTx-Kohorte mit ein. Betrachtet man nun die Behandlungsregime der wenigen LAPC-inkludierenden Studien, so fällt auf, dass drei dieser Studien einen radiochemotherapeutischen Fokus in der neoadjuvanten Behandlung setzten (Greer et al. 2008, Satoi et al. 2009). Teilweise wurden zudem intraoperative Radiotherapien eingesetzt (Pathy 2009). Da in unserer Kohorte die additive Radiotherapie nur in der Minderheit der Fälle zum Einsatz kam ( $n=11$ ), ist also bereits die divergente therapeutische Herangehensweise als Grund für die unterschiedliche NCTx-Rezidivrate in Betracht zu ziehen.

Die vierte der o. g. Studien konzentrierte sich schwerpunktmäßig auf die perioperativen Auswirkungen der NCTx mit einer deutlich kürzeren Nachbeobachtungsdauer von 11 Monaten (Ferrone et al. 2015), sodass hier unsere erhöhte Rezidivrate offensichtlich mit der längeren Nachsorgezeit zu erklären ist.

An dieser Stelle soll erneut kurz hervorgehoben werden, dass innerhalb unserer Untersuchung ein eindeutiges Korrelat zwischen dem N-Status und der Rezidivrate innerhalb der UFS-Kohorte ( $p < .001$ ) zu sehen ist. Dieser Zusammenhang zeigte sich, wie bereits in den Abschnitten zu OS und DFS betont wurde, nicht gleichermaßen innerhalb der NCTx-Kohorte ( $p=.07$ ). Dieser Beobachtung voran steht eine insgesamt erhöhte Rezidivrate der NCTx-

Patienten (OR 4.5,  $p=0.003$ ). Dies untermauert, wie oben ausgeführt, die Diskrepanz zwischen der histopathologischen Verbesserung durch höhere N0-Raten der neoadjuvanten Therapiegruppe und zeitgleich reduziertem Gesamtüberleben (vgl. 5.3.) sowie erhöhten Rezidivraten.

Für die Ambivalenz im Punkt der Rezidivraten kommt ebenfalls das initial wahrscheinlich höhere Tumorstadium der NCTx-Gruppe in Frage. Eine auf den obigen Ausführungen aufbauende Erklärung für die eingeschränkte Validität des pathologischen Befundes stellen unter anderem NCTx-assoziierte Einschmelzungsprozesse dar. So können multiple nodale Metastasen posttherapeutisch zunächst zwar nicht mehr nachweisbar sein, jedoch einen initial ausgedehnten Befund bedeuten. Darüber hinaus sind auch Tumorausbreitungen in Form kleinster retroperitonealer perineuraler Absiedelungen denkbar, welche das Outcome maßgeblich negativ beeinflussen (Schorn et al. 2017a). Eine umfangreichere Lymphknotenresektion könnte hier also eventuell mit einem verbesserten Outcome einhergehen, da der „wahre N-Status“ nach neoadjuvanter Therapie verborgen bleibt. Analog zu dieser These konnten Lutfi et al. eine höhere Anzahl resezierter Lymphknoten als unabhängigen Faktor für ein verbessertes Überleben bei neoadjuvant therapierten Ösophaguskarzinom-Patienten mit gutem NCTx-Ansprechen (complete response) belegen (Lutfi et al. 2020).

Letztlich sollte auch eine Verzögerung der Resektion durch die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie als Ursache für schwerere Verläufe in Betracht gezogen werden. Im Median fand die Resektion fünf Monate nach der Diagnosestellung statt. In dieser Zeit wurden die Patienten engmaschig klinisch überwacht, sodass hier davon ausgegangen werden kann, dass der optimale Resektionszeitpunkt in unserer Kohorte nicht verpasst worden ist. Dennoch entsteht ein typischer Selektionsbias, denn diejenigen Patienten, welche unter NCTx einen Krankheitsprogress aufwiesen und damit keine Resektion erhielten, erfüllten schlussendlich nicht unsere Einschlusskriterien.

Nach aktueller Studienlage findet sich bei 20 % der Patienten eine Diskrepanz zwischen dem radiologischen Staging-Befund und dem klinischen (intraoperativen) Tumorausmaß (Scheufele et al. 2019). Besonders in diesen Fällen besteht ein entsprechend erhöhtes Risiko für eine unzureichende Resektion (R1), beziehungsweise in der Folge ein frühzeitiges Rezidiv. Nachdem die Unschärfe durch inkorrektes Staging jedoch beide Kohorten betrifft und bei uns außerdem die NCTx-Gruppe der UFS-Gruppe prognostisch unterlegen ist, kann dies nur eine nebensächliche Rolle für die Ursache der o. g. Rezidivraten spielen. Außerdem ist in unserer Studie von einem minimierten Risiko für stark voneinander abweichende Stagings und darauf basierende Tumorboard-Beschlüsse aufgrund des single-center-Charakters auszugehen.

Als Limitation unserer Studie stellte sich der Erhalt zuverlässiger follow-up Informationen zur Durchführung der adjuvanten Therapie dar. Diesbezüglich können daher keine Rückschlüsse auf den Zusammenhang mit der erhöhten RR gezogen werden. Nennenswert ist an dieser Stelle sicherlich die Debatte über den Stellenwert der aCTx in der zukünftigen Therapie des PDAC. So gibt es in vielerlei Hinsicht Argumente für eine grundlegende Konzeptänderung hin zu präoperativer CTx anstatt der aktuell gängigen postoperativen aCTx (Heinrich & Lang 2017). Der Einsatz moderner Chemotherapeutika scheint präoperativ ertragreicher zu sein, da so der bessere präoperative Allgemeinzustand der Patienten als gewinnbringender Aspekt genutzt würde (Heinrich & Lang 2017). Als weiteres Argument zur präoperativen, statt postoperativen Chemotherapie ist der Selektionseffekt von Patienten mit insgesamt schlecht auf CTx ansprechender Tumorbiologie anzuführen. Diese könnten insbesondere bei großen Primärbefunden in Anbetracht der sich auf die Lebensqualität maßgeblich auswirkenden Resektion von einem palliativen Therapiekonzept profitieren (Glimelius et al. 1996).

Der Vollständigkeit halber muss abschließend angeführt werden, dass sämtliche Beobachtungen gewissen Einschränkungen durch die Durchführung und das Design der Studie unterlagen. Als single-Center Studie beschränkt sich unsere Analyse auf insgesamt

102 Patienten, womit für diese Fragestellung zwar eine gute Kohortengröße erreicht wurde, sich jedoch die statistische Power insgesamt einschränkt. Es empfiehlt sich daher eine Bestätigung unserer Ergebnisse in einem größeren Studiensetting.

Darüber hinaus hat sich die Änderung der Leitlinienempfehlung bezüglich der medikamentösen Therapie von Gemcitabine auf Folfirinox auf einen nicht unerheblichen Teil unserer Patientendaten ausgewirkt. Durch die verhältnismäßig lang andauernde Datenerhebungsphase wurden zuletzt zusätzlich die Kriterien der TNM-Klassifikation verändert, was die Einordnung in die aktuelle Literatur erschwert hat (Cong et al. 2018). Von einer Klassifizierung nach dem neuen TNM-System kann zudem eine verbesserte prognostische Vorhersagekraft erwartet werden (Cong et al. 2018).

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Für Patienten mit fortgeschrittenen, nicht operablen Pankreaskarzinomen ist ein medianes Überleben von lediglich 10,2 Monaten beschrieben (Gillen et al. 2010). Der zunehmende Einsatz neoadjuvanter Therapien erweitert in den letzten Jahren das Behandlungsspektrum maßgeblich. So zeigen sich positive Effekte der NCTx bei primär inoperablen und sekundär resektablen Tumoren im verlängerten medianen Gesamtüberleben (22 Monate).

Die Durchführung der NCTx strebt das sogenannte Downstaging des Tumors an, wodurch eine große prognostische Unschärfe entsteht. Diese spiegelt sich in signifikanten Überlebensunterschieden der T1/T2-Patienten sowie N0-Patienten zwischen beiden Therapiegruppen (UFS vs. NCTx) wider. Dieser Überlebensunterschied konnte für Patienten mit T3/T4- oder N1-Befunden nicht festgestellt werden. Aufgrund ihrer hohen Zellteilungsrate sprechen aggressive Primärtumore in der Regel besonders gut auf NCTx an.

Dadurch verbessert sich ihre histologische Beurteilung derartig, dass sie sich als Subgruppe in die T1/T2-Fraktion mischen. Es schließt sich die Annahme an, dass die aggressive Biologie dieser Subgruppe trotz ihrer histologischen Verbesserung bestehen bleibt und damit für die verkürzte Überlebensdauer der T1/T2-/N0-Patienten der NCTx-Kohorte verantwortlich ist. Für die Prognoseabschätzung anhand der histologischen Beurteilung resezierter Tumore nach NCTx muss demnach einheitlicher Regressionsgrad etabliert werden.

Ein Vergleich der Überlebenszeiten von NCTx-Patienten mit UFS-Patienten ist aufgrund einer möglichen Datenverzerrung durch Subgruppenbildung nicht sinnvoll. Um also den wahren Effekt der NCTx auf das Überleben zu detektieren, ist ein Vergleich mit einer weiteren Kohorte notwendig. Diese sollte sich aus primär inoperablen, NCTx-therapierten und schließlich nicht resezierten (also palliativen) Patienten zusammensetzen. Voraussichtlich weisen diese Patienten eine ähnliche Tumorbeschaffenheit auf, sodass hier ein Vergleich mit den NCTx-Patienten den wahren NCTx-Überlebenseffekt hervorbringt.

Die neoadjuvante Therapie führt also vorwiegend zu einer Reduktion der Tumorformel, ohne die tatsächlichen Überlebenszeiten oder Rezidivrisiken gleichermaßen zu optimieren. Den Ergebnissen dieser Studie zufolge profitieren jedoch gerade die ausgedehnten und aggressiven Primärbefunde (T3/T4, N1) von der Durchführung einer NCTx, da diese Patienten im Überleben den UFS-Patienten gegenüber nicht signifikant benachteiligt waren.

Da kein Vorteil der NCTx-Patienten in den Analysen zum Rezidivverhalten festgestellt werden konnte, kann basierend auf unseren Ergebnissen keine Empfehlung zur NCTx bei PR-PDAC-Patienten ausgesprochen werden. Allerdings bleibt unter Einbezug der Tatsache, dass die NCTx-Patienten bei Erstdiagnose fortgeschrittenere Befunde aufwiesen und nach Abschluss der Behandlung ein mit UFS-Patienten vergleichbares Gesamt- und krankheitsfreies Überleben erreichen können, der Gedanke einer NCTx für PR-PDAC weiterhin interessant. Die Beantwortung der Frage nach dem Langzeit-Outcome der PR-PDAC Patienten unter NCTx kann schließlich nur in einer kontrolliert-randomisierten Studie eindeutig geklärt werden. Bei der zunehmend positiven Entwicklung der NCTx in den vergangenen Jahren wäre ein Profit der UFS-Patienten durchaus denkbar, wenn auch durch unsere Analyse nicht vollständig beantwortbar. Nachdem sich der Langzeitverlauf der NCTx-Patienten noch nicht an denjenigen der UFS-Patienten angeglichen hat, sollte insgesamt weiterhin ein primär chirurgischer Therapieansatz verfolgt werden, sofern dieser möglich ist. Damit bleiben ein möglichst früher OP-Zeitpunkt sowie eine sorgfältige adjuvante Nachbehandlung die wichtigsten prognostischen Faktoren für das Langzeitüberleben von PDAC-Patienten.

## 7. Literaturverzeichnis

- Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L (2004) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *The American journal of gastroenterology* 99(5): 844–850. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04177.x
- Auciello FR, Bulusu V, Oon C, Tait-Mulder J, Berry M, Bhattacharyya S, Tumanov S, Allen-Petersen BL, Link J, Kendsersky ND, Vringer E, Schug M, Novo D, Hwang RF, Evans RM, Nixon C, Dorrell C, Morton JP, Norman JC, Sears RC, Kamphorst JJ, Sherman MH (2019) A Stromal Lysolipid-Autotaxin Signaling Axis Promotes Pancreatic Tumor Progression. *Cancer discovery* 9(5): 617–627. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1212
- Bockman DE, Büchler M, Beger HG. Interaction of pancreatic ductal carcinoma with nerves leads to nerve damage. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):219-30. doi: 10.1016/0016-5085(94)90080-9. PMID: 8020665.
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2403-13. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403. PMID: 9196156
- Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Varadhachary GR, Wolff RA, Wang H, Lee JE, Pisters PWT, Vauthey J-N, Crane C, Gomez HF, Abbruzzese JL, Fleming JB, Wang H (2012) Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer* 118(12): 3182–3190. doi: 10.1002/cncr.26651
- Cong L, Liu Q, Zhang R, Cui M, Zhang X, Gao X, Guo J, Dai M, Zhang T, Liao Q, Zhao Y. Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. *Sci Rep*. 2018 Jul 10;8(1):10383. doi: 10.1038/s41598-018-28193-4. PMID: 29991730; PMCID: PMC6039534.

- Conroy T, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M (2011) FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *The New England journal of medicine* 2011(364;19): 1817–1825. doi: 10.1056/NEJMoa1011923
- David O, Green L, Reddy V, Kluskens L, Bitterman P, Attal H, Prinz R, Gattuso P. Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagn Cytopathol.* 1998 Dec;19(6):423-7. doi: 10.1002/(sici)1097-0339(199812)19:6<423::aid-dc4>3.0.co;2-n. PMID: 9839131.
- Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, Intven MPW, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2018 Apr;20(4):297-304. doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.009. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29366815.
- Demir IE, Jäger C, Schlitter AM, Konukiewitz B, Stecher L, Schorn S, Tieftrunk E, Scheufele F, Calavrezos L, Schirren R, Esposito I, Weichert W, Friess H, Ceyhan GO (2018) R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Annals of surgery* 268(6): 1058–1068. doi: 10.1097/SLA.0000000000002345
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542; PMCID: PMC1360123
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774
- Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW (2008) Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Annals of surgical oncology* 15(6): 1651–1660. doi: 10.1245/s10434-008-9839-8
- Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, Charnsangavej C, Fenoglio CJ, Ames FC. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the

- pancreas. *Arch Surg.* 1992 Nov;127(11):1335-9. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420110083017
- Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, Sabbatino F, Santos DD, Allen JN, Blaszkowsky LS, Clark JW, Faris JE, Goyal L, Kwak EL, Murphy JE, Ting DT, Wo JY, Zhu AX, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández-del Castillo C. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2015 Jan;261(1):12-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000000867. PMID: 25599322; PMCID: PMC4349683. ID: 1359851
- Gillen S, Schuster T, Zum Meyer Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J (2010) Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS medicine* 7(4): e1000267. doi: 10.1371/journal.pmed.1000267
- Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, Linné T, Svensson C (1996) Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 7(6): 593–600. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010676
- Greer SE, Pipas JM, Sutton JE, Zaki BI, Tsapakos M, Colacchio TA, Gibson JJ, Wiener DC, Ripple GH, Barth RJ (2008) Effect of neoadjuvant therapy on local recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons* 206(3): 451–457. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.10.002
- Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL (2015) Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu* 27(4): 332–348. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07
- Gullick HD (1959). Carcinoma of the pancreas. A review and critical study of 100 cases. *Medicine*, 38(1), 47. doi:10.1097/00005792-195902000-00003
- Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, Strobel O, Jäger D, Ulrich A, Büchler MW (2016) Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Annals of surgery* 264(3): 457–463. doi: 10.1097/SLA.0000000000001850
- Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadav D, Chari ST (2016) Type 3c

- (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 1(3): 226–237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6
- Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, Büchler MW, Werner J (2011) Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Annals of surgery* 254(2): 311–319. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821fd334
- Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Hassenpflug M, Strobel O, Büchler MW, Werner J (2009) Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Annals of surgery* 250(1): 81–87. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ad657b
- Heinrich S, Lang H (2017) Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer: Definitions and Benefits. *International journal of molecular sciences* 18(8). doi: 10.3390/ijms18081622
- Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Löhr J-M, Neoptolemos J, Real FX, van Laethem J-L, Heinemann V (2015) Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* 15(1): 8–18. doi: 10.1016/j.pan.2014.10.001
- Hirai I, Kimura W, Ozawa K, Kudo S, Suto K, Kuzu H, Fuse A. Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas*. 2002 Jan;24(1):15-25. doi: 10.1097/00006676-200201000-00003. PMID: 11741178
- House MG, Gönen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Brennan MF, Allen PJ (2007) Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 11(11): 1549–1555. doi: 10.1007/s11605-007-0243-7
- Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J, Nellesmann H, Kiil Berthelsen A, Eberholst F, Engelholm SA, Maase H von der (2005) Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 76(1): 48–53. doi: 10.1016/j.radonc.2004.12.022
- Huggett MT, Ghaneh P, Pereira SP (2010) Drainage and bypass procedures for palliation of malignant diseases of the upper gastrointestinal tract. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 22(9): 755–763. doi: 10.1016/j.clon.2010.08.001

- Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M (2005) Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British journal of cancer* 92(11): 2076–2083. doi: 10.1038/sj.bjc.6602619
- Ilic M, Ilic I (2016) Epidemiology of pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology* 22(44): 9694–9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694
- Jarząb M, Stobiecka E, Badora-Rybicka A, Chmielik E, Kowalska M, Bal W, Polakiewicz-Gilowska A, Bobek-Billewicz B, Lange D, Tarnawski R (2019) Association of breast cancer grade with response to neoadjuvant chemotherapy assessed postoperatively. *Polish journal of pathology: official journal of the Polish Society of Pathologists* 70(2): 91–99. doi: 10.5114/pjp.2019.87101
- Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985 Aug;120(8):899-903. doi: 10.1001/archsurg.1985.01390320023003. Erratum in: *Arch Surg* 1986 Sep;121(9):1045. PMID: 4015380
- Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D (2017) Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 112(9): 1366– 1372. doi: 10.1038/ajg.2017.218
- Klaiber U, Mihaljevic A, Hackert T (2019) Radical pancreatic cancer surgery-with arterial resection. *Translational gastroenterology and hepatology* 4: 8. doi: 10.21037/tgh.2019.01.07
- Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, Pandol SJ, Petrov MS (2017) Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 31(5): 529–536. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.001
- Lin K-I, Yang J-L, Lin Y-C, Chou C-Y, Chen J-H, Hung C-C (2019) Network Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Chemotherapy and Target Therapy in the First-Line Setting of Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers* 11(11). doi: 10.3390/cancers11111746
- Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB (2011) Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29(31): 4105– 4112. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8904

- Lutfi W, Martinez-Meehan D, Dhupar R, Christie N, Sarkaria I, Ekeke C, Baker N, Luketich JD, Okusanya OT (2020) Higher lymph node harvest in patients with a pathologic complete response after neoadjuvant therapy for esophageal cancer is associated with improved survival. *Journal of surgical oncology* 121(4): 654–661. doi: 10.1002/jso.25846
- Maisonneuve P, Lowenfels AB (2015) Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *International journal of epidemiology* 44(1): 186–198. doi: 10.1093/ije/dyu240
- Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, Jackson GA, Hanley J, Wass VJ. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J*. 1980 Dec 13;281(6255):1589-91. doi: 10.1136/bmj.281.6255.1589. PMID: 7004559; PMCID: PMC1715082
- Marchegiani G, Andrianello S, Malleo G, Gregorio L de, Scarpa A, Mino-Kenudson M, Maggino L, Ferrone CR, Lillemoe KD, Bassi C, Castillo CF-D, Salvia R (2017) Does Size Matter in Pancreatic Cancer?: Reappraisal of Tumour Dimension as a Predictor of Outcome Beyond the TNM. *Annals of surgery* 266(1): 142–148. doi: 10.1097/SLA.0000000000001837
- Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*. 1969 Oct 25;2(7626):865-7. doi: 10.1016/s0140-6736(69)92326-5. PMID: 4186452
- Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, Schutt AJ, Weiland LH, Childs DS, Holbrook MA, Lavin PT, Livstone E, Spiro H, Knowlton A, Kalser M, Barkin J, Lessner H, Mann-Kaplan R, Ramming K, Douglas HO Jr, Thomas P, Nave H, Bateman J, Lokich J, Brooks J, Chaffey J, Corson JM, Zamcheck N, Novak JW. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1981 Oct 15;48(8):1705-10. doi: 10.1002/1097-0142(19811015)48:8<1705::aid-cnrcr2820480803>3.0.co;2-4. PMID: 7284971
- Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, Crosby T, Jephcott C, Roy R, Radhakrishna G, McDonald A, Ray R, Joseph G, Staffurth J, Abrams RA, Griffiths G, Maughan T (2013) Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*

14(4): 317–326. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70021-4

Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW (2001) Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet* 358(9293): 1576–1585. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06651-X

Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, Costello E, Greenhalf W, Palmer DH (2018) Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 15(6): 333–348. doi: 10.1038/s41575-018-0005-x

Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Sep 8;304(10):1073-81. doi: 10.1001/jama.2010.1275. PMID: 20823433

Nipp R, Tramontano AC, Kong CY, Pandharipande P, Dowling EC, Schrag D, Hur C (2018) Disparities in cancer outcomes across age, sex, and race/ethnicity among patients with pancreatic cancer. *Cancer medicine* 7(2): 525–535. doi: 10.1002/cam4.1277

Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H (2013) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310(14): 1473–1481. doi: 10.1001/jama.2013.279201

Ormanns, S., I. Esposito, J. T. Siveke, T. Kirchner and J. Neumann (2014). "Pathologie und Molekularpathologie des Pankreaskarzinoms. *Trillium Krebsmedizin* 2014 (Band 23, Heft 3): 110–115

Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, Buckels JAC, Bramhall SR (2007) A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Annals of surgical*

- oncology 14(7): 2088–2096. doi: 10.1245/s10434-007-9384-x
- Pathy S (2009) Chemoradiotherapy in pancreatic carcinoma. Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology 30(2): 55–60. doi: 10.4103/0971-5851.60049
- Pietryga JA, Morgan DE (2015) Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. Journal of gastrointestinal oncology 6(4): 343–357. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.024
- Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R (2010) Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. Best practice & research. Clinical gastroenterology 24(3): 349–358. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007
- Raufi AG, Manji GA, Chabot JA, Bates SE (2019) Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. Seminars in oncology 46(1): 19–27. doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.12.002
- Robert Koch-Institut (RKI) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Kapitel 2 Epidemiologie von Krebserkrankungen 2016: 61–63, aufgerufen über: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen\\_RKI.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen_RKI.pdf) , zuletzt am 11.11.2021
- Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N (2014) Pancreatic adenocarcinoma. The New England journal of medicine 371(11): 1039–1049. doi: 10.1056/NEJMra1404198
- S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom (2013) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-010OL, aufgerufen über [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Pankreaskarzinom/LL\\_Pankreas\\_OL\\_Langversion.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Pankreaskarzinom/LL_Pankreas_OL_Langversion.pdf), zuletzt am 11.11.2021
- Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Takahashi K, Matsui Y, Kitade H, Mergental H, Tanigawa N, Takai S, Kwon AH. Surgical results after preoperative chemoradiation therapy for patients with pancreatic cancer. Pancreas. 2009 Apr;38(3):282-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e31819438c3. PMID: 19142173
- Scheufele F, Hartmann D, Friess H. Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. Transl Gastroenterol Hepatol. 2019 May 17;4:32. doi: 10.21037/tgh.2019.04.09. PMID: 31231699; PMCID: PMC6556697.

- Schmidt CM, Glant J, Winter JM, Kennard J, Dixon J, Zhao Q, Howard TJ, Madura JA, Nakeeb A, Pitt HA, Cameron JL, Yeo CJ, Lillmoen KD (2007) Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 142(4): 572-8; discussion 578-80. doi: 10.1016/j.surg.2007.07.016
- Schorf S, Demir IE, Haller B, Scheufele F, Reyes CM, Tieftrunk E, Sargut M, Goess R, Friess H, Ceyhan GO (2017a) 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– 115. doi: 10.1016/j.suronc.2017.01.007
- Schorf S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Sarm N, Schirren R, Tieftrunk E, Hartmann D, Friess H, Ceyhan GO (2017b) The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews* 55: 96–106. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.03.003
- Schorf S, Demir IE, Sarm N, Scheufele F, Calavrezos L, Sargut M, Schirren RM, Friess H, Ceyhan GO (2018) Meta-analysis of the impact of neoadjuvant therapy on patterns of recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BJS open* 2(2): 52–61. doi: 10.1002/bjs5.46
- Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W (2014) Ductal pancreatic adenocarcinoma. *Deutsches Arzteblatt international* 111(22): 396–402. doi: 10.3238/arztebl.2014.0396
- Shaib WL, Ip A, Cardona K, Aleso OB, Maithel SK, Kooby D, Landry J, El-Rayes BF (2016) Contemporary Management of Borderline Resectable and Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer. *The oncologist* 21(2): 178–187. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0316 doi: 10.1634/theoncologist.2015-0316
- Sherman WH, Chu K, Chabot J, Allendorf J, Schroppe BA, Hecht E, Jin B, Leung D, Remotti H, Addeo G, Postolov I, Tsai W, Fine RL (2015) Neoadjuvant gemcitabine, docetaxel, and capecitabine followed by gemcitabine and capecitabine/radiation therapy and surgery in locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 121(5): 673–680. doi: 10.1002/cncr.29112
- Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF (2003) Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the*

- Society for Surgery of the Alimentary Tract 7(8): 946-52; discussion 952. doi: 10.1016/j.gassur.2003.08.004
- Somers I, Bipat S. Contrast-enhanced CT in determining resectability in patients with pancreatic carcinoma: a meta-analysis of the positive predictive values of CT. *Eur Radiol*. 2017 Aug;27(8):3408-3435. doi: 10.1007/s00330-016-4708-5. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28093626; PMCID: PMC5491588.
- Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, Schmidt J, Friess H, Büchler MW (2007) Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 14(1): 118–127. doi: 10.1245/s10434-006-9131-8
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2019) Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians* 69(1): 7–34. doi: 10.3322/caac.21551
- Somers I, Bipat S (2017) Contrast-enhanced CT in determining resectability in patients with pancreatic carcinoma: a meta-analysis of the positive predictive values of CT. *European radiology* 27(8): 3408–3435. doi: 10.1007/s00330-016-4708-5
- Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, El-Rayes BF, Wang-Gillam A, Lacy J, Hosein PJ, Moorcraft SY, Conroy T, Hohla F, Allen P, Taieb J, Hong TS, Shridhar R, Chau I, van Eijck CH, Koerkamp BG (2016) FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *The Lancet Oncology* 17(6): 801–810. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00172-8
- Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18):2607-15. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2551. PMID: 17577041.
- Tamburrino D, Riviere D, Yaghoobi M, Davidson BR, Gurusamy KS (2016) Diagnostic accuracy of different imaging modalities following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 9: CD011515. doi: 10.1002/14651858.CD011515.pub2
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of

- Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 2;92(3):205-16. doi: 10.1093/jnci/92.3.205. PMID: 10655437.
- Tran KTC, Smeenk HG, van Eijck CHJ, Kazemier G, Hop WC, Greve JWG, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel H (2004) Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Annals of surgery* 240(5): 738–745. doi: 10.1097/01.sla.0000143248.71964.29
- Traverso LW (1980) Preservation of the Pylorus in Pancreaticoduodenectomy. A Follow-up Evaluation. *Annals of surgery* 1980(Vol. 192, No. 3): 306–309 doi: 10.1097/00000658-198009000-00005
- Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, et al. N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(2):257-266. doi:10.1007/s11605-012-1974-7
- Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, Rawcliffe CL, Bassi C, Stocken DD, Cunningham D, O'Reilly D, Goldstein D, Robinson BA, Karapetis C, Scarfe A, Lacaine F, Sand J, Izbicki JR, Mayerle J, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Lind PA, Middleton MR, Anthony A, Sumpter K, Carter R, Büchler MW (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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32(6): 504–512. doi: 10.1200/JCO.2013.50.7657
- Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Michaud DS, Severinsen MT, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Kaaks R, Rohrmann S, Boeing H, Nöthlings U, Trichopoulou A, Moutsiou E, Dilis V, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Vineis P, van Gils CH, Peeters PHM, Lund E, Gram IT, Rodríguez L, Agudo A, Larrañaga N, Sánchez M- J, Navarro C, Barricarte A, Manjer J, Lindkvist B, Sund M, Ye W, Bingham S, Khaw K-T, Roddam A, Key T, Boffetta P, Duell EJ, Jenab M, Gallo V, Riboli E (2010) Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer* 126(10): 2394–2403. doi: 10.1002/ijc.24907

- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691-703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24131140; PMCID: PMC4631139
- Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW (2004) Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *The British journal of surgery* 91(5): 586–594. doi: 10.1002/bjs.4484
- Wang Y, Camateros P, Cheung WY (2019) A Real-World Comparison of FOLFIRINOX, Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel, and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancers. *Journal of gastrointestinal cancer* 50(1): 62–68. doi: 10.1007/s12029-017-0028-5
- Wasif N, Ko CY, Farrell J, Wainberg Z, Hines OJ, Reber H, Tomlinson JS (2010) Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: should we include grade in AJCC staging? *Annals of surgical oncology* 17(9): 2312–2320. doi: 10.1245/s10434-010-1071-7
- Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, Kinoshita T. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2004 Mar;28(2):160-5. doi: 10.1097/00006676-200403000-00007. PMID: 15028948
- Whipple AO (1938) Surgical treatment of Carcinoma of the ampullary region and head of the Pancreas. *American Journal of Surgery* 1938(Vol XL, No. 1): 260-263. doi: 10.1016/S0002-9610(38)90615-4
- Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P, Sobin LH. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer*. 2009 Aug 1;115(15):3483-8. doi: 10.1002/cncr.24320. PMID: 19536900.
- WHO (2019) GLOBOCAN Report 2018, Fact Sheet Germany. International Agency for Research on Cancer, aufgerufen über <https://www.iarc.who.int/infographics/globocan-2018-latest-global-cancer-data/> zuletzt am 11.11.2021
- Xiao Z, Dai Z, Locasale JW (2019) Metabolic landscape of the tumor microenvironment at single cell resolution. *Nature communications* 10(1): 3763. doi: 10.1038/s41467-019-11738-0

Xu X, Wu Q, Wang Z, Zheng S, Ge K, Jia C (2019) Meta-analysis of FOLFIRINOX regimen as the first-line chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer and borderline resectable pancreatic cancer. *Clinical and experimental medicine* 19(1): 149–157. doi: 10.1007/s10238-018-0540-3

Zahlen der deutschen Krebsgesellschaft: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/bauspeicheldruesenkrebs/frueherkennung.html>; aufgerufen am 13.07.2019

Zaorsky NG, Lehrer EJ, Handorf E, Meyer JE (2019) Dose Escalation in Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *American journal of clinical oncology* 42(1): 46– 55. doi: 10.1097/COC.0000000000000472



## **8. Danksagung**

Zuerst möchte ich Herrn Professor Helmut Friess danken, der mir die Gelegenheit gab diese Dissertation an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München zu verfassen. Mein besonderer Dank gilt auch meinem Doktorvater Professor Güralp Ceyhan für die Integration in sein Forschungsteam. Herr Professor Ceyhan bot mir insbesondere in der wichtigen Anfangsphase dieser Promotionsarbeit viel Unterstützung. Leider konnte er die Entstehung dieser Arbeit nicht bis zu ihrem Abschluss begleiten, da sein Weg ihn Ende 2018 an die Acibadem Universität nach Istanbul führte.

Ein weiteres Dankeschön gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Stephan Schorn. Er war von Beginn an mein Ansprechpartner und stand mir mit Rat und Tat zu Seite, um alle wichtigen Fragen zur Datenerhebung, Auswertung sowie Anfertigung der Dissertation zu beantworten. Aufgrund des Universitätswechsels von Herr Professor Ceyhan leistete Herr Dr. Schorn sogar die ersten Korrekturen der fertigen Arbeit. Auch dafür noch einmal ein ausdrückliches Dankeschön.

Mein herzlicher Dank gilt darüber hinaus Herrn Carsten Jäger, welcher uns Doktoranden des Forschungsteams stets unermüdlich und geduldig bei Fragen rund um die Themen Datenbank und Statistik zur Seite stand.

Gebührender Dank gilt außerdem der Hanns-Seidel-Stiftung, ohne deren ideeller wie auch finanzieller Förderung meine Studienzeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Insbesondere meinen Eltern Roswitha und Reinhard Frankerl sowie Rainer und Susanne Pfeifer und auch meinen lieben Geschwistern Marina Pfeifer und Michael Frankerl gebührt mein tiefster Dank. Sie boten mir den nötigen familiären Rückhalt während der gesamten Studien- und Promotionszeit.

Schließlich möchte ich mich von ganzem Herzen meinem Partner Dr. Roman Thiesen für seine beständigen Ermutigungen bedanken. Dank ihm fühlte ich mich nie allein auf meinem Weg

